

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 23, №2

2024



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2024, Т.23, №2**

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

Учредитель

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

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

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

ISSN 2225-6016

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

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

Адрес редакции и издателя

214019, Россия, Смоленская область, Смоленск, ул. Крупской, 28

Смоленский государственный медицинский университет

Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51

E-mail: dr.danandr@yandex.ru, hypoxia@yandex.ru

16+

Дата выхода 15.06.2024 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

- Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В., Юшкевич П.Ф., Чепелева Е.Н. Значимость М-холинореактивных систем в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования с помощью l-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс 5
- Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б., Лебедев А.А. Поведенческие корреляты отмены этанола после его форсированного введения крысам 17
- Соколовская В.В., Крикова А.В., Литвинова А.А., Цветная И.Н. Отдельные фармакоэкономические исследования лечения детей и подростков с нарушениями сердечного ритма на фоне перенесенного Covid-19 на стационарном и амбулаторном этапах лечения 25

ОБЗОРЫ

- Кокарева И.Н., Аббасов Р.Р., Горбушина Н.Е., Халепо О.В. Современные подходы к пониманию основных эффектов и механизмов действия инъекционной карбокситерапии 33
- Дмитриев И.В., Игнатова Н.Б., Абросимов С.Ю. О роли патологоанатомической службы в диагностике инфекционных заболеваний 42
- Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакологическая нейропротекция при ишемических поражениях головного мозга (часть 2. возможные подходы к проведению фармакологической нейропротекции) 54
- Чернова Д.Л., Платонов И.А. Фармакологическая характеристика и возможности применения 65
- Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Можжухина И.Н. Фармакоэпидемиология лечения больных ишемической болезнью сердца в зависимости от функции щитовидной железы 72

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Пунин Д.А., Жемоедов М.В., Юданова Т.А., Пунин А.А., Царёв С.А. Модификация теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 81
- Чудаева О.В., Лагутина Н.М., Черноусова Е.М., Жукова Н.А. Клинический случай тромбоэмболии легочной артерии как осложнения Covid-19 89
- Пунин А.А., Пикалова О.С., Орехова А.О., Хуторова Е.А. Вейп-ассоциированное поражение легких. разбор клинического случая 96
- Хисомов К.Х., Ондар В.С., Ахпашев А.А. Профилактические меры коррекции гериатрических факторов при остеоартрозе крупных суставов 101
- Баженова Д.С., Дехнич С.Н., Михалик Д.С., Шилина А.А., Куцевалова О.Е. Проблемы взаимосвязи саркопении, висцерального ожирения и остеопении у женщин старше 40 лет 107
- Базина И.Б., Козырев О.А., Акуленок Е.В., Сидоренко К.В., Хохлова Ю.А., Зубков С.К., Павлова М.В. Течение хронических форм ишемической болезни сердца при бессимптомной гиперурикемии 114
- Янковая Т.Н., Кулешов Н.С., Деревянкина А.В. Клинический случай успешного лечения артериальной гипертензии в сочетании с тахикардией 120
- Чудаева О.В., Самылова А.Р., Власова Д.В., Корчева В.С., Айрапетов К.В. Клинический случай синдрома Марфана 126

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V., Yushkevich P.F., Chepeleva E.N. The significance of M-cholinoreactive systems in the implementation of the infarct-limiting effect of postconditioning with l-lactate during myocardial ischemia-reperfusion in young and old rats 5
- Shabanov P.D., Likhtman Ya.B., Lebedev A.A. Behavioral correlates of ethanol withdrawal after forced administration in rats 17
- Sokolovskaya V.V., Krikova A.V., Litvinova A.A., Tsvetnaya I.N. Selected pharmacoeconomical studies of the treatment of children and adolescents with cardiac arrhythmias against the background of Covid-19 at the inpatient and outpatient stages of treatment 25

REVIEWS

- Kokareva I.N., Abbasov R.R., Gorbushina N.E., Khalepo O.V. Modern approaches to understanding the main effects and mechanisms of action of injection-based carboxytherapy 33
- Dmitriev I.V., Ignatova N.B., Abrosimov S.Yu. On the role of the pathology service in the diagnosis of infectious diseases 42
- Novikov V.E., Pozhilova E.V. Pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions (part 2. possible approaches to pharmacological neuroprotection) 54
- Chernova D.L., Platonov I.A. Pharmacological characteristics and possibilities of using janus kinase inhibitors in the clinical practice of a doctor 65
- Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Mozzhukhina I.N. Genetic predictors and genotype-based therapy for atrial fibrillation 72

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

- Punin D.A., Zhemoedov M.V., Yudanov T.A., Punin A.A., Tsarev S.A. A 6-minutes walk test modification for patients with chronic obstructive pulmonary disease 81
- Chudaeva O.V., Lagutina N.M., Chernousova E.M., Zhukova N.A. Clinical case of pulmonary embolism as a complication of Covid-19 89
- Punin A.A., Pikalova O.S., Orekhova A.O., Khutorova E.A. Vape-associated lung disease. clinical case analysis 96
- Khisomov K.H., Ondar V.S., Akhpashev A.A. Preventive measures for the correction of geriatric factors in osteoarthritis of large joints 101
- Bazhenova D.S., Dekhnic S.N., Mikhalik D.S., Shilina A.A., Kutsevalova O.E. Problems of the relationship of sarcopenia, visceral obesity and osteopenia in women over 40 years old 107
- Bazina I.B., Kozhyrev O.A., Akulenok E.V., Sidorenko K.V., Khokhlova Yu.A., Zubkov S.K., Pavlova M.V. The course of chronic forms of coronary heart disease in asymptomatic hyperuricemia 114
- Yankovaya T.N., Kuleshov N.S., Derevyankina A.V. A clinical case of successful treatment of hypertension in combination with tachycardia in a polyclinic 120
- Chudaeva O.V., Samylova A.R., Vlasova D.V., Korcheva V.S., Airapetov K.V. Clinical case of diagnostics and treatment of a patient with Marfan syndrome 126

- Удовенко А.А., Шестакова В.Н., Сосин Д.В., Евсеев А.В., Глущенко В.А., Индюкова Е.Д., Лямец Л.Л. Особенности показателей ультразвукового доплерографического исследования сосудов головного мозга и шеи у детей, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию в антенатальном периоде
- Удовенко А.А., Шестакова В.Н., Сосин Д.В., Евсеев В.А., Глущенко В.А., Волкова Е.А., Лямец Л.Л. Оценка основных показателей, полученных при помощи дисперсионного картирования эдлектрокардиограммы скрининговой системы «кардиовизор» у воспитанников учреждений социальной сферы для несовершеннолетних младшего школьного возраста, перенесших хроническую гипоксию в антенатальном периоде
- Иноземцова О.А., Горшкова Е.П., Антонова А.А., Каширская Е.И., Гришанова В.П., Яманова Г.А. Случай нейрофиброматоза в практике врача-педиатра
- Литвинова А.А., Соколовская В.В. Сравнительный анализ клинических проявлений, лабораторной диагностики и исходов инвазивных форм менингококковой инфекции у детей смоленской области и различных регионов РФ (2012-2021 гг.)
- Султанов И.С., Бобошко И.Е., Жданова Л.А., Бобошко И.В. Конституциональный подход к амбулаторному сопровождению детей дошкольного возраста с хроническим аденоидитом
- Демьяненко А.Н., Игнатъева А.А., Демьянова Е.А., Новикова Ю.С., Кирсанова А.А., Кургузова Е.А. Частота выявления маркеров нарушения функции печени и формирования неалкогольной жировой болезни печени у детей и подростков с метаболическими нарушениями
- Филатова Е. А., Разуваева Ю.Ю., Леднева В.С., Ульянова Л.В. Клинический случай девочки 6 лет с синдромом Арбаледы-Там
- Осминина М.К., Подчерняева Н.С., Алексакова Н.В., Афонина Е.Ю., Николаева М.Н., Зискина Н.К. Характер и частота поражения суставов у детей с различными формами ограниченной склеродермы
- Choudhary N.A.S., Pokusaeva V.N., Mitsyuk N.A. Family setup and reproductive plans of indian medical students
- Кулешов А.А., Данилов А.И. Клинический случай выделения полирезистентного штамма *Roaultella Terrigena* у пациента урологического профиля
- Бойкова Е.И., Гуляев И.Е. Анализ прописей металлических лигатурных брекетов фирмы Azdent
- ОБЗОРЫ*
- Скотников А.С., Лазарева В.В., Грибова Ю.А., Ильюшина И.В. Частные случаи фибрилляции предсердий: особенности коморбидности
- Сайфиддинзода З.Х. Клинико-диагностические особенности метаболического синдрома у детей с йододефицитными состояниями
- 131 Udovenko A.A., Shestakova V.N., Sosin D.V., Evseev A.V., Glushchenko V.A., Indyukova E.D., Lyamec L.L. Features of the indicators of ultrasound doppler examination of the vessels of the brain and neck in children raised in social institutions who have suffered chronic intrauterine hypoxia in the antenatal period
- 140 Udovenko A.A., Shestakova V.N., Sosin D.V., Evseev A.V., Glushchenko V.A., Volkova E.A., Lyamec L.L. Evaluation of the main indicators obtained using dispersion mapping of the edelectrocardiogram of the screening system "cardiovisor" in pupilsof social institutions for minors of primary school age who have suffered chronic fetal hypoxia in the antenatal period
- 148 Inozemtsova O.A., Gorshkova E.P., Antonova A.A., Kashirskaya E.I., Grishanova V.P., Yamanova G.A. A case of neurofibromatosis in the practice of a pediatric
- 154 Litvinova A.A., Sokolovskaya V.V. Comparative analysis of clinical manifestations, laboratory diagnostics and outcomes of invasive forms of meningococcal infection in children of the smolensk region and various regions of the Russian Federation (2012-2021)
- 160 Sultanov I.S., Boboshko I.E., Zhdanova L.A., Boboshko I.V. Constitutional approach to outpatient support for preschool children with chronic adenoiditis
- 167 Demyanenko A.N., Ignatieva A.A., Demyanova E.A., Novikova Yu.S., Kirsanova A.A., Kurguzova E.A. Frequency of detection of markers of impaired liver function and the formation of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents with metabolic disorders
- 173 Filatova E.A., Razuvaeva Yu.Yu., Ledneva V.S., Ulyanova L.V. The clinical case of a 6-year-old girl with Arbaleda-Tham syndrome
- 178 Osminina M.K., Podchernyaeva N.S., Alexakova N.V., Afonina E.Yu., Nicolaeva M.N., Ziskina N.K. The nature and frequency of joint damage in children with various forms of limited scleroderma
- 185 Чоудхари Н.А.С., Покусаева В.Н., Мицюк Н.А. Семейные установки и репродуктивные планы индийских студентов-медиков
- 194 Kuleshov A.A., Danilov A.I. A clinical case of isolation of a polyresistant strain of *Roaultella Terrigena* in a urological patient
- 198 Boikova E.I., Gulyaev I.E. Analysis of the prescriptions of metal ligature bracket from firm Azdent
- REVIEWS*
- 205 Skotnikov A.S., Lazareva V.V., Gribova Yu.A., Ilyushina I.V. Special cases of atrial fibrillation: features of comorbidity
- 215 Zainabbibi Kh. Sayfiddinzoda. Clinical and diagnostic features of metabolic syndrome in children with iodine deficiency conditions

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Тюнина Е.Д., Лосенкова С.О. Исследование стабильности трансдермального геля с холина альфосцератом
- Дьякова Н.А. Изучение закономерностей накопления природных и техногенных радионуклидов синантропной флорой воронежской области на примере травы тысячелистника обыкновенного
- Курдюков Е.Е., Правдивцева О.Е., Фриндак К.А., Неклюдова В.А., Плешакова Д.А. Количественное определение суммы фенилпропаноидов в настойке стевии методом спектрофотометрии
- 222 Tyunina E.D., Losenkova S.O. Stability study of transdermal gel with choline alfoscerate
- 231 Dyakova N.A. Study of patterns of accumulation of natural and man-made radionuclides by synanthropic flora of voronezh region on example of common yarrow grass
- 240 Kurdyukov E.E., Pravdivtseva O.E., Frindak K.A., Neklyudova V.A., Pleshakova D.A. Quantitative determination of the amount of phenylpropanoids in the

PHARMACEUTICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Позднякова Т.А. Установление морфолого-анатомических особенностей травы Астрагала датского (Astragalus Danicus Retz.) 246 stevia setting by spectrophotometry
Pozdnyakova T.A. Establishment of morphological and anatomical features of the herb Astragalus Danicus Retz.
- Лабковская М.В., Шмыгарева А.А., Куркин В.А. Минеральный состав лекарственных растений, применяемых в урологии 253 Labkovskay M.V., Shmygareva A.A., Kurkin V.A. Mineral composition of medicinal plants used in urology
- Герасимова Д.А., Кондратюк П.А., Герасимова Е.В., Захарова О.В., Лобутева Л.А., Попкова Т.В. Анализ «затраты-полезность» терапии ревматоидного артрита тоцилизумабом в сравнении с другими биологическими препаратами 259 Gerasimova D.A., Kondratyuk P.A., Gerasimova E.V., Zaharova O.V., Lobuteva L.A., Popkova T.V. Cost-utility analysis of tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis in comparison with other biological drugs

ЮБИЛЕИ

- Бекезин В.В., Пересецкая О.В., Нагорная С.В. Людмила Вячеславовна Козлова: к юбилею врача-педиатра, педагога, ученого, общественного деятеля 269 Bekezin V.V., Peresetskaya O.V., Nagornaya S.V. Lyudmila Vyacheslavovna Kozlova: to the anniversary of the pediatrician, teacher, scientist, public figure
- Удовикова О.И., Иванишкина Е.В. Доцент Петр Иванович Подчеко (к 90-летию со дня рождения) 275 Udovikova O.I., Ivanishkina E.V. Associate professor Petr Ivanovich Podcheko (to the 90th anniversary of birthday)

Anniversaries

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.127-005.4-092.4:612.8.04:616-092

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.1 EDN: AJXIZU

ЗНАЧИМОСТЬ М-ХОЛИНОРЕАКТИВНЫХ СИСТЕМ В РЕАЛИЗАЦИИ ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ L-ЛАКТАТА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРFUЗИИ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

© Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В., Юшкевич П.Ф., Чепелева Е.Н.

*Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220083, Минск, пр. Дзержинского, 83**Резюме*

Цель. Выяснить значимость М-холинореактивных систем (М-ХРС) в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс.

Методика. Исследование выполнено на 141 крысах-самцах. Животные были разделены на 8 групп: Контроль_{молодые} и Контроль_{старые} – молодые/старые крысы, которым осуществлялась 30-минутная ишемия миокарда с последующей 120-минутной реперфузией; Атропин + Контроль_{молодые} и Атропин + Контроль_{старые} – молодые/старые крысы, которым через 15 мин после ишемии/реперфузии миокарда вводили внутривенно атропин в дозе 2 мг/кг; ПостЛ_{молодые} и ПостЛ_{старые} – молодые/старые крысы, которым через 25 мин от начала реперфузии выполнялось ПостЛ; Атропин + ПостЛ_{молодые} и Атропин + ПостЛ_{старые} – молодые/старые крысы, которым через 15 мин после реперфузии миокарда вводили атропин в дозе 2 мг/кг и через 10 мин после этого выполняли ПостЛ. После завершения реперфузии сердце извлекали и с помощью компьютерной планиметрии измеряли размеры зоны некроза.

Результаты. Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в исследуемых группах были следующими: Контроль_{молодые} составил $45 \pm 4 \%$, Контроль_{старые} – $47 \pm 5 \%$, Атропин + Контроль_{молодые} – $47 \pm 5 \%$, Атропин + Контроль_{старые} – $48 \pm 7 \%$, ПостЛ_{молодые} – $33 \pm 3 \%$ ($p < 0,01$), ПостЛ_{старые} – $35 \pm 4 \%$ ($p < 0,01$), Атропин + ПостЛ_{молодые} – $41 \pm 4 \%$, Атропин + ПостЛ_{старые} – $32 \pm 4 \%$ ($p < 0,01$).

Заключение. В условиях действия в организме животных атропина (2 мг/кг) инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ сохраняется у старых, но не у молодых крыс. Полученные данные дают основания говорить о том, что активность М-ХРС имеет значение в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс.

Ключевые слова: инфаркт-лимитирующий эффект, ишемически-реперфузионное повреждение, посткондиционирование с помощью L-лактата, атропин, М-холинореактивные системы, возраст

THE SIGNIFICANCE OF M-CHOLINOREACTIVE SYSTEMS IN THE IMPLEMENTATION OF THE INFARCT-LIMITING EFFECT OF POSTCONDITIONING WITH L-LACTATE DURING MYOCARDIAL ISCHEMIA-REPERFUSION IN YOUNG AND OLD RATS

Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V., Yushkevich P.F., Chepeleva E.N.

*Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus**Abstract*

Objective. To determine the significance of M-cholinoreactive systems (M-CRS) in the implementation of the infarct-limiting effect of postconditioning with L-lactate (PostL) during myocardial ischemia-reperfusion in young and old rats.

Methods. The study was carried out on 141 white male rats. The animals were divided into 8 groups: Control_{young} and Control_{old} – young/old rats, which underwent 30 minutes of myocardial ischemia

followed by 120 minutes of reperfusion; Atropine + Control_{young} and Atropine + Control_{old} – young/old rats that were intravenously administered atropine at a dose of 2 mg/kg 15 min after myocardial ischemia/reperfusion; PostL_{young} and PostL_{old} – young/old rats that modulate PostL 25 min from the start of reperfusion; Atropine + PostL_{young} and Atropine + PostL_{old} – young/old rats that were administered atropine at a dose of 2 mg/kg 15 min after myocardial reperfusion and 10 min after this were subjected to PostL. After reperfusion, the heart was removed and the size of the necrosis zone was studied using computer planimetry.

Results. The sizes of the necrosis zone in the left ventricular myocardium in animals in the study groups were as follows: Control_{young} was $45 \pm 4 \%$, Control_{old} – $47 \pm 5 \%$, Atropine + Control_{young} – $47 \pm 5 \%$, Atropine + Control_{old} – $48 \pm 7 \%$, PostL_{young} – $33 \pm 3 \%$ ($p < 0,01$), PostL_{old} – $35 \pm 4 \%$ ($p < 0,01$), Atropine + PostL_{young} – $41 \pm 4 \%$, Atropine + PostL_{old} – $32 \pm 4 \%$ ($p < 0,01$).

Conclusion. Under conditions of action in animals of atropine (2 mg/kg), the infarction-limiting effect of PostL is preserved in old but not young rats. The data obtained give grounds to say that M-CRS activity is important in the mechanisms of implementation of the infarct-limiting effect of PostL in young, but not in old rats.

Keywords: infarction-limiting effect, ischemia-reperfusion injury, postconditioning with L-lactate, atropine, M-cholinergic systems, age

Введение

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности и инвалидности в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире и представляет собой глобальную социально-экономическую проблему в сфере общественного здоровья населения. Одним из наиболее серьезных осложнений ИБС является острый инфаркт миокарда (ОИМ) [1, 4].

Реперфузия является обязательным условием для спасения ишемизированного миокарда от инфаркта, но в то же время способствует формированию необратимого повреждения сердца. Размер зоны некроза в миокарде, возникающий в результате повреждения, вызванного как ишемией, так и реперфузией, является основным фактором, определяющим прогноз пациентов, перенесших ОИМ. Принимая во внимание, что все большее число пациентов выживает после ОИМ в основном благодаря своевременной реперфузии и лучшему медикаментозному лечению и многие из этих пациентов имеют прогрессирующее ремоделирование миокарда и, в конечном итоге, сердечную недостаточность, существует необходимость в дополнительной кардиопротекции помимо реперфузии с целью минимизации размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка, как основной детерминанты развивающейся сердечной недостаточности [22]. По литературным данным, в настоящее время нет более сильной кардиопротекции, чем за счет феноменов кондиционирования миокарда, которые изучаются на протяжении последних трех десятилетий. Однако, несмотря на достигнутые успехи в изучении методов кардиопротекции и ее механизмов, в настоящее время общая концепция защиты миокарда остается не сформированной [2, 10, 22].

Авторами в ранее проведенном исследовании было показано, что после 15-минутной ишемии обеих нижних конечностей у крыс, что характерно для модели дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПост), повышается уровень L-лактата в крови в 2,28 раза ($p < 0,001$) с 1,55 (1,47; 1,92) мМоль/л до 3,54 (3,35; 3,69) мМоль/л, а выполнение посткондиционирования с помощью L-лактата (ПостЛ) путем введения нейтрального L-лактата на 25-й мин реперфузии в дозе 10 мг/кг приводит к снижению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 28,2 % ($p < 0,01$), то есть ослабляется реперфузионное повреждение сердца [6, 8].

В практическом здравоохранении потребность в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения чаще всего необходима пациентам с различными факторами риска ССЗ, к числу которых относится и пожилой возраст [7, 14, 15, 31, 32]. Данные многочисленных научных исследований свидетельствуют о важном значении парасимпатической регуляции сердечной деятельности в механизмах защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждений [3, 13, 20, 25]. Известно, что процессы старения организма сопровождаются ослаблением влияния парасимпатической регуляции на сердце, что связано с деструкцией холинергических нервных окончаний, снижением интенсивности процессов синтеза ацетилхолина и числа M-холинорецепторов в миокарде [18, 29].

Принимая во внимание тот факт, что в организме старых животных происходят значительные морфофункциональные и биохимические изменения [14, 15, 18, 29], были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей и, в частности, изменения в них активности периферических М-холинореактивных систем (М-ХРС), могут сказываться на кардиопротекторной эффективности ПостЛ.

Цель исследования – выяснить особенности инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина.

Методика

Исследование проведено на 141 наркотизированных белых крысах-самцах (58 молодых крыс, возраст которых составил 3-5 мес., а масса – 200-220 г и 83 старые крысы, возраст которых составил 23-25 мес., а масса – 400-450 г). С целью выяснения значимости М-ХРС в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда на молодых и старых крысах были проведены следующие эксперименты, схематические изображения протоколов которых представлены на рис. 1.

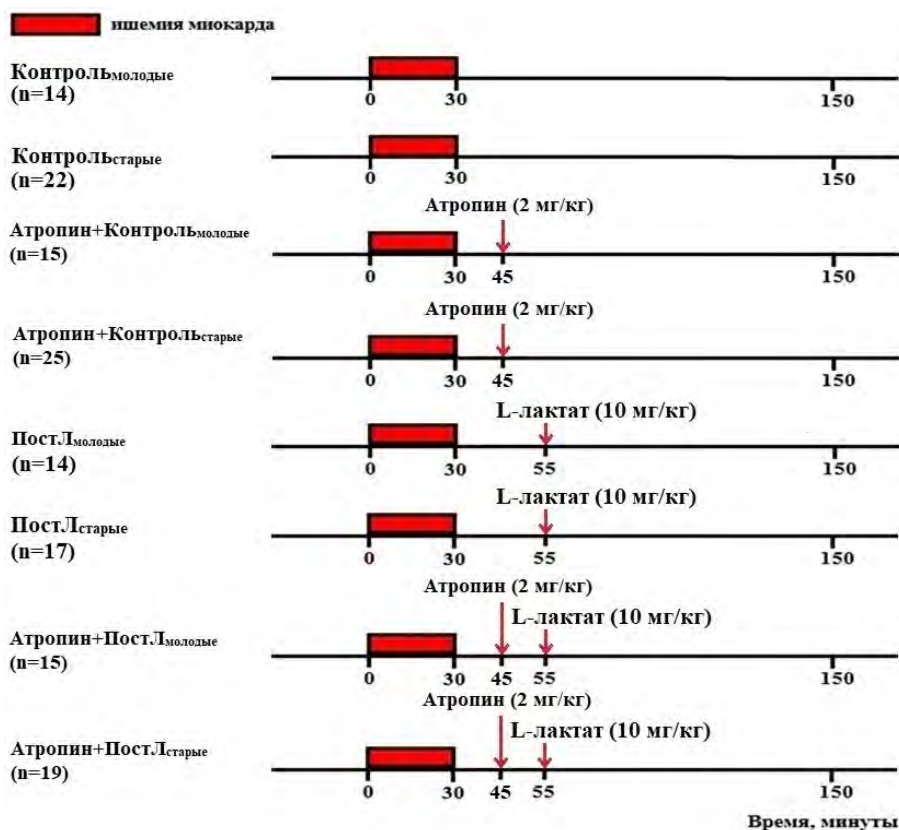


Рис. 1. Схематическое изображение протоколов эксперимента для выяснения кардиопротекторной эффективности ПостЛ у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина

Эксперименты проводились в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными (протокол №1 от 15.09.2022 комитета по биомедицинской этике Белорусского государственного медицинского университета). Животные содержались в стандартных условиях вивария Белорусского государственного медицинского университета с свободным доступом к пище и воде. Все болезненные процедуры выполняли на наркотизированных животных.

Для наркотизации животных применяли тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией в левую общую яремную вену поддерживающей дозы 10 мг/кг/час с помощью инъекционного насоса В. Braun (Германия). Адекватность выполненной общей анестезии оценивалась по отсутствию рефлекторного отдергивания задней конечности животного на укол. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата искусственной вентиляции легких Harvard Rodent Ventilator (model 683) (Harvard, США) с частотой дыхания 56-60 в мин. В ходе экспериментов постоянно регистрировались электрокардиограмма (ЭКГ) во II стандартном отведении при помощи электрокардиографа (Harvard Apparatus, США) с использованием игольчатых электродов, помещаемых подкожно на конечности, и системное артериальное давление (АД). Для измерения АД прямым методом крысам канюлировали правую общую сонную артерию катетером, соединенным с электроманометром. Доступ к трахее и сонной артерии осуществлялся через срединный разрез кожи на шее с последующим тупым разделением тканей пинцетами. Ректальная температура у крыс измерялась электротермометром (Harvard Apparatus, США) и поддерживалась электрогрелкой на уровне $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Полученные при выполнении исследования данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4 (Великобритания).

Доступ к сердцу осуществлялся путем торакотомии через IV межреберье. После осуществления торакотомии через IV межреберье производилась визуализация сердца. Далее, тупым способом, с помощью браншей анатомических пинцетов удалялся перикард. На границе свободного края ушка левого предсердия визуализировалась левая коронарная артерия (ЛКА), под переднюю нисходящую ветвь которой подводилась лигатура (пролен 6/0, Ethicon, Германия). Передняя нисходящая ветвь ЛКА у крыс является основным сосудом кровоснабжения передней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки и передней боковой стенки левого желудочка, лигирование которой является наиболее часто используемым методом в изучении инфаркта миокарда.

Воспроизведение обратимой окклюзии передней нисходящей ветви ЛКА осуществлялось в несколько этапов: (1) подведение лигатуры под переднюю нисходящую ветвь ЛКА, отрезание атравматической иглы; (2) два свободных конца лигатуры проводились через полиэтиленовую трубку малого диаметра; (3) натяжение концов нитки с последующей их фиксацией с помощью наложения зажима на полиэтиленовую трубку; (4) при реперфузии осуществлялось снятие зажима. После 15-минутного периода гемодинамической стабилизации крысам выполнялась 30-минутная окклюзия передней нисходящей ветви ЛКА. Окклюзия артерии проявлялась побледнением ишемизированной области, снижением АД (на 10-30 мм рт. ст.) и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда осуществлялась путем удаления зажима с ЛКА. Продолжительность реперфузии составляла 120 мин. Реперфузия миокарда подтверждалась возвращением сегмента ST к изолинии и исчезновением побледнения.

В ходе выполнения экспериментов у животных изучались следующие показатели гемодинамики: $AD_{\text{ср}}$ (мм рт. ст.) и ЧСС (уд/мин). $AD_{\text{ср}}$ рассчитывали как $AD_{\text{диастолическое}} + 1/3(AD_{\text{систолическое}} - AD_{\text{диастолическое}})$. Показатели гемодинамики регистрировались непрерывно в течение эксперимента и оценивались в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии передней нисходящей ветви ЛКА, в начале реперфузии миокарда, а также каждые 30 мин в течение периода реперфузии. Значения гемодинамических показателей в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки принимались в качестве исходных значений данных показателей.

Во время ишемии-реперфузии миокарда подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма. При этом у крыс регистрировались следующие нарушения сердечного ритма: фибрилляции желудочков (ФЖ), пароксизмальные желудочковые тахикардии (ПЖТ), парные желудочковые экстрасистолы, желудочковые экстрасистолы по типу бигеминии.

Выяснение инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у крыс проводилось у животных, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую внутреннюю яремную вену 0,5 мл 40 мМоль нейтрализованного раствора L-молочной кислоты (Sigma-Aldrich, США), т. е. в дозе 10 мг/кг. Крысам контрольной группы через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену физиологический раствор (физ. р-р) в объеме 0,5 мл. Для приготовления нейтрализованного L-лактата для инъекций L-молочную кислоту растворяли в 0,9 %-м растворе NaCl с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH. Доза L-лактата (10 мг/кг) в модели ПостЛ была выбрана с целью обеспечить уровень L-лактата в крови, близкий к тому, что имел место после 15-минутного наложения зажимов на обе бедренные артерии, что имеет место во время дистантного ишемического посткондиционирования [6, 7, 8].

Изучение инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ при ишемии и реперфузии миокарда у старых и молодых крыс в условиях угнетения периферических М-ХРС проводилось после однократного

введения в левую внутреннюю яремную вену 0,2% раствора М-холиноблокатора атропина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 2 мг/кг, которое осуществлялось за 10 мин до воспроизведения у крыс ПостЛ.

Крыс выводили из эксперимента спустя 2 ч. после начала реперфузии путем иссечения сердца из грудной полости для последующего окрашивания и определения зоны риска (зоны ишемии) и зоны некроза (зоны инфаркта). С целью определения зоны риска в конце реперфузии осуществляли кратковременную реокклюзию передней нисходящей ветви ЛКА и вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 5% раствора синьки Эванса (Sigma-Aldrich, США). После замораживания в морозильной камере (-20°C в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Данные срезы взвешивали на лабораторных весах Adventurer AR 1530 (Ohaus, Швейцария) и сканировали при помощи сканера Epson (Китай) с обеих сторон. При этом зону риска определяли как зону, не окрашенную в синий цвет. Для идентификации зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ [17]. Срезы миокарда левого желудочка помещали в 1% раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37,0°C и в дальнейшем после 24-часовой инкубации срезов в 10% растворе формалина в термостате при температуре 37,0°C срезы сканировали повторно с обеих сторон. Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была бледно-розового цвета. Размеры анализируемых зон некроза определяли при помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop CS 2013 и взвешивания срезов как соотношение массы зоны некроза к массе зоны риска, выраженное в % [6].

Полученные данные анализировались с использованием программы GraphPad Prism 9.3.1. Статистическую значимость различий полученных данных при их параметрическом распределении оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони, при этом результаты представлялись в виде: среднее \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Для анализа непараметрического распределения полученных данных использовали критерий Крускала-Уоллиса и тест множественных сравнений Данна, при этом результаты были представлены в виде: медиана и квартили в виде $Me [Q25; Q75]$. Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты исследования

Общая выживаемость крыс после острой коронарной окклюзии составила 68,1% (45 крыс из 141 погибло в период ОИМ и последующей реперфузии). При этом в группе Контроль_{молодые} выживаемость животных составила 85,7%, в группе Контроль_{старые} – 54,5%, в группе Атропин + Контроль_{молодые} – 80,0 %, в группе Атропин + Контроль_{старые} – 48,0 %, в группе ПостЛ_{молодые} – 85,7 %, в группе ПостЛ_{старые} – 70,6 %, в группе Атропин + ПостЛ_{молодые} – 80,0 % и в группе Атропин + ПостЛ_{старые} – 63,2 %. У старых крыс за время 30-минутной коронароокклюзии и последующей 120-минутной реперфузии имело место значительное снижение выживаемости в сравнении с молодыми крысами (погибло 35 старых и 10 молодых крыс), что свидетельствует о более чем трехкратном снижении устойчивости миокарда старых крыс к повреждению, вызванному ишемией и реперфузией. В итоге из каждой группы животных для последующего анализа данных было отобрано по 12 крыс.

Установлено, что во всех экспериментальных группах молодых и старых крыс во время острой коронарной недостаточности имело место снижение $АД_{ср}$ ($p < 0,05$) в сравнении с его исходными значениями. В начале реперфузии в группах Контроль_{старые}, Атропин + Контроль_{старые}, ПостЛ_{старые}, Атропин + ПостЛ_{молодые} и Атропин + ПостЛ_{старые} также имело место статистически значимое снижение $АД_{ср}$ ($p < 0,05$) в сравнении с его исходными значениями. У животных, которым осуществлялось введение в левую внутреннюю яремную вену 0,2 %-го раствора М-холиноблокатора атропина в дозе 2 мг/кг на 15-й минуте реперфузии миокарда, отмечалось статистически значимое повышение ЧСС ($p < 0,01$) в сравнении с его исходными значениями на 30, 60, 90 и 120-й минутах реперфузии. Изменение показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у старых и молодых крыс представлено в таблице.

В ходе исследования выявлено, что в группе Контроль_{молодые} у 9 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а у 11 животных – ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 10 крыс данной группы.

Таблица. Изменение показателей гемодинамики во время ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс с ПостЛ и без в условиях системного действия в организме животных атропина (2 мг/кг)

Показатели гемодинамики		Молодые крысы				Старые крысы			
		Контроль (n=12)	Атропин + Контроль (n=12)	ПостЛ (n=12)	Атропин + ПостЛ (n=12)	Контроль (n=12)	Атропин + Контроль (n=12)	ПостЛ (n=12)	Атропин + ПостЛ (n=12)
До начала острой ишемии миокарда	АД _{ср}	81±5	85±3	82±3	84±3	88±5	92±5	87±5	89±4
	ЧСС	415±16	416±15	410±15	415±13	448±17	430±15	439±18	435±19
Начало острой ишемии миокарда	АД _{ср}	68±4*	71±4*	69±4*	68±5*	70±5*	72±5*	71±4*	72±4*
	ЧСС	430±14	425±22	434±16	426±19	408±24	418±20	404±17	424±22
Начало реперфузии	АД _{ср}	75±5	77±5	76±4	73±3*	73±4*	79±4*	74±5*	77±4*
	ЧСС	433±23	430±20	420±23	416±17	407±31	420±30	399±35	427±18
30 мин. реперфузии	АД _{ср}	77±4	79±4	75±4	75±5	76±5	81±5	77±5	78±4
	ЧСС	439±19	515±30**	424±21	495±21**	404±24	525±28**	403±29	514±24**
60 мин. реперфузии	АД _{ср}	76±5	79±5	78±5	76±4	78±6	82±6	78±4	79±5
	ЧСС	432±16	523±25**	415±21	502±20**	398±23	533±21**	406±21	521±23**
90 мин. реперфузии	АД _{ср}	78±4	81±4	78±4	77±5	78±5	82±4	80±4	81±4
	ЧСС	420±16	515±24**	417±18	491±17**	393±25	519±25**	416±24	512±20**
120 мин. реперфузии	АД _{ср}	80±5	81±5	80±3	81±4	79±5	84±6	81±5	83±3
	ЧСС	413±17	505±25**	420±17	484±22**	387±25	515±21**	421±21	503±19**

Примечание: * / ** – $p < 0,05$ / $p < 0,01$ – различия статистически значимы в сравнении с исходными значения

В группе Контроль_{старые} в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечались ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались также у 11 животных данной группы. В ходе исследования также установлено, что в группе Атропин + Контроль_{молодые} у 11 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а у 10 животных данной группы была выявлена ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 11 крыс данной группы. В группе Атропин + Контроль_{старые} в период острой коронарной окклюзии у 12 крыс отмечались ФЖ, а у 10 – ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались также у 11 животных данной группы. В группе ПостЛ_{молодые} в период острой коронарной окклюзии у 9 из 12 крыс отмечалась ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма отмечались у 7 животных данной группы. В группе ПостЛ_{старые} в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ – у 10 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 8 животных данной группы. В группе Атропин + ПостЛ_{молодые} в период 30-минутной ишемии миокарда ФЖ и ПЖТ были выявлены у 11 из 12 животных. Реперфузионные аритмии имели место у 10 животных данной группы. В группе Атропин + ПостЛ_{старые} в период острой коронарной недостаточности у 11 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а у 10 – ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма имели место у 12 животных данной группы.

При изучении антиаритмической эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина (2 мг/кг) были получены следующие данные по продолжительности аритмий: Контроль_{молодые} – 167 (49; 233) с, Контроль_{старые} – 237 (128; 331) с, Атропин + Контроль_{молодые} – 176 (91; 214) с, Атропин + Контроль_{старые} – 164 (89; 275) с, ПостЛ_{молодые} – 145 (27; 192) с; ПостЛ_{старые} – 97 (66; 154) с; Атропин + ПостЛ_{молодые} – 182 (54; 258) с и Атропин + ПостЛ_{старые} – 192 (77; 314) с (рис. 2). Таким образом, длительность нарушений сердечного ритма в исследуемых группах молодых и старых крыс, подвергнутых атропинизации и ПостЛ, сопоставима с таковой в группах контроля ($p > 0,05$).

При изучении кардиопротекторной эффективности ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина статистически значимых различий между анализируемыми группами по показателю размера зоны риска (зоны ишемии) в миокарде левого желудочка не выявлено. Так, зона ишемии в группе Контроль_{молодые} составила 54 ± 3 %, Контроль_{старые} – 55 ± 3 %, Атропин + Контроль_{молодые} – 49 ± 5 %, Атропин + Контроль_{старые} – 53 ± 6 %, ПостЛ_{молодые} – 52 ± 4 %, ПостЛ_{старые} – 53 ± 3 %,

Атропин + ПостЛ_{молодые} – 50 ± 4 % и Атропин + ПостЛ_{старые} – 54 ± 5 %. Таким образом, во всех анализируемых группах крыс размеры зон риска в миокарде левого желудочка были сопоставимы.

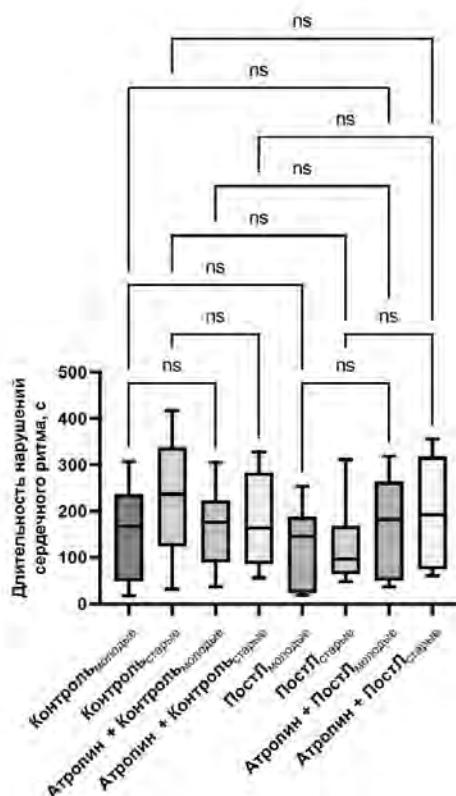


Рис. 2. Влияние ПостЛ на длительность нарушений сердечного ритма во время ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных атропина (2 мг/кг). ns – различия не достоверны

Размер инфаркта является важным показателем повреждения миокарда из-за его влияния на сократимость сердца. Установлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в группе Контроль_{молодые} составил 45 ± 4 %, а в группе Контроль_{старые} – 47 ± 5 %. В контрольных группах крыс, которым осуществлялось введение на 15-й минуте реперфузии блокатора М-ХРС атропина в дозе 2 мг/кг, формировались следующие размеры зон некроза: в группе Атропин + Контроль_{молодые} – 47 ± 5 %, а в группе Атропин + Контроль_{старые} – 48 ± 7 %. После внутривенного введения животным L-лактата (10 мг/кг), которое осуществлялось через 25 мин после начала реперфузии, у крыс при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировались следующие размеры зон некроза: в группе ПостЛ_{молодые} – 33 ± 3 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами Контроль_{молодые} и Атропин + Контроль_{молодые}), а в группе ПостЛ_{старые} – 35 ± 4 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами Контроль_{старые} и Атропин + Контроль_{старые}). Размер зон некроза в группах молодых и старых животных, которым на 15-й минуте реперфузии вводили блокатор М-ХРС атропин (2 мг/кг), а затем внутривенно вводили L-лактат, был следующим: в группе Атропин + ПостЛ_{молодые} – 41 ± 4 %, а в группе Атропин + ПостЛ_{старые} – 32 ± 4 % ($p < 0,01$ в сравнении с группами Контроль_{старые} и Атропин + Контроль_{старые}) (рис. 3). Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженного инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых и старых крыс. Однако в условиях системного действия в организме животных блокатора М-ХРС атропина (2 мг/кг) у молодых крыс ПостЛ оказывало менее выраженный инфаркт-лимитирующий эффект. У старых животных в условиях системного действия в их организме атропина инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ сохранялся.

Таким образом, данные выполненных исследований дают основания заключить, что активность периферических М-ХРС имеет значение в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс. Такое заключение согласуется с имеющимися литературными данными о том, что у старых крыс имеет место выраженное снижение интенсивности процессов синтеза ацетилхолина и активности ацетилхолинтрансферазы, свидетельствующее о нарушении процессов холинергической регуляции сердечной деятельности у таких животных.

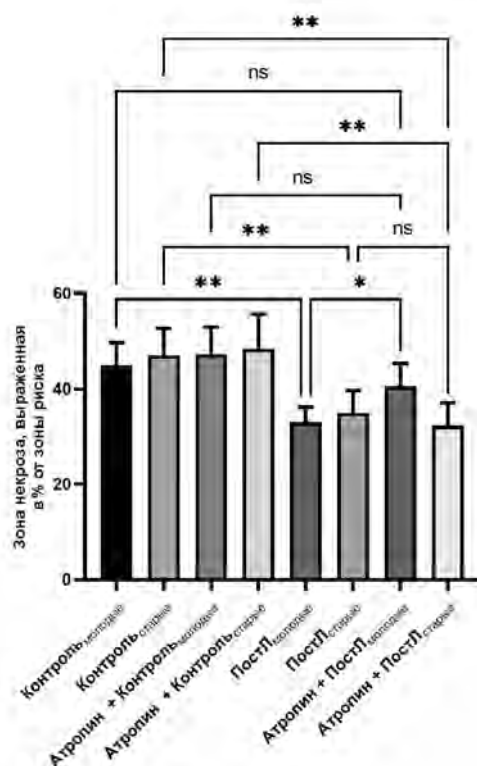


Рис. 3. Влияние ПостЛ на размеры зон некроза в миокарде левого желудочка во время ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных атропина (2 мг/кг). * / ** – $p < 0,05$ / $p < 0,01$ – различия статистически значимы; ns – различия не достоверны

Обсуждение результатов исследования

По имеющимся научным данным, реперфузия действительно спасает ишемизированный миокард от инфаркта, который распространяется волнообразно во время продолжительной ишемии, однако миокард остается пригодным для спасения в течение 2-3 часов после острой ишемии [2]. Первичная кардиопротекторная парадигма ишемического прекодиционирования была описана С.Е. Митгу и соавт. (1986 г.), которые сообщили, что 4 цикла, состоящих из 5-минутной коронарной окклюзии с последующей 5-минутной реперфузией непосредственно перед продолжительной 40-минутной коронарной окклюзией с реперфузией уменьшали зону некроза в миокарде левого желудочка у собак [27]. Тем не менее, размеры зоны некроза не снижались при продолжительности стойкой коронароокклюзии в течение 3 часов, что подчеркивает необходимость своевременной реперфузии.

Ишемическое посткодиционирование было описано Z.Q. Zhao и соавт. (2003 г.), которые впервые сообщили, что 3 цикла 30-секундной коронароокклюзии с последующей 30-секундной реперфузией непосредственно в начале реперфузии после 60-минутной острой коронарной окклюзии уменьшали размеры зоны некроза сопоставимо с ишемическим прекодиционированием [35]. Данное исследование положило конец длительным и спорным вопросам о том, способствует ли реперфузионное повреждение формированию конечного размера зоны некроза. Более того, исследование Z.Q. Zhao и соавт. однозначно продемонстрировало, что снижение размеров зоны некроза в миокарде с помощью модифицированной реперфузии возможно и, таким образом, оживило прежние дебаты о щадящей реперфузии [35].

В последующем, G. Andreka с соавт (2007 г.) в экспериментах на свиньях выявили ограничение размеров инфаркта миокарда при воздействии четырьмя 5-минутными эпизодами ишемии и реперфузии задней конечности непосредственно после окончания окклюзии коронарной артерии, что послужило открытию феномена раннего дистантного ишемического посткодиционирования (ДИПост) [9].

До недавнего времени считалось, что ДИПост способно оказывать кардиопротекторное действие только в первые минуты после восстановления коронарного кровотока. Однако F. Roubille и соавт. (2011 г.) в опытах на мышах продемонстрировали воспроизводимость инфаркт-лимитирующего эффекта ишемического посткондиционирования не только в первые минуты восстановления коронарного кровотока, но и через 30 мин после начала реперфузии, тем самым открыв позднее ишемическое посткондиционирование [30]. В дальнейшем M. Basalay и соавт. (2012 г.) в экспериментах на крысах показали, что кратковременная (15-минутная) ишемия задних конечностей оказывает выраженное инфаркт-лимитирующее действие на миокард не только в первые минуты реперфузии, но и при ее осуществлении на 10-й минуте после восстановления коронарного кровотока [12]. Результаты данного исследования послужили основанием для разработки феномена позднего ДИПост. Данные научных исследований последних лет свидетельствуют о том, что интервал времени, в течение которого размер инфаркта миокарда у крыс может быть ограничен путем ишемического посткондиционирования, шире и составляет как минимум 45 мин от начала реперфузии, однако уже на 60-й минуте после начала реперфузии применение ишемического посткондиционирования было неэффективным [2].

Стоит также отметить, что ишемическое посткондиционирование, особенно дистантное или фармакологическое, было успешно перенесено и в клиническую практику с целью его применения у пациентов с ОИМ в качестве процедуры, которая выполняется в период реперфузии. Споспобствовали такому внедрению определенные преимущества посткондиционирования: малая инвазивность методики, ее безопасность, дешевизна, простота выполнения. В случае выполнения прекоидиционирования необходимо точно знать время наступления острой ишемии миокарда, что на практике практически невозможно, в то время как посткондиционирование выполняется уже после наступления острой ишемии миокарда. В течение последних чуть более тридцати лет кондиционирование миокарда было предметом многочисленных исследований с целью выяснения механизмов кардиопротекции, а также возможностей его клинического применения. В последнее время многими учеными было показано, что L-лактат играет важную роль в сердечном метаболизме, участвует в адаптационно-компенсаторных процессах в миокарде при ишемически-реперфузионном повреждении.

Как известно, во время ишемии развивается гипоксия, которая приводит к повышению уровня L-лактата в крови. Долгое время считалось, что L-лактат является метаболическим «отходом производства» и несет исключительно отрицательные последствия для организма [12]. Однако в эксперименте на изолированных сердцах, перфузированных раствором, содержащем 10 мМоль L-лактата и 11 мМоль глюкозы, до их острой ишемии, после периода ишемии G.W. Goodwin и H. Taegtmeier (1994 г.) отметили улучшение восстановления сердечной деятельности по сравнению с сердцами, получавшими только глюкозу [19]. В настоящее время L-лактат признан связующим звеном между аэробным и гликолитическим путями, являясь продуктом одного метаболического пути (гликолиз) и субстратом для другого (окислительное фосфорилирование) [12]. L-лактат не только играет роль основного источника энергии или предшественника глюконеогенеза, но также действует как сигнальная молекула [12]. Важно отметить, что L-лактат и индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1), который участвует в обеспечении кислородного гомеостаза, регулируются реципрокной активацией, т. е. повышенные уровни L-лактата способствуют стабилизации HIF-1 и экспрессии генов, индуцированных HIF-1, в то время как HIF-1 стимулирует поглощение глюкозы и гликолиз и, тем самым, обеспечивает выработку L-лактата [16]. Аналогичная взаимосвязь реципрокной активации существует между L-лактатом и коактиватором гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1-альфа (PGC-1 α), – главным регулятором митохондриального биогенеза [11].

В современной литературе имеются также немногочисленные данные экспериментальных исследований, посвященных выяснению механизмов влияния лактата на сердечную деятельность. Так, G. Zhang и соавт. (2015 г.) установили, что фармакологическое посткондиционирование с помощью молочной кислоты и богатого водородом физиологического раствора у крыс дает сопоставимую кардиопротекцию ишемическому посткондиционированию [33]. J. Zhang и соавт. (2021 г.) в опытах на мышах показали, что лактат ускоряет поляризацию макрофагов M2, продуцирующих противовоспалительные цитокины, через сигнальный путь STAT3 (преобразователь сигнала и активатор транскрипция-3), а также оказывает кардиозащитное действие после инфаркта миокарда за счет улучшения фракции выброса и фракционного укорочения, снижения апоптоза кардиомиоцитов и увеличения плотности микрососудов в зоне ишемии [34].

В настоящее время появляются сведения, полученные в клинических исследованиях, подчеркивающие значимость лактата в кардиопротекции. Так, в исследовании M. Nalos и соавт. (2014 г.) показано, что инфузия полумолярного лактата натрия может улучшить работу сердца у пациентов с острой сердечной недостаточностью без какого-либо пагубного воздействия на

функцию органов [28]. Кроме того, исследования Т. Коуата и соавт. показали, что посткондиционирование с кровью, обогащенной лактатом, обеспечивает потенциальную кардиопротекцию у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST на ЭКГ [23, 24]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что L-лактат может быть многообещающим средством лечения ССЗ.

Принимая во внимание известные факты о том, что гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводит к повышению уровня L-молочной кислоты (L-лактата) в крови, а L-лактат, в свою очередь, оказывает коронарное сосудорасширяющее действие за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота (NO) [26], а также способен ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [5, 21], выраженность которых при реперфузии возрастает, были основания полагать, что повышенный уровень L-лактата в крови (гиперлактатемия) сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда. В проведенном исследовании было подтверждено кардиопротекторное действие L-лактата, который уменьшил размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка на 26,7 % ($p < 0,01$) и 25,5 % ($p < 0,01$) у молодых и старых крыс соответственно.

В научной литературе имеется достаточно большое количество сведений, демонстрирующих важную роль парасимпатической регуляции сердечной деятельности в кардиопротекторных механизмах от ишемического и реперфузионного повреждения [3, 13, 20, 25]. Так, в исследовании А. Г. Мрочка и соавт. на белых крысах-самцах с массой 200-250 г установлено, что на 10-й мин реперфузии после острой коронароокклюзии введение атропина в дозе 1 мг/кг с последующей поддерживающей дозой 1 мг/кг/час устраняло развитие кардиопротекторного эффекта как дистантного ишемического прекодиционирования, так и ДИПост [3]. В исследовании S. Mastitskaya и соавт. показано, что парасимпатическая денервация сердца, осуществляемая прямым ингибированием мотонейронов дорсальных ядер блуждающих нервов, лимитирует противоишемический эффект ДИПост, подтверждая значимую роль блуждающих нервов в процессах развития ДИПост [25]. Согласно имеющимся данным, процессы старения организма сопровождаются ослаблением влияния парасимпатической регуляции на сердце, которое связано с деструкцией холинергических нервных окончаний, снижением интенсивности процессов синтеза ацетилхолина и числа M-холинорецепторов в миокарде [18, 29].

По результатам проведенного исследования было установлено, что ПостЛ оказывают инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и у старых животных, однако в условиях системного действия в организме животных атропина, путем его введения в дозе 2 мг/кг за 10 мин до ПостЛ, этот эффект сохраняется только у старых крыс. Полученные данные дают основания полагать о том, что активность периферических M-ХРС имеет значение в механизмах реализации кардиопротекторного эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс.

Заключение

ПостЛ оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс. В условиях системного действия в организме животных атропина инфаркт-лимитирующий эффект ПостЛ сохраняется только у старых крыс. Установлено, что ПостЛ у старых крыс после введения в организм животных атропина в дозе 2 мг/кг приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 31,9 % ($p < 0,01$) по сравнению с таковой у старых крыс контрольной группы. По-видимому, активность периферических M-холинореактивных систем имеет значение в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ПостЛ у молодых, но не у старых крыс, что позволяет говорить о необходимости дифференцированного подхода к применению ПостЛ при ишемии-реперфузии миокарда в молодом и пожилом возрасте.

Литература (references)

1. Компанцева Е.В., Луценко Д.Н., Кодониди И.П. и др. Изучение возможности идентификации нового биологически активного вещества кардиопротекторного действия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 185-190. [Kompantseva E.V., Lutsenko D.N., Kodonidi I.P. et al. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 185-190. (in Russian)].
2. Мрочек А.Г., Басалай М.В., Барсукевич В.Ч. и др. Эндогенные феномены кардиопротекции и их механизмы // Кардиология в Беларуси. – 2013. – Т.34, №3. – С. 88-109. [Mrochek A.G., Basalay M.V.

- Barsukevich V.C. et al. *Kardiologiya v Belarusi*. Cardiology in Belarus. – 2013. – V.34, N3. – P. 88-109. (in Russian)].
3. Мрочек А.Г., Булгак А.Г., Басалай М.В. и др. Механизмы парасимпатических влияний на сердце в развитии противоишемического эффекта дистантного кондиционирования миокарда // Евразийский кардиологический журнал – 2014. – №1. – С. 81-88. [Mrochek A.G., Bulgak A.G., Basalay M.V. et al. *Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. Eurasian Cardiology Journal. – 2021. – N1. – P. 81-88. (in Russian)].
 4. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Препрекондиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)].
 5. Трекова Н.А., Аксельрод Б.А., Юдичев И.И. и др. Клинические аспекты динамики лактата крови во время операции на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения // Анестезиология и реанимация. – 2016. – Т.61, №5. – С. 324-329. [Trekova N.A., Aksel'rod B.A., Yudichev I.I. et al. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. Anesthesia and resuscitation. – 2016. – V.61, N5. – P. 324-329. (in Russian)].
 6. Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И. Инфаркт-лимитирующая эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте // Медицинский журнал – 2021. – №1. – С. 104-109. [Chepelev S.N., Vismont F.I. *Meditinskiy zhurnal*. Medical journal. – 2021. – N1. – P. 104-109. (in Russian)].
 7. Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В. Инфаркт-лимитирующий эффект L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях транзиторной гиперхолестеринемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №4. – С. 21-28. [Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N4. – P. 21-28. (in Russian)].
 8. Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В. О Значимости гиперлактатемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2020. – Т.64, №3. – С. 332-340. [Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi*. Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus. – 2020. – V.64, N3. – P. 332–340. (in Russian)].
 9. Andreka G., Vertesaljai M., Szantho G. et al. Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs // *Heart*. – 2007. – V.93, N6. – P. 749-752.
 10. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S. et al. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms // *Experimental Physiology*. – 2012. – V.97, N8. – P. 908-917.
 11. Bergman B.C., Tsvetkova T., Lowes B. et al. Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans // *Journal of Physiology*. – 2009. – V.587, N9. – P. 2087-2099.
 12. Brooks G.A. The science and translation of lactate shuttle theory // *Cell Metabolism*. – 2018, V.27, N4. – P. 757-785.
 13. Donato M., Buchholz B., Rodríguez M. et al. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning // *Experimental Physiology*. – 2013. – V.98, N2. – P. 425-434.
 14. Fajemiroye J.O., da Cunha L.C., Saavedra-Rodríguez R. et al. Aging-Induced Biological Changes and Cardiovascular Diseases // *BioMed Research International*. – 2018. – V.2018. – Art. ID 7156435. – P. 1-14.
 15. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.F. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning // *Pharmacological Reviews*. – 2007. – V.59, N4. – P. 418-458.
 16. Ferguson B.S., Rogatzki M.J., Goodwin M.L. et al. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding // *European Journal of Applied Physiology*. – 2018. – V.118, N4. – P. 691-728.
 17. Fishbein M.C. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique // *American Heart Journal*. – 1981. – V.101, N5. – P. 593-600.
 18. Freeling, J.L., Li Y. Age-related attenuation of parasympathetic control of the heart in mice // *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. – 2015. – V.7. – P. 126-135.
 19. Goodwin G.W., Taegtmeier H. Metabolic recovery of isolated working rat heart after brief global ischemia // *American Journal of Physiology*. – 1994. – V.267, N2. – P. H462-H470.
 20. Gourine A., Gourine A.V. Neural mechanisms of cardioprotection // *Physiology (Bethesda)*. – 2014. – V.29, N2. – P. 133-140.
 21. Groussard C., Morel I., Chevanne M. et al. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an in vitro study // *Journal of Applied Physiology (1985)*. – 2000. – V.89, N1. – P. 169-175.
 22. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning // *Circulation Research*. – 2015. – V.116. – P. 674-699.

23. Koyama T., Munakata M., Akima T. et al. Impact of postconditioning with lactate-enriched blood on in-hospital outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – V.220. – P. 146-148.
24. Koyama T. Postconditioning with Lactate-Enriched Blood for Reducing Lethal Reperfusion Injury in Humans // *Journal of Cardiovascular Translational Research*. – 2023. – V.16, N4. – P. 793-802.
25. Mastitskaya S., Marina N., Gourine A. et al. Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones // *Cardiovascular Research*. – 2012. – V.95, N4. – P. 487-494.
26. Montoya J.J., Fernández N., Monge L. et al. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2011. – V.58, N4. – P. 392-398.
27. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation*. – 1986. – V.74, N5. – P. 1122-1136.
28. Nalos M., Leverve X.M., Huang S.J. et al. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial // *Critical Care*. – 2014. – V.18, N2. – P. R48.
29. Rana O.R., Schauerte P., Kluttig R. et al. Acetylcholine as an age-dependent non-neuronal source in the heart // *Autonomic Neuroscience*. – 2010. – V.156, N1-2. – P. 82-89.
30. Roubille F., Franck-Miclo A., Covinhas A. et al. Delayed postconditioning in the mouse heart in vivo // *Circulation*. – 2011. – V.124, N12. – P. 1330-1336.
31. Sack M., Murphy E. The role of comorbidities in cardioprotection // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – V.16, N3-4. – P. 267-272.
32. Wu N., Zhang X., Guan Y. et al. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 β and the mitochondrial permeability transition pore // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2014. – V.69, N.1. – P. 123-130.
33. Zhang G., Gao S., Li X. et al. Pharmacological postconditioning with lactic acid and hydrogen rich saline alleviates myocardial reperfusion injury in rats // *Scientific Reports*. – 2015. – V.5. – Art. ID 9858. – P. 1-8.
34. Zhang J., Huang F., Chen L. et al. Sodium lactate accelerates M2 macrophage polarization and improves cardiac function after myocardial infarction in mice // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2021. – V.2021. – Art. ID 5530541. – P. 1-10.
35. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2003. – V.285, N2. – P. H579-H588.

Информация об авторах

Чепелев Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Респ. Беларусь. E-mail: drserge1991@gmail.com

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

Губкин Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, главный научный сотрудник научно-исследовательской части учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь. E-mail: goubkin@yandex.by

Юшкевич Павел Францевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской части учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Респ. Беларусь. E-mail: jushkevich@tut.by

Чепелева Елена Николаевна – старший преподаватель кафедры патологической физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Респ. Беларусь. E-mail: drhelen1993@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616.092

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.2 EDN: APTLLO

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ОТМЕНЫ ЭТАНОЛА ПОСЛЕ ЕГО ФОРСИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЯ КРЫСАМ© Шабанов П.Д.^{1,2}, Лихтман Я.Б.¹, Лебедев А.А.¹¹Институт экспериментальной медицины, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6*Резюме*

Цель. Изучение поведенческих реакций крыс в период введения этанола в повышающихся дозах и после отмены введения этанола.

Методы. Используются поведенческие методы исследования крыс: самостимуляцию латерального гипоталамуса, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, «резидент-чужак», тест Порсолта. Этанол вводили в повышающихся дозах 0,5-1-2-4 г/кг в течение 4 дней с оценкой поведения через 24 ч. и 72 ч. после введения последней дозы этанола.

Результаты. Форсированное введение этанола в течение 4 дней в возрастающих дозах (0,5-1,0-2,0-4,0 г/кг) и его последующая отмена изменяет поведение животных. Этанол умеренно повышает активность подкрепляющих систем головного мозга, особенно в дозе 2 г/кг. В «открытом поле» выявлены признаки постинтоксикационного воздействия этанола, которые регистрируются через 24-72 ч. после его последнего введения. Отмена этанола сопровождается снижением двигательных показателей поведения (преимущественно через 24 ч.) при повышенных показателях груминга и эмоциональности (через 24 ч. и 72 ч.). В приподнятом крестообразном лабиринте отмена этанола оказывает разнонаправленное влияние на тревожность, несколько снижая ее через 24 ч. и резко повышая через 72 ч. после последнего введения этанола, что указывает на сохранение признаков постинтоксикационного синдрома. В тесте «резидент-чужак» отмена этанола растормаживает систему агрессия/защита и снижает общительность животных, причем эти признаки регистрируются как через 24 ч., так и через 72 ч. после последнего введения этанола. Наконец, в тесте Порсолта в период отмены этанола только через 24 ч. умеренно повышается время иммобилизации, что указывает на возрастание депрессивности животных.

Заключение. Это позволяет квалифицировать метод форсированного введения этанола в возрастающих дозах с последующей его отменой как удобный способ оценки поведенческих элементов зависимости от этанола и других психотропных веществ.

Ключевые слова: этанол, градуальное введение, форсированная алкоголизация, мозговое подкрепление, синдром отмены, поведение, крысы

BEHAVIORAL CORRELATES OF ETHANOL WITHDRAWAL AFTER FORCED ADMINISTRATION IN RATSShabanov P.D.^{1,2}, Likhtman Ya.B.¹, Lebedev A.A.¹¹Institute of Experimental Medicine, 12, St. Academician Pavlov, 197022, St. Petersburg, Russia²S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, St. Academician Lebedev, 194044, St. Petersburg, Russia*Abstract*

Objective. To study the behavioral reactions of rats during the period of ethanol administration in increasing doses and after discontinuation of ethanol administration.

Methods. Behavioral methods for studying rats were used: self-stimulation of the lateral hypothalamus, open field, elevated plus maze, “resident-stranger”, Porsolt test. Ethanol was administered in increasing doses of 0.5-1-2-4 g/kg for 4 days with behavioral assessment after 24 hours and 72 hours after administration of the last dose of ethanol.

Results. Forced administration of ethanol for 4 days in increasing doses (0.5-1.0-2.0-4.0 g/kg) and its subsequent withdrawal changes the behavior of animals. Ethanol moderately increases the activity of the brain's rewarding systems, especially at a dose of 2 g/kg. In the “open field”, signs of post-intoxication effects of ethanol were revealed, which were recorded 24-72 hours after its last administration. Ethanol

withdrawal is accompanied by a decrease in motor behavior indicators (mainly after 24 hours) with increased indicators of grooming and emotionality (after 24 hours and 72 hours). In the elevated plus maze, ethanol withdrawal has a multidirectional effect on anxiety, slightly reducing it after 24 hours and sharply increasing 72 hours after the last administration of ethanol, which indicates the persistence of signs of post-intoxication syndrome. In the “resident-intruder” test, the withdrawal of ethanol disinhibits the aggression/defense system and reduces the sociability of animals, and these signs are recorded both 24 hours and 72 hours after the last administration of ethanol. Finally, in the Porsolt test, during the period of ethanol withdrawal, only after 24 hours, the time of immobilization moderately increases, which indicates an increase in the depressiveness of the animals.

Conclusion. This allows us to qualify the method of forced administration of ethanol in increasing doses followed by its withdrawal as a convenient way to assess the behavioral elements of dependence on ethanol and other psychotropic substances.

Keywords: ethanol, gradual introduction, forced alcoholization, brain reinforcement, withdrawal syndrome, behavior, rats

Введение

С целью моделирования алкогольной зависимости используют разные методы алкоголизации. Наиболее распространены насильственные и полунасильственные методы алкоголизации грызунов (крыс). Насильственная алкоголизация воспроизводится путем внутрибрюшинного или внутрижелудочного введения этанола (обычно 15-20%) в течение определенного времени (1-2 мес). Она гарантирует ежедневное получение определенной дозы этанола, поскольку процесс введения контролируется экспериментатором. Например, при массе животного 250 г введение 2 мл 20% этанола (внутрь или внутрибрюшинно) соответствует около 1,6 г/кг массы/сут этанола, или 48 г/мес. Максимально в желудок крысы можно вводить до 5 мл, тогда доза этанола увеличится до 4 г/кг/сут, или 120 г/мес. По прошествии периода алкоголизации считается, что у животного формируется эквивалент зависимости, например, психической (алкоголизация в течение 1 мес.) или физической (алкоголизации более 2 мес.). Проверяют формирование зависимости в тесте свободного выбора между 10-15%-ным этанолом и водой. Данные суточного потребления этанола и воды существенно различаются: потребление 10%-ного этанола, как правило, существенно возрастает, 15%-ного этанола увеличивается менее значимо. Однако нужно отметить, что в природных условиях крыса не пьет жидкости, а получает ее из продуктов питания (например, овощей или фруктов). Объем выпитой жидкости в экспериментальных условиях составляет порядка 20-25 мл/сут на крысу. Если пересчитать потребление 10%-ного и 15%-ного раствора этанола на массу потребляемого этанола в сутки, эти значения будут мало отличаться, хотя объемы потребляемого 10%-ного и 15%-ного этанола будут явно отличаться [5].

К форсированным формам алкоголизации относят введение этанола в повышенных (субмаксимальных) либо в возрастающих дозах до его максимальной переносимости [8]. Эти формы моделирования зависимости распространяются и на другие наркотики, например, опиаты, барбитураты, психостимуляторы [6, 7]. Описаны и иные методы ускоренной, или форсированной алкоголизации, например, с помощью ингаляции паров этанола в высоких концентрациях в закрытых гермокамерах [5]. Последний способ весьма эффективный, но достаточно трудоемкий и требует специального оборудования и датчиков концентраций исследуемого вещества.

Каждый из способов моделирования зависимости предполагает воспроизведение у животных набора элементов зависимости, присущих человеку. В экспериментальных условиях зависимость, как правило, оценивают по признакам формирования синдрома отмены. Чаще всего используют поведенческие нарушения, регистрируемые в период отмены вещества (повышенную или сниженную двигательную активность, проявления агрессии, анксиогению), реже – неврологические (судороги, повышение чувствительности к свету, звуку) или вегетативные (сердцебиение, колебания артериального давления) дисфункции [2]. Ранее нами [6-8] предложен относительно простой способ формирования элементов поведенческой зависимости, основанный на введении в возрастающих дозах веществ до уровня субмаксимальных доз. Оценка подкрепляющих свойств препаратов при данном способе введения строится на регистрации реакции самостимуляции мозга, жестко детерминированной реакции, повышающейся при введении большинства средств с высоким наркотическим потенциалом [4, 7]. Кроме того, показано, что такой способ введения веществ приводит к изменению содержания ряда биологически активных субстанций в структурах головного мозга, что косвенно также отражает формирование элементов зависимости от исследуемого вещества.

Целью работы было изучение поведенческих реакций крыс в период введения этанола в повышающихся дозах и после отмены введения этанола.

Методика

Опыты выполнены на 77 крысах самцах Вистар массой 200-220 г, содержащихся в группе по 7 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария ФГБНУ «ИЭМ» и инвертированного света 8.00-20.00. 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.

Все животные были разделены на несколько групп по 10-12 крыс в каждой. Крысы первых двух групп в течение 4 дней подряд внутрибрюшинно получали в возрастающих дозах 0,9%-ный раствор хлорида натрия (физиологический раствор) 0,1-0,2-0,4-0,8 мл/крысу (группа контроля) либо 20%-ный этанол 0,5-1,0-2,0-4,0 г/кг (опытная группа). Форсированный режим введения этанола предусматривал увеличение его дозы вдвое в каждый последующий день введения (всего 4 введения). Такой способ введения обеспечивает постепенную градуальную нагрузку организма этанолом и препятствует развитию толерантности. С целью оценки и контроля формирования алкогольной зависимости у крыс изучали динамику реакции самостимуляции латерального гипоталамуса (ССЛГ). 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 [10]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды выводили и коммутировали на микроразъеме, который фиксировали на черепе самотвердеющей пластмассой.

Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции. 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 секунд.

Использовали классический вариант ССЛГ в виде педальной самостимуляции в камере Скиннера. 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. Анализировали частоту и время каждого нажатия на педаль. На основании этих результатов вычисляли «коэффициент рассогласования» [1, 4], который принимает значения от -1 до +1 и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы ССЛГ. К опыту приступали после стабилизации реакции ССЛГ при использовании фиксированного значения силы тока. Регистрировали число нажатий на педаль в течение 10 мин эксперимента и «коэффициент рассогласования».

Поведение крыс в «открытом поле» исследовали в установке, представляющей круглую площадку диаметром 80 см, ограниченную по окружности непрозрачными бортами высотой 30 см, с равномерно расположенными по полю 16 отверстиями (норками), диаметром 3 см каждая по всей площади открытого поля, предназначенными для выявления видоспецифического компонента исследовательской активности у грызунов (норковый рефлекс). Освещенность открытого поля равнялась 100 лк. В течение 3 мин регистрировали ряд элементарных двигательных актов и поз, совокупность которых характеризует целостное поведение в «открытом поле» [3].

Поведение крыс в приподнятом лабиринте исследовали в установке, представлявшей крестообразный приподнятый лабиринт, который состоял из двух открытых рукавов 50×10 см и двух закрытых рукавов 50×10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания в открытых рукавах и выглядывания из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин. [3].

Исследование агрессии/защиты в тесте «резидент-чужак». Смысл методики состоит в том, что к крупному самцу, постоянно находящемуся в клетке (резиденту) подсаживают более мелкое животное (чужака). Регистрировали число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс в процессе 5-минутного совместного пребывания «резидента» и «чужака».

Исследование антидепрессантной активности проводили в плавательного тесте «отчаяния» Порсолта [11], когда крысу на 6 мин. помещали в стеклянный цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см, на 1/3 заполненный водой, с температурой $27 \pm 1^\circ\text{C}$. Регистрировали время активного и пассивного плавания и время иммобилизации.

Статистическую обработку количественных данных проводили, используя программное обеспечение Graph Pad Prizm v.6. Все данные были представлены как среднее \pm 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

Исследование влияния градуального форсированного введения этанола на самораздражение латерального гипоталамуса крыс. Для достижения поставленной цели в части оценки активации подкрепляющих систем головного мозга изучали показатели ССЛГ крыс после внутрибрюшинного введения разных доз этанола (0,5-1,0-2,0-4,0 г/кг). Показателями такой активации является увеличение числа нажатий на педаль и уменьшение «коэффициента рассогласования», отражающего чувствительность мозговой ткани к электрическому раздражению [12]. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Влияние этанола на показатели ССЛГ у крыс после форсированного 4-дневного введения этанола

Вещества	Число нажатий на педаль за 10 мин.		Коэффициент «рассогласования»	
	До введения (%)	После введения (%)	До введения	После введения
1-й день				
0,9% раствор NaCl (контроль)	147 \pm 16 (100 \pm 11)	161 \pm 12 (110 \pm 8)	0,21 \pm 0,02	0,20 \pm 0,01
Этанол 0,5 г/кг	155 \pm 21 (100 \pm 14)	166 \pm 17 (107 \pm 11)	0,33 \pm 0,11	0,21 \pm 0,07#
2-й день				
0,9% раствор NaCl (контроль)	152 \pm 12 (100 \pm 8)	143 \pm 23 (94 \pm 15)	0,34 \pm 0,03	0,26 \pm 0,05
Этанол 1 г/кг	134 \pm 13 (100 \pm 10)	147 \pm 20 (110 \pm 15)	0,21 \pm 0,02	0,14 \pm 0,05*#
3-й день				
0,9% раствор NaCl (контроль)	161 \pm 11 (100 \pm 7)	144 \pm 24 (89 \pm 15)	0,14 \pm 0,03	0,18 \pm 0,06
Этанол 2 г/кг	156 \pm 14 (100 \pm 9)	191 \pm 16*# (122 \pm 10)	0,25 \pm 0,05	0,31 \pm 0,12
4-й день				
0,9% раствор NaCl (контроль)	142 \pm 22 (100 \pm 15)	156 \pm 17 (110 \pm 12)	0,13 \pm 0,04	0,18 \pm 0,03
Этанол 4 г/кг	147 \pm 16 (100 \pm 11)	161 \pm 12 (110 \pm 8)	0,21 \pm 0,02	0,20 \pm 0,01

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля; # $p < 0,05$ в сравнении с показателями до введения этанола

Видно, что этанол в исследованных дозах в целом оказывал умеренное активирующее влияние на ССЛГ. Достоверное увеличение числа нажатий на педаль (+22%) регистрировали только при использовании этанола 2 г/кг. Однако чувствительность мозговой ткани, оцененная по уменьшению «коэффициента рассогласования», рассчитанного по пороговым значениям тока, вызывающего реакции ССЛГ, возрастала после введения этанола в дозах 0,5 и 1 г/кг, «коэффициент рассогласования» при этом в первом случае снижался с 0,33 \pm 0,11 до 0,21 \pm 0,07 ($p < 0,05$), во втором случае с 0,21 \pm 0,02 до 0,14 \pm 0,05 ($p < 0,05$). При введении этанола 4 г/кг (субтоксическая доза) не отмечали достоверных изменений ни в числе нажатий на педаль, ни при анализе «коэффициента рассогласования». Следовательно, активацию мозговых систем подкрепления этанолом регистрировали при его введении в дозах 0,5-1-2 г/кг, но не 4 г/кг.

Исследование влияния градуального форсированного введения этанола на двигательное, исследовательское и эмоциональное поведение крыс. Тестирование животных после градуального введения этанола в возрастающих дозах в течение 4 дней подряд (форсированного введения) осуществляли через 24 ч. и 72 ч. после последнего его введения. В «открытом поле» через 24 ч. этанол значимо снижал двигательную и исследовательскую (заглядывание в норки) активность, но повышал число грумингов и болюсов дефекации, что указывает на повышенную эмоциональность животных. Через 72 ч. горизонтальная двигательная и исследовательская активность нормализовалась, груминги, наоборот, уменьшались при сохранении повышенной эмоциональности, о чем указывает увеличенное число болюсов дефекации (табл. 2).

Таблица 2. Влияние форсированного введения этанола на поведение крыс в «открытом поле»

Препараты	Число пересеченных квадратов	Стойки	Заглядывание в норки	Груминг	Число болюсов дефекаций
Через 24 ч. после последнего введения					
0,9% раствор NaCl (контроль)	17,5±2,3	5,8±0,7	4,5±0,6	3,7±0,5	0,8±0,1
Этанол	12,3±1,6*	1,4±0,2**	1,6±0,2**	6,1±0,8*	3,1±0,4**
Через 72 ч. после последнего введения					
0,9% раствор NaCl (контроль)	19,6±2,5	6,7±0,9	2,3±0,3#	2,5±0,3#	0,5±0,1#
Этанол	22,1±2,9#	3,4±0,4*#	1,7±0,2	1,5±0,2*##	2,5±0,3**

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по отношению к контролю; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ по отношению к показателям при тестировании через 24 ч после последнего введения вещества

В приподнятом крестообразном лабиринте через 24 ч. после его последнего введения этанол увеличивал время нахождения крыс в открытых рукавах лабиринта, что указывает на снижение тревожности животных. Следует, однако, отметить, что показатели повторного тестирования через 72 ч. у контрольных крыс резко отличались от показателей 24 ч.: повторное тестирование приводило к 3-кратному увеличению времени нахождения в открытых рукавах лабиринта, то есть к типичному анксиолитическому эффекту. Показатели свешиваний с платформы и выглядываний из закрытых рукавов существенно не менялись (табл. 3). На фоне анксиолитического эффекта повторного тестирования крыс через 72 ч. после последнего введения этанола, напротив, в группе этанола наблюдали типичный анксиогенный эффект (уменьшение времени пребывания в открытых рукавах лабиринта) без значимых изменений двух других показателей поведения. Следовательно, отмена этанола оказывает разнонаправленное влияние на тревожность, несколько снижая ее через 24 ч. и резко повышая через 72 ч. после последнего введения этанола, что указывает на сохранение признаков постинтоксикационного синдрома.

Таблица 3. Влияние форсированного введения этанола на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Препараты	Время в открытых рукавах, с	Число свешиваний с платформы	Число выглядываний из закрытых рукавов
Через 24 ч. после последнего введения			
0,9% раствор NaCl (контроль)	29,1±3,3	5,3±0,7	4,8±0,6
Этанол	40,6±5,8*	4,7±0,6	5,9±0,8
Через 72 ч. после последнего введения			
0,9% раствор NaCl (контроль)	94,6±12,1###	4,1±0,5	2,3±0,3#
Этанол	13,0±1,2***##	2,3±0,3#	2,1±0,3#

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по отношению к контролю; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,0001$ по отношению к показателям при тестировании через 24 ч после последнего введения вещества

Поведение в тесте «резидент-чужак» показало, что в группе крыс, получавших этанол, его отмена приводит к растормаживанию системы агрессии и защиты. Для крыс Вистар не характерно проявление агрессии вообще, поэтому в контрольной группе мы ее не регистрировали, но эти показатели повышались в группе этанола. При этом после отмены этанола также отмечено снижение коммуникативного и индивидуального поведения (табл. 4).

Следовательно, форсированная алкоголизация и отмена этанола растормаживает систему агрессия/защита и снижает общительность животных. Эти признаки регистрируются как через 24 ч., так и через 72 ч. после последнего введения этанола.

Таблица 4. Влияние форсированного введения этанола на поведение крыс в тесте «резидент-чужак»

Препараты	Индивидуальное поведение	Коммуникативное поведение	Проявление агрессии	Защитное поведение
Через 24 ч. после последнего введения				
0,9% раствор NaCl (контроль)	81,4±10,6	34,1±4,4	0,0±0,0	0,0±0,0
Этанол	65,5±8,5	21,8±2,8*	0,6±0,1*	0,9±0,1**
Через 72 ч. после последнего введения				
0,9% раствор NaCl (контроль)	112,2±14,6	49,7±6,5#	0,0±0,0	0,0±0,0
Этанол	81,9±10,6*	22,7±2,9**	0,7±0,1*	1,1±0,1**

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по отношению к контролю; # $p < 0,05$ по отношению к показателям при тестировании через 24 ч после последнего введения вещества

Оценка депрессивности/антидепрессивного эффекта в тесте Порсолта показала, что в период отмены этанола только через 24 ч умеренно повышается время иммобилизации, что указывает на возрастание депрессивности животных (табл. 5). Другие показатели достоверно не менялись. Данный тест следует оценить как малоинформативный в батарее поведенческих исследований рассматриваемого феномена.

Таблица 5. Влияние форсированного введения этанола на поведение крыс в тесте Порсолта

Препараты	Время активного плавания, с	Время пассивного плавания, с	Время иммобилизации, с
Через 24 ч. после последнего введения			
0,9% раствор NaCl (контроль)	16,9±2,2	339,3±44,1	3,8±0,5
Этанол	15,3±2,0	310,4±40,4	9,4±1,2*
Через 72 ч. после последнего введения			
0,9% раствор NaCl (контроль)	17,6±2,3	329,5±42,8	4,3±0,6
Этанол	17,4±2,3	311,5±40,5	5,4±0,7#

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по отношению к контролю; # $p < 0,05$ по отношению к показателям при тестировании через 24 ч после последнего введения вещества.

Таким образом, форсированное введение этанола в течение 4 дней в возрастающих дозах (0,5-1,0-2,0-4,0 г/кг) и его последующая отмена изменяет поведение животных. Этанол умеренно повышает активность подкрепляющих систем головного мозга, особенно в дозе 2 г/кг. В «открытом поле» выявлены признаки постинтоксикационного воздействия этанола, которые регистрируются через 24-72 ч. после его последнего введения. Отмена этанола сопровождается снижением двигательных показателей поведения (преимущественно через 24 ч.) при повышенных показателях груминга и эмоциональности (через 24 и 72 ч.). В приподнятом крестообразном лабиринте отмена этанола оказывает разнонаправленное влияние на тревожность, несколько снижая ее через 24 ч. и резко повышая через 72 ч. после последнего введения этанола, что указывает на сохранение признаков постинтоксикационного синдрома. В тесте «резидент-чужак» отмена этанола растормаживает систему агрессия/защита и снижает общительность животных, причем эти признаки регистрируются как через 24, так и через 72 ч. после последнего введения этанола. Наконец, в тесте Порсолта в период отмены этанола только через 24 ч. умеренно повышается время иммобилизации, что указывает на возрастание депрессивности животных.

Обсуждение результатов исследования

Полученные данные показывают, что даже непродолжительное введение этанола в возрастающих дозах (0,5-1,0-2,0-4,0 г/кг) приводит к существенным изменениям поведения экспериментальных животных. Поскольку первоначальной задачей исследования было установить влияние этанола на систему мозгового подкрепления, мы ежедневно регистрировали реакцию ССЛГ, одну из наиболее предпочтительных реакций, на основании которых судят о вовлечении подкрепляющих систем мозга [6]. Реакция самостимуляции, как правило, повышается при введении разных наркотенов, но в большей степени на вещества психостимулирующего типа (кокаин, амфетамины и их аналоги, фенциклидин, МК-801) и менее значительно на опиаты и опиоиды [3, 4]. Нами было показано, что этанол в широком диапазоне доз (0,5-1-2 г/кг) обладает подкрепляющими свойствами, либо

умеренно повышая число нажатий на педаль в камере Скиннера, либо снижая положительные значения «коэффициента рассогласования». Этот расчетный показатель весьма удобен для количественной оценки подкрепляющих систем мозга, поскольку рассчитывается на основании пороговых значений тока, вызывающих поведенческие реакции животного, то есть оценивает чувствительность мозговой ткани к раздражению электрическим током. В наших опытах этанол только в дозе 2 г/кг прямо увеличивал число нажатий на педаль (+22%), основного и самого наглядного показателя ССЛГ, а в дозах 0,5 и 1 г/кг этанол уменьшал значения «коэффициента рассогласования». По-видимому, для этанола и других наркотиков гипнosedативной направленности (опиаты, бензодиазепины, барбитураты) данный показатель более информативен, поскольку они лишь умеренно повышают число нажатий на педаль [12]. Интересно отметить, что увеличение дозы этанола до 4 г/кг вообще не меняло показателей ССЛГ, возможно в этой дозе этанол вызывает уже (суб)токсические реакции. Эта часть исследований убедительно доказывает активацию подкрепляющих систем мозга на введение этанола в дозах 0,5-1-2 г/кг, которая нивелируется с возрастанием дозы этанола до 4 г/кг.

Полученные данные послужили отправной точкой в трактовке изменения поведенческих реакций в период отмены этанола. Первый и основной вопрос состоял в том, как оценивать эффекты этанола после его градуального форсированного введения, – только как постинтоксикационные или как симптомы отмены. В наших опытах через 24-72 ч. после последнего введения этанола в «открытом поле» отмечали снижение двигательных показателей поведения (преимущественно через 24 ч) при растормаживании показателей груминга и эмоциональности (через 24 и 72 ч.). То же самое можно сказать и о результатах, полученных в приподнятом крестообразном лабиринте: отмена этанола несколько снижала тревожность крыс через 24 ч. и резко повышала ее через 72 ч. после последнего введения этанола, что больше указывает на признаки абстиненции, чем сугубо постинтоксикационного синдрома. Аналогично этому в тесте «резидент-чужак» отмена этанола растормаживает систему агрессия/защита и снижает общительность животных, причем эти признаки регистрируются как через 24, так и через 72 ч. после последнего введения этанола. То же самое, в тесте Порсолта в период отмены этанола регистрировали повышенную депрессивность животных по возрастанию времени обездвиженности.

Следовательно, градуальное форсированное введение этанола в дозах 0,5-1-2-4 г/кг индуцирует элементы зависимости, оцениваемые как по повышению подкрепляющих систем головного мозга (ССЛГ), так и по формированию абстинентного синдрома, поведенческие элементы которого выявляются не только сразу после отмены этанола (через 24 ч.), но и сохраняются и даже усиливаются к 72 ч. после последнего введения этанола. К таким признакам следует отнести устойчивое снижение двигательной и исследовательской активности, разбалансировки системы агрессия/защита, повышение тревожности и депрессивности. Это позволяет квалифицировать данный метод форсированного введения этанола в возрастающих дозах с последующей его отменой как удобный способ оценки поведенческих элементов зависимости от этанола и других психотропных веществ.

Выводы

1. Использование форсированного режима алкоголизации введением этанола в возрастающих дозах 0,5-1-2-4 г/кг позволяет упростить условия экспериментов на крысах, стандартизовать шкалы количественной оценки поведенческих последствий, включая синдром отмены, резко снизить стоимость подобных исследований из-за сокращения их сроков.
2. Особенностью модели форсированной алкоголизации является быстрая и точная количественная оценка динамики становления зависимости и типичных поведенческих признаков синдрома отмены.

Литература

1. Григорьян Г.А. Исследование механизмов избегания при самостимуляции у крыс // Журнал высшей нервной деятельности. – 1976. – Т.26, №6. – С. 1180-1187 [Grigoryan G.A. *Zhurnal vysshey nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. I.P. Pavlov Journal of higher nervous activity. – 1976. – V.26, N6. – P. 1180-1187 (in Russian)]
2. Константинопольский М.А., Колик Л.Г., Чернякова И.В. и др. Антинаркотические эффекты дипептида ГТС-201, миметика 2-й петли BDNF, у крыс, зависимых от морфина // Психофармакология и биологическая наркология. – 2023. – Т. 14, № 3. – С.185-191 [Konstantinopolsky M.A., Kolik L.G.,

- Chernyakova I.V. i dr. *Psychofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2023. – V.14, N3. – P.185-191. (in Russian)]
3. Лебедев А.А., Лукашкова В.В., Пшеничная А.Г. и др. Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2023. – Т.14. №1. – С. 71-79. [Lebedev A.A., Lukashkova V.V., Pshenichnaya A.G. i dr. *Psychofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. 2023. – V.14, N1. – P.71-79. (in Russian)]
 4. 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 vysshey nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. I.P. Pavlov Journal of higher nervous activity. – 1992. – V.42, N4. – P. 692-698 (in Russian)]
 5. Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю. Биология алкоголизма. – СПб.: Лань, 1988. – 272 с. [Shabanov P.D., Kalishevich S.Yu. *Biologiya alkogolizma*. Biology of alcoholism. – St. Petersburg: Lan, 1988. – 272 p. (in Russian)]
 6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Корнилов В.А. Динамика самостимуляция латерального гипоталамуса при введении психоактивных веществ в возрастающих дозах (форсированного введения веществ) // Наркология. – 2009. – №10. – С.20-24. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Kornilov V.A. *Narkologiya*. Narcology. – 2009. – V.10. – P. 20-24 (in Russian)]
 7. 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 наркологи́я. – 2009. – Т.9, №1. – С.2524-2529 [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Lyubimov A.V., Kornilov V.A. *Psychofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2009. – V.9, N1. – P. 2524-2529 (in Russian)]
 8. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Яклашкин А.В. и др. Градуальное форсированное введение психоактивных веществ как модель поведенческой аддикции // Экспериментальная и клиническая фармакология. Матер. международн. конф. – Гродно, 2011. – С. 250-254. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Yaklashkin A.V. i dr. *Ekspperimental'naya I klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. Mater. international conf. – Grodno, 2011. – P. 250-254. (in Russian)]
 9. Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б., Лебедев А.А. Подкрепляющие системы мозга и количественная оценка их работы // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2024. – Т.15, №2. – С. 131-139 [Shabanov P.D., Likhtman Ya.B., Lebedev A.A. *Psychofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N2. – P. 131-139. (in Russian)]
 10. 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.
 11. Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure. *Research Results in Pharmacology*. – 2019. – V.5, N3. – P. 11-19.
 12. Sizov V.V., Lebedev A.A., Pyurveev S.S. et al. A method for training rats to electrical self-stimulation in response to raising the head using a telemetry apparatus to record extracellular dopamine levels // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2024. – V.54, N1. – P. 52-60.

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 17.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616.12:616.98-053.2

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.3 EDN: BCNHZG

ОТДЕЛЬНЫЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 НА СТАЦИОНАРНОМ И АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ

© Соколовская В.В., Крикова А.В., Литвинова А.А., Цветная И.Н.

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

Цель. Провести отдельное фармакоэкономическое исследование лечения нарушений ритма сердца у детей и подростков после перенесенной новой коронавирусной инфекции методом COI-анализа.

Методика. Проведен анализ медицинских карт больных детей и подростков, перенесших COVID-19. (синусовая аритмия (n=65), синусовая брадикардия (n=20)). Фармакоэкономическое исследование методом COI-анализа проведено на стационарном и амбулаторном этапах оказания медицинской и фармацевтической помощи. В исследовании были определены «модели пациентов» с учетом возрастных групп, вариантов нарушения ритма и реальной клинической практики.

Результаты. При изучении модели пациента «Синусовая аритмия» было установлено, что прямые медицинские затраты на стоимость лабораторных методов исследований в среднем составляют 1590,0 руб., а на стоимость инструментальных методов – 5400,0 руб. При расчете прямых затрат на лекарственную терапию пациентов данной категории установлено, что ценовой диапазон лекарственных препаратов варьирует от 299,0 руб. до 633,0 руб. по аптечным организациям г. Смоленска. При расчёте стоимости различных по длительности курсов лечения установлено, что 10, 30 и 60 дней лечения в среднем обходится системе здравоохранения или семье, имеющей ребенка с данной патологией, от 574,8 руб., 1724,6 и до 3449,2 соответственно. На этапе стационарного лечения (14 дней) прямые медицинские затраты составляют: на медикаментозную терапию 804,7 руб., на лабораторные методы исследований в среднем затрачивается 1590,0 руб., на инструментальные – 5400,0 руб. При расчете стоимости лабораторных методов анализа для модели пациента «Синусовая брадикардия» установлено, что в среднем на лабораторные методы исследований затрачивается 10738,0 руб., на инструментальные – 17170,0 руб.

Заключение. В ходе исследования установлено, что прямые медицинские затраты на одного пациента – модель пациента «Синусовая аритмия» составляют: на 14 дней – 7794,7, на курс лечения 10 дней – 7564,8 руб., на 30 дней – 8714,6 руб. и 60 дней лечения – 10439,2 руб.; на одного пациента – модель пациента «Синусовая брадикардия» составляют: на 14 дней – 28911,5, на курс лечения 30 дней – 28624,8 руб., на 90 дней – 30058,4 руб. и 120 дней лечения – 30775,2 руб.

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

SELECTED PHARMACOECONOMICAL STUDIES OF THE TREATMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CARDIAC ARRHYTHMIAS AGAINST THE BACKGROUND OF COVID-19 AT THE INPATIENT AND OUTPATIENT STAGES OF TREATMENT

Sokolovskaya V.V., Krikova A.V., Litvinova A.A., Tswetnaya I.N.

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

Objective. To conduct a separate pharmacoeconomical study of the treatment of cardiac arrhythmias in children and adolescents after a new coronavirus infection by COI analysis

Methods. The analysis of medical records of sick children and adolescents who have undergone COVID-19 was carried out. (sinus arrhythmia (n=65), sinus bradycardia (n=20)). Pharmacoeconomical research by the method of COI analysis was carried out at the inpatient and outpatient stages of medical and pharmaceutical care. The study identified "patient models" taking into account age groups, variants of rhythm disturbance and actual clinical practice.

Results. When studying the patient's model "Sinus arrhythmia", it was found that the direct medical costs for the cost of laboratory research methods on average amount to 1590.0 rubles, and for the cost of instrumental methods – 5400.0 rubles. When calculating the direct costs of drug therapy for patients of this category, it was found that the price range of medicines varies from 299.0 rubles to 633.0 rubles for pharmacy organizations in Smolensk. When calculating the cost of treatment courses of different duration, it was found that 10, 30 and 60 days of treatment on average costs the health care system or a family with a child with this pathology from 574.8 rubles, 1724.6 and up to 3449.2, respectively. At the stage of inpatient treatment (14 days), direct medical costs are: 804.7 rubles for drug therapy, an average of 1590.0 rubles are spent on laboratory research methods, and 5400.0 rubles for instrumental ones. When calculating the cost of laboratory analysis methods for a model

Conclusions. The study found that the direct medical costs per patient – the patient model "Sinus arrhythmia" are: for 14 days – 7794.7, for a course of treatment for 10 days – 7564.8 rubles, for 30 days – 8714.6 rubles and 60 days of treatment – 10439.2 rubles; per patient – the patient model "Sinus bradycardia" They amount to: 28911.5 rubles for 14 days, 28624.8 rubles for a course of treatment for 30 days, 30058.4 rubles for 90 days and 30775.2 rubles for 120 days of treatment.

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

Введение

На сегодняшний день становится очевидным, что последствия новой коронавирусной инфекции представляют собой широкий спектр вторичных состояний [9]. В частности, доказано, что в патологический процесс могут вовлекаться все органы и системы: сердечно-сосудистая [8, 4, 10], дыхательная [1, 2], желудочно-кишечная, эндокринная, мочевыделительная системы [5], а также затрагиваться структуры центральной и периферической нервных систем [3]. В наших исследованиях [4] (база – ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска.) был проведен ретроспективный анализ данных архивных историй болезни пациентов от 0 до 18 лет с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» (135 историй болезни) и изучены основные ЭКГ-показатели. Выявлены ЭКГ-синдромы «правожелудочкового стресса» и диагностированы нарушения ритма: синусовая аритмия (n=65), синусовая брадикардия (15,3%), экстрасистолы по типу предсердной бигеминии (1,5%), одиночные предсердные экстрасистолы (0,7%). У 1 пациента отмечалась AV-блокада I степени. У 17 пациентов зарегистрирован полифокусный предсердный ритм. Полученные результаты позволили нам отметить высокую частоту встречаемости поражения сердечно-сосудистой системы у детей с COVID-19 на территории Смоленской области. Все вышеописанное дало основание предположить, что в дальнейшем детям и подросткам может понадобиться длительное наблюдение у кардиолога и подбор рациональной фармакотерапии, а в ряде случаев интервенционное вмешательство, что, в свою очередь, ложится экономическим бременем на самого пациента, его семью и на государство в целом. Однако, правильная диагностика, быстрое начало лечения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы после перенесенного COVID-19, на наш взгляд, нивелирует экономические потери.

Цель исследования – провести отдельное фармакоэкономическое исследование лечения нарушений ритма сердца у детей и подростков после перенесенной новой коронавирусной инфекции методом COI-анализа.

Методика

Источником информации для проведения COI-анализа послужила реальная клиническая практика – медицинские карты больных детей и подростков (синусовая аритмия (n=65), синусовая брадикардия (n=20)). Фармакоэкономическое исследование методом COI-анализа проведено на стационарном и амбулаторном этапах оказания медицинской и фармацевтической помощи и включило расчет прямых медицинских затрат, а именно затрат на лабораторные, инструментальные медицинские услуги, немедикаментозную и медикаментозную терапию. В исследовании были определены «модели пациентов» с учетом возрастных групп, вариантов нарушения ритма и реальной клинической практики. Срок пребывания пациентов в стационаре в среднем составил 10 койко-дней, а срок лечения в амбулаторных условиях – от 3 мес до 1 года.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ стоимости болезни является методом клинико-экономического анализа, позволяющим оценить и запланировать затраты для расчетов между субъектами системы здравоохранения и страховыми медицинскими организациями. Проведение метода анализа «стоимость болезни» не учитывает эффективность проводимого лечения, но предоставляет организаторам здравоохранения информацию об экономическом ущербе отдельных заболеваний с учетом их структуры [6].

Модель пациента «Синусовая аритмия». Синусовая аритмия у детей и подростков представляет собой наиболее часто встречаемую форму измененного сердечного ритма. Как правило, такой вид аритмии является естественной реакцией организма, но иногда возникает как патологическое явление. Независимо от причины возникновения синусовой аритмии, требуется динамическое наблюдение за состоянием ребенка и проведение расширенного диагностического исследования. Синусовая аритмия у ребенка может быть проявлением неспецифической реакции организма на любое инфекционное заболевание. На первом этапе были рассчитаны прямые медицинские затраты на лабораторные и инструментальные методы исследований (табл. 1).

Таблица 1. Прямые медицинские затраты на стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований

Метод диагностики	Стоимость (руб.)*
Лабораторные исследования	
Биохимический анализ крови	890,0
Общий анализ крови	450,0
Общий анализ мочи	250,0
Инструментальные исследования	
Электрокардиография (снятие и расшифровка) (ЭКГ)	600,0
Эхокардиография (ЭХОКГ)	2500,0
Холтеровское мониторирование	1500,0
Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)	800,0
Общая стоимость	6990,0

Примечание: * – средняя стоимость метода исследования на территории Смоленской области в рублях (регулярность проведения – 1 раз в 6 месяцев)

В ходе исследования установлено, что в среднем на лабораторные методы исследований затрачивается 1590,0 руб., на инструментальные – 5400,0 руб. На сегодняшний день проблема off-label-use продолжает оставаться актуальной для многих нозологических групп, в частности фармакотерапия у детей и подростков с нарушениями ритма сердца. Врачу важно принимать во внимание какой лекарственный препарат планируется назначать ребенку, так как всасывание препарата определяется его физико-химическими свойствами, лекарственной формой и способом введения.

По данным авторов [7] отчетливо прослеживается дефицит калия и магния в генезе сердечно-сосудистых патологий и, как следствие, инвалидизация и смертность населения. Рандомизированные исследования у больных с ССЗ, в том числе с нарушениями сердечного ритма, регистрируют у пациентов кардиологического профиля гипокалиемию и гипوماгниемию [9, 10]. Дополнительное назначение калия и магния к основной терапии способствует повышению эффективности проводимого лечения, регулируя метаболические процессы. Механизм действия, предположительно, связан с ролью аспарагината как переносчика ионов магния и калия во внутриклеточное пространство и участием аспарагината в метаболических процессах. Таким образом, Калия аспарагинат и Магния аспарагинат (Аспакам, Панангин) устраняют дисбаланс электролитов, понижает возбудимость и проводимость миокарда (умеренный антиаритмический эффект). Но для данной группы препаратов детский и подростковый возраст до 18 лет является противопоказанием для применения. Помимо Калия аспарагината и Магния аспарагината назначают оротовую кислоту (Калия оротат) – оказывает общее стимулирующее действие на обменные процессы. Часто в комплексной терапии у детей и подростков применяют магний и пиридоксина гидрохлорид (Магне В6). С целью улучшения функции митохондрий в кардиомиоцитах, особенно после перенесенной гипоксии, показано назначение левокарнитина для всех моделей пациентов.

На втором этапе исследования оценили прямые затраты на монотерапию синусовой аритмии у детей (табл. 2).

Таблица 2. Прямые медицинские затраты на монотерапию (Модель пациента «Синусовая аритмия»)

Лекарственное средство (МНН)	Стоимость 1 таблетки (руб.) / 1 мл (руб.)	Стоимость 1 упаковки (руб.)	Стоимость курса лечения (10 дней*)	Стоимость курса лечения (30 дней)	Стоимость курса лечения (60 дней)
Код АТХ: А12СХ (Другие минеральные вещества)					
Оротовая кислота (Калия оротат), таблетки 500мг, №30 шт Производитель: Авва Рус, Россия Детям: 10-20 мг/кг в сутки за 2-3 приема	11,0	330,0	Из расчета 2 раза в сутки по 20 мг/кг – 220,0 Из расчета 3 раза в сутки по 20 мг/кг – 330,0	660,0 990,0	1320,0 1980,0
Код АТХ: А11JB (Комбинации витаминов с минералами)					
Магния лактата дигидрат - 186 мг; магния пидолат - 936 мг; пиридоксина гидрохлорид - 10 мг - (Магне В6), раствор для приема внутрь 10 мл №10 шт Производитель: Кооперасьон Фармасетик Франсэз, Франция Детям старше 1 года (масса тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг магния/кг веса (0,4 – 1,2 ммоль магния/кг) или 1-4 ампулы. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимать во время еды.	6,33	633,0	Из расчета 1 ампула в сутки – 633,0 Из расчета 4 ампулы в сутки – 2532,0	1899,0 7596,0	3798,0 15192,0
РІLULI Магний + В6 раствор для взрослых и детей, 100 мл №1 Производитель: Фармгрупп, Россия -детям от 3 до 7 лет 1 чайную ложку (5 мл) в день во время еды, - детям от 7 до 14 лет по 2 чайные ложки (10 мл) в день во время еды, - детям от 14 до 18 лет по 3 чайные ложки (15 мл) в день во время еды	2,99	299,0	149,5 299,0 448,5	448,5 897,0 1345,5	897,0 1794,0 2691,0
Левокарнитин (Элькар),: Пик-Фарма, Россия Детям до 3-х лет доза определяется лечащим врачом. От 3 до 6 лет – в разовой дозе 0,1 г (5 капель) 3 раза в день, Детям от 6 до 12 лет назначают в разовой дозе 0,3 г (16 капель) 2-3 раза в день	9,08	454,0	68,1 217,9	204,3 653,8	408,0 1307,6

Примечание: * – при наличии жалоб курс лечения составляет от 10-14 дней до 1 месяца. Повторный курс через полгода

При расчете прямых затрат на лекарственную терапию пациентов, условно, выделенных нами в категорию «Модель пациента «Синусовая аритмия»» установлено, что ценовой диапазон лекарственных препаратов варьирует от 299,0 руб. до 633,0 руб. по аптечным организациям г. Смоленска. По АТХ-классификации, в основном, назначаются комбинации витаминов с минералами. При расчёте стоимости различных по длительности курсов лечения установлено, что 10, 30 и 60 дней лечения в среднем обходится системе здравоохранения или семье, имеющих детей с данной патологией от 574,8 руб., 1724,6 и до 3449,2 соответственно. На этапе

стационарного лечения (14 дней) прямые медицинские затраты составляют: на медикаментозную терапию 804,7 руб., на лабораторные методы исследований в среднем затрачивается 1590,0 руб., на инструментальные – 5400,0 руб. При расчете прямых затрат на лекарственную терапию пациентов данной категории установлено, что ценовой диапазон лекарственных препаратов варьирует от 299,0 руб. до 633,0 руб. по аптечным организациям г. Смоленска. При расчете стоимости различных по длительности курсов лечения установлено, что 10, 30 и 60 дней лечения в среднем обходится системе здравоохранения или семье, имеющих детей с данной патологией от 574,8 руб., 1724,6 и до 3449,2 соответственно.

На этапе стационарного лечения (14 дней) прямые медицинские затраты составляют: на медикаментозную терапию 804,7 руб., на лабораторные методы исследований в среднем затрачивается 1590,0 руб., на инструментальные – 5400,0 руб.

Второй этап работы был посвящен оценке прямых затрат на лечение одного пациента - Модель пациента «Синусовая брадикардия». На первом этапе была рассчитана стоимость лабораторных и инструментальных методов анализа для данной модели пациента.

Модель пациента «Синусовая брадикардия». Известно, что брадикардия у ребенка – это снижение частоты сердечных сокращений по сравнению с возрастной нормой. Ослабление сократительной функции миокарда и замедление кровотока приводят к гипоксии головного мозга. Кислородное голодание, в свою очередь, способствует потере сознания и развитию судорожного синдрома. При несвоевременном оказании неотложной помощи у человека наступает остановка дыхания. Различают брадикардии: 1. Физиологическая; 2. Абсолютная; 3. Относительная.

Таблица 3. Прямые медицинские затраты на стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований

Метод диагностики	Стоимость (руб.)*
Лабораторные исследования	
Биохимический анализ крови	890,0
Общий анализ крови	450,0
Общий анализ мочи	250,0
определение лабораторных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний	2410,0
коагулограмма	1773,0
оценка гормонального статуса:	
женский	2615,0
мужской	2350,0
Инструментальные исследования	
Электрокардиография (снятие и расшифровка) (ЭКГ)	600,0
УЗИ сердца	1260,0
Эхокардиография (ЭХОКГ)	2500,0
Холтеровское мониторирование	1500,0
Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)	800,0
Электрокардиография (ЭКГ) с нагрузочными пробами, дополнительными отведениями	2 250,0
Велоэргометрия	3260,0
Тредмил-тест	5000
Общая стоимость	27908

Примечание: *- средняя стоимость метода исследования на территории Смоленской области в рублях (регулярность проведения – 1 раз в 6 месяцев)

На втором этапе исследования были определены прямые медицинские затраты на фармакотерапию (Модель пациента «Синусовая брадикардия») (табл. 4). При расчете стоимости лабораторных методов анализа для модели пациента «Синусовая брадикардия» установлено, что в среднем на лабораторные методы исследований затрачивается 10738,0 руб., на инструментальные – 17170,0 руб.

При расчете прямых затрат на лекарственную терапию пациентов, условно, выделенных нами в категорию «Модель пациента «Синусовая брадикардия»» установлено, что ценовой диапазон лекарственных препаратов варьирует от 125,0 руб. до 1379,0 руб. по аптечным организациям г. Смоленска.

Таблица 4. Прямые медицинские затраты на фармакотерапию (Модель пациента «Синусовая брадикардия»)

Лекарственное средство (МНН)	Стоимость 1 таблетки (руб.)/ 1 мл (руб.)	Стоимость 1 упаковки (руб.)	Стоимость курса лечения (30 дней*)	Стоимость курса лечения (90 дней)	Стоимость курса лечения (120 дней)
N06BX Другие психостимуляторы и ноотропные препараты					
Элтацин, таб. подъязычные (глицин 70 мг, L-глутаминовая кислота 70 мг, L-цистин 70 мг), №30 Производитель: БИОТИКИ МНПК, ООО (Россия), детям с 11 лет – по 1 таблетке 3 раза в сутки	10,66	320,0	959,4	2878,2	38379,6
Пикамилон, таб. 20 мг №20 шт. Производитель: АО Акрихин (Россия) 20 мг 3 раза в день (для детей от 3 до 10 лет); 50 мг 2 раза в день (для детей от 11 до 15 лет); 50 мг 3 раза в день (для пациентов старше 15 лет). Курс лечения 1 месяц.	6,25	125,0	562,5	1687,5	2250,0
			937,5	2812,5	3750,0
			1406,2	4218,7	4184,8
C01EB Другие препараты для лечения заболеваний сердца					
Инозин (Нормомед сироп 50 мг/мл 120 мл Производитель: АО «Валента Фарм» Дети в возрасте от 3 до 12 лет: 50 мг/кг/сут.	27,58	1379,0	827,4	482,2	3309,6
Кудесан, капли для приема внутрь 30 мг/мл 20 мл 1 шт, Производитель: ВТФ ООО, Россия Дети 1-3 года - по 10 капель в день (6-15 мг). Дети 3-7 лет - по 16 капель в день (15-24 мг). Дети 7-12 лет - по 20 капель в день (24-30 мг)	23,3	466,0	300,0	900,0	1200,0
			559,2	1677,6	2236,8
			699,0	2097,0	2796,0
A16AA Аминокислоты и их производные					
Левокарнитин (Элькар), раствор для приема внутрь 300 мг/мл, 50 мл, Производитель: Пик-Фарма, Россия Детям до 3-х лет доза определяется лечащим врачом. От 3 до 6 лет – в разовой дозе 0,1 г (5 капель) 3 раза в день, Детям от 6 до 12 лет назначают в разовой дозе 0,3 г (16 капель) 2-3 раза в день	9,08	454,0	204,0	612,9	816,0
			653,8	1961,3	2615,2

Примечание: * – первичный курс кардио-, нейрометаболической терапии составляет от 1-го до 3-х месяцев, последовательно чередующихся кардиометаболических и ноотропов. Перерыв в приеме препаратов – от 3-х до 6-и месяцев

По АТХ-классификации, в основном, назначаются N06BX. Другие психостимуляторы и ноотропные препараты, C01EB Другие препараты для лечения заболеваний сердца, A16AA Аминокислоты и их производные. При расчёте стоимости различных по длительности курсов лечения установлено, что 30, 90 и 120 дней лечения в среднем обходится системе здравоохранения или семье, имеющих детей с данной патологией от 716,8 руб., 2150,4 и до 2867,2 соответственно. На госпитальном этапе (14 дней) в среднем медикаментозную терапию – 1003,5, на лабораторные методы исследований затрачивается 10738,0 руб., на инструментальные – 17170,0 руб.

Заключение

Доказано, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 индуцирует развитие значимых структурно-функциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе у педиатрической когорты больных. Тактика ведения детей, перенесших НКВИ, безусловно, должна включать динамическое наблюдение не только у педиатра, но и у врачей смежных специальностей – прежде всего, кардиологов. В исследовании показано бремя экономических затрат, требуемых для лечения последствий COVID-19. В ходе работы установлено, что прямые медицинские затраты на одного пациента – модель пациента «Синусовая аритмия» составляют: на 14 дней – 7794,7, на курс лечения 10 дней – 7564,8 руб., на 30 дней – 8714,6 руб. и 60 дней лечения – 10439,2 руб.; на одного пациента – модель пациента «Синусовая брадикардия» составляют: на 14 дней – 28911,5, на курс лечения 30 дней – 28624,8 руб., на 90 дней – 30058,4 руб. и 120 дней лечения – 30775,2 руб.

Таким образом, экономический ущерб от последствий COVID-19, в частности, от развивающейся патологии со стороны сердечно-сосудистой системы у детей, значителен как для семьи самого ребенка, так и для системы здравоохранения и государства в целом. Безусловно, грамотные диагностические подходы и быстрое начало лечения возникающих сердечно-сосудистых нарушений могут существенно снизить бремя экономических потерь.

Литература (references)

1. Воробьева О.В. Клинический случай COVID-19-инфекции у молодого пациента с коморбидной патологией // Клиническая практика. – 2022. – Т.13., №3. – С. 114-120. [Vorobeva O.V. *Klinicheskaja praktika*. Clinical practice. – 2022. – V.13, N3. – P. 114-120. (in Russian)]
2. Воробьева О.В., Яковлева Л.М., Ласточкин А.В. Изменения в органах после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19: клинический случай // Профилактическая медицина. – 2021. – Т.24., №8. – С. 80-83. [Vorobeva O.V., Jakovleva L.M., Lastochkin A.V. *Profilakticheskaja medicina*. Preventive medicine. – 2021. – V. 24, N3. – P. 80-83. (in Russian)]
3. Заславская Е.Л., Заславский Л.Г., Баранова Е.И. и др. Клинический случай новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с CADASIL-синдромом // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25. – №4S – С. 4170. [Zaslavskaja E.L., Zaslavskij L.G., Baranova E.I. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2020. – V.25, N4S. – P. 4170. (in Russian)]
4. Литвинова А.А., Соколовская В.В., Литвинова И.А. и др. Анализ основных электрокардиографических паттернов у детей с Covid-19 в острый период заболевания по данным за 2021-2022 гг. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21. – №4. – С. 93-98. [Litvinova A.A., Sokolovskaja V.V., Litvinova I.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2022. – V.21, N4. – P. 93-98. (in Russian)]
5. Телеш А.А., Тагиль А.О., Телеш М.А. и др. Клинический случай массивного кровотечения из мочевого пузыря у пациента с тяжелым течением инфекции COVID-19 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, No2. – С. 131-138. [Telesh A.A., Tagil' A.O., Telesh M.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2022. – V. 21, N2. – P. 131-138. (in Russian)]
6. Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю., Литвиненко М.М. Анализ «стоимость болезни»: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т.5, No1. – С. 4-9. [Jagudina R.I., Zinchuk I.Ju., Litvinenko M.M. *Sovremennaja farmakojekonomika i farmakojepidemiologija*. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology. – 2012. – V.5, N1. – P. 4-9. (in Russian)]
7. Ялымов А.А., Ефремова Ю.Е., Шехян Г.Г., Чараева Т.Г. Опыт применения калия и магния аспарагината в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, No8. – С. 433-442. [Jalymov A.A., Efremova Ju.E., Shehjan G.G., Charaeva T.G. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. *Medicinskoe obozrenie*. Russian Medical Journal. Medical Review. – 2022. – V.6, N8. – P. 433-442. (in Russian)]
8. Chang X., Ismail N.I., Rahman A. et al. Long COVID-19 and the Heart: Is Cardiac Mitochondria the Missing Link // *Antioxid Redox Signal*. – 2023. – V.38, N7-9. – P. 699-618.
9. Ha E.K., Kim J.H., Han M.Y. Long COVID in children and adolescents: prevalence, clinical manifestations, and management strategies // *Clinical and Experimental Pediatrics*. – 2023. – V.66, N11. – P. 465-474.
10. Sirico D., Basso A., Alaimo A. et al. Heart involvement in multisystem inflammatory syndrome in children correlated with SARS-CoV-2 infection: a review by ANMCO/SICP // *Giornale Italiano di Cardiologia*. – 2023. – V.24, N6. – P. 413-422.

Информация об авторах

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

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

Литвинова Александра Алексеевна – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Alexa5582@yandex.ru

Цветная Ирина Николаевна – доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: irina.tswetnaya@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

ОБЗОРЫ

УДК 615.458

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.4 EDN: BIAWVY

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОНИМАНИЮ ОСНОВНЫХ ЭФФЕКТОВ И МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ КАРБОКСИТЕРАПИИ**Кокарева И.Н.¹, Аббасов Р.Р.¹, Горбушина Н.Е.², Халепо О.В.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Международная ассоциация карбокситерапевтов, Россия, 143050, Московская область, Одинцовский район, Большие Вязёмы, ул. Институт, 54*Резюме*

Цель. Систематизировать данные литературы по основным локальным и системным механизмам действия инъекционной карбокситерапии и ее эффектам при различной патологии.

Методика. Анализ данных отечественных и зарубежных исследований, посвященных молекулярным, клеточным и системным механизмам действия карбокситерапии, ее влиянию на функциональную активность органов и систем, возможности применения в патогенетической терапии при различной патологии.

Результаты. CO₂ оказывает влияние на состояние кровотока, вызывая артериальную гиперемию, усиливает диссоциацию оксигемоглобина, вызывает возбуждение центральных и периферических хеморецепторов, регулирует процесс дыхания. Повышение концентрации CO₂ оказывает положительное ино- и хронотропное влияние на миокард, увеличивает объемный кровоток, повышает скорость экстракции кислорода тканями и усиливает их метаболизм. В эндотелии при введении CO₂ усиливается выработка вазодилататоров, фактора роста сосудов, что способствует активизации периферического кровообращения, усиливаются процессы оксигенации и липолиза в тканях. Воздействие на рефлексогенные зоны при карбокситерапии способствует анальгезирующему эффекту.

Заключение. Инъекционное введение CO₂, позволяющее четко дозировать объем газа и имеющее минимальный риск осложнений, является перспективным методом патогенетической терапии при различной патологии, хотя необходима разработка протоколов лечения отдельных нозологических форм, а механизмы действия и эффекты карбокситерапии нуждаются в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: карбокситерапия, углекислый газ, микроциркуляция, сосудистый эндотелий, эффект Бора, гиперкапния

MODERN APPROACHES TO UNDERSTANDING THE MAIN EFFECTS AND MECHANISMS OF ACTION OF INJECTION-BASED CARBOXYTHERAPY**Kokareva I.N.¹, Abbasov R.R.¹, Gorbushina N.E.², Khalepo O.V.¹**¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia²International Carboxytherapist Association, 54, Institut St., 143050, Bolshiye Vyazyomy, Odintsovsky district, Moscow oblast, Russia*Abstract*

Objective. Systematize research data on the main local and systemic mechanisms of action of injection-based carboxytherapy and its effects on various pathologies.

Methods. Data analysis using domestic and foreign studies of the molecular, cellular and systemic mechanisms of action of carboxytherapy, its effect on the functional activity of organs and systems, and possibility of use in pathogenetic therapy for various pathologies.

Results. CO₂ affects the blood flow, causing arterial hyperemia, enhances the dissociation of oxyhemoglobin, causes excitation of central and peripheral chemoreceptors, and regulates the breathing process. An increase in CO₂ concentration has a positive ino- and chronotropic effect on the myocardium, increases volumetric blood flow, increases the oxygen extraction ratio in tissues and enhances their

metabolism. In the endothelium, CO₂ administration increases the production of vasodilators and the vascular endothelial growth factor, which contributes to the activation of peripheral circulation and enhancement of oxygenation and lipolysis in tissues. Stimulation of reflexogenic zones during carboxytherapy contributes to the analgesic effect.

Conclusions. Administration of CO₂ via injection, which allows precise dosing of gas volume and has minimal complication risks, is a promising method of pathogenetic therapy for various pathologies, although it is necessary to develop treatment protocols for specific nosological forms, and the mechanisms of action and effects of carboxytherapy require further research.

Keywords: carboxytherapy, carbon dioxide, microcirculation, vascular endothelium, Bohr effect, hypercapnia

Введение

CO₂ образуется в процессе клеточного дыхания при расщеплении жиров и белков. Для нормального функционирования тканей необходим баланс между поступлением O₂ и выведением CO₂. CO₂ вызывает расширение кровеносных сосудов, что приводит к усилению кровотока, увеличению доставки O₂ и удалению сосудорасширяющих метаболитов, он активно участвует в поддержании гомеостаза клеток и тканей, способствует усилению кровотока, повышению уровня оксигенации, уменьшению воспаления и усилению ангиогенеза [8]. Биологические эффекты CO₂ позволили использовать его для терапии заболеваний и патологических состояний, сопряженных с нарушениями микроциркуляции и гипоксией. Основанная на применении CO₂ методика получила название карбокситерапия. Инвазивная карбокситерапия – это метод лечения «от противного», от гипоксии к выздоровлению: в месте инъекции углекислого газа (CO₂) возникает состояние локальной гиперкапнии, организм быстро реагирует на его высокую концентрацию, усиливая гемодинамику и лимфообращение в участке его введения, куда экстренно поступает большое количество кислорода, а через полчаса, когда введенный CO₂ успеваает полностью вывестись из организма через легкие и почки, в зоне инъекции усиливаются кровообращение, обменные процессы, улучшаются трофика, оксигенация дермы и подкожной жировой ткани [7, 9].

Однако, анализ современной литературы показывает, что значительная часть эффектов карбокситерапии установлена эмпирическим путем, наблюдением у постели больного. Подчеркнем, что реалии современной науки делают первостепенной задачей перехода от «импрессионистской» медицины, основанной на мнении и впечатлении врача, к медицине доказательной

Цель исследования – систематизировать данные литературы по основным локальным и системным механизмам действия инъекционной карбокситерапии и ее эффектам при различной патологии.

История применения углекислого газа в медицине

Диоксид углерода (CO₂) – это бинарное неорганическое соединение в форме кислотного оксида, молекула которого состоит из одного атома углерода и двух атомов кислорода. Его применение в лечении различных заболеваний прошло многолетнее развитие. Уже в древние века в купальнях применяли газовые испарения вулканических сольфатар. Одним из первых врачей-бальнеотерапевтов принято считать Гиппократа (460-370 гг. до н.э.), который назначал своим пациентам с дерматологическими и другими болезнями ванны в источниках, обогащенных углекислым газом. Среди его рекомендаций присутствовало и дозированное питье воды с CO₂. На рубеже XVII-XVIII вв. независимо друг от друга Робертом Бойлем (1627-1691 гг.) и Антуаном Лавуазье (1743-1794) были установлены антибактериальные свойства углекислого газа. В течение длительного времени CO₂ применяли в виде ванн и ингаляционного введения.

В 1932 г. пациентам парижской клиники «Rouat spa» стали предлагать в виде необычной услуги подкожное инъекционное введение CO₂ для лечения облитерирующих артериопатий. Имеются упоминания об использовании CO₂ в психиатрии в качестве терапевтического метода при панических состояниях (Силвер, 1953), введении в состояние психического покоя, а также активизации когнитивных процессов, его влиянии на частоту сердечных сокращений, кровяное давление (Ван де Гутен, 1982) [30].

В настоящее время различные методики введения CO₂ используются в реабилитационных отделениях больниц, клиниках пластической хирургии, дерматологии, СПА-центрах и косметических салонах.

Действие углекислого газа на органы и системы человека

СО₂ участвует во многих метаболических процессах, оказывает регуляторное влияние на работу дыхательного и сосудодвигательного центра, возбудимость нервной системы, активность ферментов и гормонов, участвует в поддержании электролитного состава крови, влияет на функцию сосудов и бронхов, обмен веществ.

Более ста лет назад российский учёный Б.Ф. Вериго (1860-1925 гг.), а затем датский физиолог Христиан Бор (1855-1911 гг.) открыли эффект, названный их именем, который заключается в том, что при дефиците СО₂ в крови нарушаются биохимические процессы организма. Чем глубже и интенсивней дышит человек, тем больше риск кислородного голодания организма, то есть, чем больше в крови СО₂, тем больше кислорода поступает через систему нутритивного кровотока к клеткам и тканям и усваивается ими. С другой стороны, переизбыток кислорода и недостаток углекислого газа могут способствовать развитию гипоксии [8].

Одним из основных эффектов СО₂ является регуляция кровотока. В норме парциальное давление СО₂ (рСО₂) составляет 40 мм рт.ст. При его увеличении происходит расширение артериол и увеличение числа функционирующих капилляров, что проявляется активацией притока кислорода и вывода углекислого газа. При недостатке углекислого газа всего на 1 мм рт.ст. мозговой кровоток уменьшается на 3-4%, а сердечный выброс на 0,6-2,4%.

Известно, что СО₂ необходим для отделения кислорода от молекулы гемоглобина. Было обнаружено, что без углекислого газа кислород не может высвободиться из связанного с гемоглобином состояния.

Влияние кислотности и концентрации СО₂ на связывание и освобождение О₂ гемоглобином называют эффектом Вериго-Бора. При росте концентрации углекислого газа усиливается диссоциация оксигемоглобина, а при снижении рСО₂ в альвеолярном воздухе и крови сродство гемоглобина к кислороду повышается, что затрудняет переход О₂ из капилляров в ткани.

Углекислота, образуемая в тканях, переносится кровью к легким и выделяется в атмосферу. Транспорт СО₂ кровью осуществляется в 3 состояниях: в виде аниона бикарбоната, в растворенной форме и в виде карбаминных соединений. Анион бикарбоната составляет около 90% от общего содержания СО₂ в артериальной крови: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. Эта реакция медленно протекает в плазме крови, но чрезвычайно интенсивно происходит в эритроцитах при участии фермента карбоангидразы. Мембрана эритроцита относительно непроницаема для Н⁺, как и вообще для катионов, но в тоже время, проницаема для ионов НСО₃⁻, выход которых из эритроцитов в плазму обеспечивается притоком из плазмы Cl⁻. Часть ионов Н⁺ забуферивается гемоглобином с образованием восстановленного гемоглобина. СО₂ хорошо растворяется в плазме крови и в артериальной крови, около 5% от общей двуокиси углерода содержится в крови в растворенной форме. Третьей формой транспорта СО₂ кровью являются карбаминные соединения, образованные взаимодействием углекислого газа с концевыми группами белков крови преимущественно с гемоглобином. Карбаминные соединения составляют около 5% от общего количества СО₂, транспортируемого кровью [13].

Процесс переноса углекислоты из тканей в легкие осуществляется по градиенту концентрации: углекислота движется из тканей, где ее парциальное давление составляет 60 мм рт.ст. в капилляры, где в притекающей артериальной крови напряжение углекислоты 40 мм рт.ст. В результате парциальное давление углекислоты возрастает, и в венозной крови составляет 46-48 мм рт.ст. Под влиянием высокого парциального давления часть углекислоты физически растворяется в плазме крови. Благодаря ферменту карбоангидразе СО₂, соединяясь с водой, образует угольную кислоту. Активно эта реакция идет в эритроцитах, через мембраны которых углекислота легко проникает внутрь, диффундирует на ионы водорода и бикарбонаты, которые выходят в плазму крови. В эритроцитах образуется бикарбонат калия, а в плазме – бикарбонат натрия. Наряду с этим, углекислота вступает в соединение с белковым компонентом гемоглобина, образуя карбаминную связь.

Действие углекислого газа на систему дыхания

На функцию дыхательной системы СО₂ действует на нескольких уровнях. Первый механизм заключается в том, что хеморецепторы каротидного синуса, дуги аорты, центральные хеморецепторные зоны воспринимают изменения кислородно-углекислотного баланса в организме и обеспечивают афферентацию к дыхательному центру. Возбуждение совокупности нейронов, расположенная в продолговатом мозге, варолиевом мосту, на вентральной поверхности, на дне четвертого желудочка обеспечивает автоматизм ритма дыхательных движений. Их локализация определяется необходимостью контроля за снабжением кислородом нейронов ЦНС,

так как при гипоксемии в первую очередь погибают именно клетки коры головного мозга. Изменение концентрации ионов водорода является основной причиной раздражения этих рецепторов. Центральные хеморецепторы омываются внеклеточной жидкостью, состав которой определяется метаболизмом окружающих нейронов и состоянием местного кровотока. Экспериментально доказано, что ацидоз вызывает возбуждение хеморецепторов, расположенных в области продолговатого мозга, и оказывают стимулирующее влияние на дыхание.

Избыток углекислоты и недостаток кислорода активизируют инспираторные нейроны и уменьшают активность экспираторных. Противоположные явления в импульсной активности нейронов дыхательного центра возникают после искусственной гипервентиляции вследствие избыточного удаления из организма углекислоты и развития газового алкалоза. В период гипокапнии во время остановки дыхания импульсная активность инспираторных нейронов угнетается, а активность экспираторных возрастает. При вдыхании чистого кислорода наблюдается активация экспираторных нейронов, частота импульсов возрастает. У инспираторных нейронов уменьшается частота импульсов, вплоть до их исчезновения. Корнель Жан Франсуа Хейманс за открытие рефлексогенной роли кардиоаортальных и каротидных синусов в регуляции дыхания в 1938 г. стал лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине. Он доказал, что хеморецепторы, находящиеся в каротидном синусе, в области бифуркации сонных артерий, на верхней и нижней поверхностях дуги аорты контролируют газовый состав поступающей к мозгу крови. Уникальной особенностью рецепторных клеток каротидного синуса является их высокая чувствительность к уменьшению PO_2 в артериальной крови. Импульсация от каротидных рецепторов достигает инспираторных нейронов продолговатого мозга и задерживает выключение вдоха, то есть углубляет дыхание. Рефлексы, приводящие к изменению характеристик акта дыхания, возникают при уменьшении артериального PO_2 ниже 100 мм рт.ст. Возбуждение этих рецепторов происходит и при снижении pH или повышении артериального PCO_2 . Аортальные хеморецепторы играют меньшую роль в регуляции дыхания, они в большей степени участвуют в регуляции кровообращения [18].

Периферические хеморецепторы обладают избирательной чувствительностью к отдельным физико-химическим параметрам внутренней среды. Они могут быть представлены окончаниями миелинизированных (типа А, В) и немиелинизированных волокон (типа С). Функциональная специализация этих хеморецепторов выражена слабо.

Благодаря периферическим и центральным хеморецепторным механизмам в дыхательный центр одновременно поступает информация о газовых показателях крови, цереброспинальной жидкости, межклеточной жидкости дыхательного центра. Афферентная импульсация, поступающая в дыхательный центр, обеспечивает поддержание оптимального уровня PO_2 , PCO_2 и pH, что стабилизирует гомеостаз [6, 7].

В литературе имеются сведения об еще одном механизме воздействия CO_2 на регуляцию процесса дыхания. В гладких мышцах воздухоносных путей, начиная от трахеи и заканчивая бронхами, находятся рецепторы растяжения легких. Высокопороговые рецепторы возбуждаются только при глубоком вдохе, в то время как низкопороговые реагируют и при малом объеме легких, то есть не только при вдохе, но и при выдохе, хотя именно при вдохе частота импульсации от этих рецепторов возрастает. Рецепторы растяжения медленно адаптируются, и при длительной задержке легких в положении вдоха частота импульсов от них снижается медленно. Состав воздуха, находящегося в легких, также влияет на чувствительность рецепторов. При увеличении CO_2 в воздухоносных путях или артериальной крови, их степень возбуждения уменьшается. От рецепторов растяжения легких большая часть афферентных импульсов направляется в дорсальное ядро бульбарного отдела дыхательного центра, где активирует бета (β) моторные нейроны, которые, тормозя активность альфа (α) моторных нейронов, останавливают вдох. Но такая реакция наблюдается лишь при высокой частоте посылаемых импульсов на высоте вдоха. При низкой частоте импульсов рецепторы растяжения, наоборот, удлиняют вдох и укорачивают выдох [6, 7, 18].

Таким образом, за счет основных гемодинамических, тканевых и биохимических механизмов действия CO_2 карбокситерапия может быть эффективной в комплексном лечении хронических болезней органов дыхания [9, 22].

Действие углекислого газа на сердечнососудистую систему

CO_2 активно участвует в регулировании функций системы кровообращения. В повышенных концентрациях он оказывает положительное ино- и хронотропное влияние на миокард. CO_2 увеличивает чувствительность сердечной мышцы к адреналину, что приводит к росту силы и частоты сердечных сокращений, величины сердечного выброса и, как следствие, ударного и

минутного объема крови. Это является компенсационным механизмом, который призван устранить формирующуюся гипоксию и гиперкапнию [28].

Воздействие на клетки крови высоких концентраций CO_2 существенно усиливает процессы газообмена (CO_2 и O_2) и вызывает изменения в сосудах. Эндотелий обладает выраженной чувствительностью к изменению концентрации дыхательных газов и ионов водорода. Механизм повышения продукции вазодилаторов под влиянием гиперкапнии реализуется за счет регуляции поступления Ca^{2+} в эндотелиальные клетки и зависит от pH. Гиперкапния в сочетании с алкалозом увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , преимущественно за счет его поступления из внеклеточной среды и стимулирует образование NO и продукцию простаглицлина. Повышение выработки простаглицлина при гиперкапнии на фоне ацидоза происходит за счет нарастания концентрации Ca^{2+} в цитоплазме эндотелиоцитов в результате высвобождения из внутриклеточных хранилищ вне зависимости от уровня экстрацеллюлярного кальция. При разнонаправленных изменениях концентрации ионов водорода отмечается однонаправленная вазомоторная реакция эндотелиоцитов, то есть как развитие алкалоза, так и ацидоза приводит к вазодилатации, которая в данном случае обеспечивает поддержание жесткой биологической константы pH [10, 27]. Хроническая гиперкапния активирует выработку факторов роста сосудов, что приводит к формированию более разветвленной капиллярной сети и оптимизации тканевого кровообращения, реализации вазодилаторного резерва резистивных сосудов, вследствие чего в сосудистом бассейне снижается периферическое сосудистое сопротивление, увеличивается линейная и объемная скорость кровотока.

Локальное воздействие углекислого газа на ограниченный участок тканей сопровождается увеличением объемного кровотока, повышением скорости экстракции кислорода тканями, усилением их метаболизма, восстановлением рецепторной чувствительности, усилением репаративных процессов. С другой стороны известно, что гипоксия и ишемия способствуют повышению продукции эндотелина I эндотелиоцитами, что приводит к вазоконстрикции в системе микроциркуляции, повышению периферического сосудистого сопротивления, снижению объемного кровотока.

Гипоксия дает импульс для роста сосудов, репарации и регенерации клеток эндотелия. Происходит активация фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), который стимулирует образование сосудов с помощью увеличения продукции Vascular endothelial growth factor (VEGF). Доказано, что этот фактор стимулирует неоваскулогенез в условиях опухолевого роста. Под влиянием VEGF отдельные эндотелиальные клетки отсоединяются от слоя ткани и формируют небольшие трубчатые отростки. Они постепенно удлиняются и соединяются у основания, происходит рост мелких капилляров, формирование капиллярной сети, которая включается в процесс кровообращения [3, 14, 15, 19].

Еще одним механизмом, активизирующим репарацию и регенерацию сосудистого эндотелия при введении CO_2 , является активизация высвобождения факторов, присутствующих в α -гранулах тромбоцитов, таких как факторы роста и хемоаттрактанты для выполнения ангиотрофической функции, что обеспечивает питание эндотелиоцитов, поддерживая структуры и функции капилляров [23, 29, 32].

Локальное действие углекислого газа при проведении инъекционной карбокситерапии

В месте инъекции CO_2 изменяет чувствительность нервных окончаний, расслабляет мышечные волокна, уменьшает дистрофию тканей и активирует местные защитные процессы. При повторных инфузиях этот эффект распространяется на окружающие ткани. Благодаря выраженному антиоксидантному действию CO_2 также повышает сопротивляемость организма неблагоприятным факторам внешней среды. Инъекционное введение CO_2 оказывает раздражающее действие на зоны Захарьина-Геда, триггерные точки, миофасциальные зоны и за счет передачи афферентного импульса в центральную нервную систему вызывает рефлекторный эфферентный ответ.

Таким образом, усиление оксигенации тканей, развивающееся при введении CO_2 , способствует ускорению биохимических процессов, запускает внутриклеточные сигнальные механизмы и активацию транскрипции генов. Стимулированные интерферонами гены модулируют физиологические и биохимические эффекты, включая подавление пролиферации злокачественных клеток и иммуномодуляцию [9].

В основе анальгезирующего и спазмолитического действия при инвазивном введении CO_2 лежит давление газового пузыря углекислого газа на барорецепторы, влияние изменения pH в щелочную сторону в месте инъекции на хеморецепторы [16].

Интересен липолитический эффект – разрушение адипоцитов подкожной жировой клетчатки при локальном воздействии углекислого газа. Механизм действия CO_2 при целлюлитоподобных изменениях подкожной жировой клетчатки связан с положительным влиянием на микроциркуляцию в измененной сети мелких артерий, вен и лимфатических сосудов. Усиливается циркуляция крови и лимфы в месте введения CO_2 , начинают активно выводиться токсины, снижается степень выраженности отека, усиливаются процессы липолиза и оксигенации.

Существуют и другие механизмы воздействия CO_2 на адипоциты. Известно, что в жировых клетках преобладают β -адренергические рецепторы, чувствительность которых к адреналину повышается под воздействием карбокситерапии, что ускоряет процесс липолиза. CO_2 участвует в гидролизе липидов жировой ткани и путем активации цАМФ, который, в свою очередь, стимулирует липазу. Кроме того, введенный под давлением CO_2 может оказывать механическое разрушающее действие на адипоциты [25].

Применение карбокситерапии в ортопедии

Метод инъекционной карбокситерапии применяется в лечении пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, оказывая выраженное анальгезирующее и противоотечное действие, способствуя увеличению объема движения в суставах. Введение CO_2 проводится в зоны гиперестезии Захарина-Геда, триггерные точки, зоны фибромиалгии и акупунктурные точки. Стимуляция CO_2 акупунктурных точек вызывает рефлекторное расширение сосудов и увеличивает насыщение тканей кислородом, тем самым уменьшая боль и устраняя дисфункцию опорно-двигательного аппарата. Введение CO_2 вокруг сустава снижает тонус сосудов микроциркуляторного русла, улучшает оксигенацию сустава, изменяет активность нервных окончаний и, как следствие, мышц в результате рефлекторного разнонаправленного стимулирующего действия. Доказана эффективность инъекционной карбокситерапии при лечении посттравматических состояний, артрозов, острых и хронических болевых синдромов позвоночника [17, 21].

Применение карбокситерапии в современной медицинской практике

Карбокситерапия – эффективный, безопасный, доступный, удобный для пациента и врача, клинически проверенный многими десятилетиями метод лечения. Невропатологи успешно используют CO_2 в качестве дополнительной терапии у больных с постэнцефалитным синдромом, болезнью Паркинсона, вегетативной полиневропатией, дистонией. В гинекологии углекислые ванны используют в лечении больных с олигоменореей и аменореей [2]. В урологии применяют карбокситерапию при эректильной дисфункции, ассоциированной с микроангиопатией [1]. В ангиологии, флебологии, диабетологии с помощью углекислого газа снижают остроту процесса при болезни Рейно, болезни Бюргера, артериопатиях, хронической венозной недостаточности с ulcerациями голени.

В хирургии при включении метода карбокситерапии в схему лечения улучшается приживаемость кожных имплантатов, ускоряется восстановление при контрактуре Дюпюитрена, карпальном туннельном синдроме [24]. В течение десятилетий в психиатрии с помощью углекислого газа купируют панические состояния, улучшают когнитивные процессы [31]. Широко применяется карбокситерапия как неинвазивная, так и инъекционная в дерматологии. Например, после прохождения курса карбокситерапии при локальных алопециях, отмечается восстановление волосяного покрова за счет увеличения притока крови к волосяным луковицам и улучшения их питания, устраняются очаги псориаза, келоидные рубцы и язвы после ожогов. В эстетической медицине с помощью CO_2 корректируют морщины, стимулирует липолиз, уменьшают отеки на лице [5, 26].

Инвазивная карбокситерапия

С начала эпохи открытия лечебных свойств CO_2 в терапевтической практике использовались такие методы повышения его концентрации в тканях-мишенях, как купание в природной воде, обогащенной CO_2 или искусственно газированной воде, чрескожное введение природного CO_2 сухим способом через увлажненную кожу, вводя газообразный CO_2 . К недостаткам таких методик можно отнести невозможность точного дозирования, используемого CO_2 .

Инъекционная карбокситерапия представляет собой дозируемую инъекцию чистого медицинского углекислого газа в различные части тела. Внутрикожное, подкожное, внутримышечное введение осуществляется с помощью сверхтонкой иглы, что обеспечивает практически безболезненное его введение. Подкожными инъекциями CO_2 достигается местная гиперемия, которая имеет

резорбтивное, бактерицидное, противовоспалительное, обезболивающее и спазмолитическое воздействие [16]. Основным достоинством инъекционной карбокситерапии является возможность контроля глубины и угла введения углекислого газа, скорости его подачи, объема газа и суммарной дозы. Эффект инъекционной карбокситерапии выражен уже после первой процедуры, а риск осложнений и негативных реакций практически отсутствует.

В соответствии с литературными данными введенный при инъекционной карбокситерапии объем CO_2 выводится из организма через легкие и почки уже через 30 минут, а процессы, запущенные им, продолжаются в течение 2-3 недель. Подчеркнем, что большинство имеющихся в литературе работ посвящено влиянию инъекций CO_2 на кожные покровы или опорно-двигательный аппарат [5, 16, 20, 26].

Однако механизмы действия CO_2 определяют возможность его использования при патологии внутренних органов, таких как заболевания сердца, сосудов, эндокринных желез, при патологии органов дыхания. Обоснованно подтвердить эффективность карбокситерапии может неинвазивная оценка состояния микроциркуляции в зоне карбокситерапии, так как именно система периферического кровообращения является основным звеном приложения ее действия.

Заключение

Проведенный анализ литературы свидетельствует о возможности использования метода инъекционной дозированной карбокситерапии в качестве способа патогенетической терапии в клинике внутренних болезней. Однако клиническое внедрение метода требует дополнительных исследований с целью уточнения механизмов действия и эффектов инъекционной карбокситерапии, разработки оптимальных протоколов лечения отдельных нозологических форм в клинической практике.

Литература (references)

1. Андросов А.А., Чувалов Л.Л., Тараткин М.С. и др. Физиотерапевтические подходы к лечению эректильной дисфункции: общие принципы и оценка эффективности применяемых систем // Вестник урологии. – 2023. – Т.11, №3. – С. 87-97. [Androsov A.A., Chivalov L.L., Taratkin M.S. i dr. *Vestnik urologii*. Bulletin of Urology. – 2023. – V.11, N3. – P. 87-97. (in Russian)]
2. Аполихина И.А., Сенча А.Н., Саидова А.С. Современный подход к терапии генитоуринарного менопаузального синдрома // Медицинский оппонент. – 2020. – №3. – С. 27-31. [Apolixina I.A., Sencha A.N., Saidova A.S. *Medicinskij opponent*. Medical opponent. – 2020. – N3. – P. 27-31. (in Russian)]
3. Борзилова Ю.А., Болдырева Л.А., Шлык И.В. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т.132, №4. – С. 98-103. [Borzilova Yu.A., Boldyreva L.A., Shlyk I.V. *Vestnik oftal'mologii*. Bulletin of Ophthalmology. – 2016. – V.132, N4. – P. 98-103. (in Russian)]
4. Бунятян Н.Д. и др. Механизм пульмопротекторного действия карбокситерапии // Вопросы курортологии. – 2019. – Т.96, №4. – С. 58-62. [Bunjatjan N.D. i dr. *Voprosy kurortologii*. Issues of balneology. – 2019. – V.96, N4. – P. 58-62. (in Russian)]
5. Галкина И.Ю. Капиллярокарбокситерапия как важнейший этап в коррекции деформационных морфотипов старения // Биорадикалы и Антиоксиданты. – 2020. – Т.7, №3. – С. 85-88. [Galkina I.Yu. *Bioradikalny i Antioksidanty*. Bioradicals and Antioxidants. – 2020. – V.7, N3. – P. 85-88. (in Russian)]
6. Гридин Л.А. Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии // Медицина. – 2016. – Т.4, №3. – С. 45-68. Gridin L.A. *Medicina*. Medicine. – 2016. – V.4, N3. – P. 45-68. (in Russian)]
7. Дроговоз С.М. и др. Механизм действия карбокситерапии // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – №6. – Р. 12-20. [Drogovoz S.M. i dr. *Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya*. Pharmacology and Drug Toxicology. – 2016. – N6. – P. 12-20. (in Russian)]
8. Дроговоз С.М. и др. Физиологические свойства CO_2 -обоснование уникальности карбокситерапии // Медична та клінічна хімія. – 2016. – Т.18, №1. – С. 112-116. [Drogovoz S.M. i dr. *Medichna ta klinichna khimiya*. Medical and Clinical Chemistry. – 2016. – V.18, N1. – P. 112-116. (in Russian)]

9. Дроговоз С.М. Карбокситерапия – альтернатива традиционной фармакотерапии // *Clinical pharmacy*. – 2016. – Т.20, №1. – С. 12-17. [Drogovoz S.M. *Clinical pharmacy*. *Clinical pharmacy*. – 2016. – V.20, N1. – P. 12-17. (in Russian)]
10. Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Терешкина Н.Е. и др. Вазомоторная функция эндотелия // *Успехи физиологических наук*. – 2020. – Т.51, №4. – С. 82-104. [Ivanov A.N., Popyhova E.B., Tereshkina N.E. i dr. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. *Advances in physiological sciences*. – 2020. – V.51, N4. – P. 82-104. (in Russian)]
11. Карпенко Л.А., Шинкарчук Е.Е. Применение дыхательной гимнастики в комплексном лечении больных обструктивными заболеваниями легких с коморбидной патологией в условиях санатория «Нижняя Ореанда» // *Вестник физиотерапии и курортологии*. – 2022. – Т.28, №3. – С. 112-112. [Karpenko L.A., Shinkarchuk E.E. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. *Bulletin of physiotherapy and balneology*. – 2022. – V.28, N3. – P. 112-112. (in Russian)]
12. Куликов В.П., Кузнецова Д.В., Заря А.Н. Цереброваскулярная и кардиоваскулярная CO₂ – реактивность в патогенезе артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия*. – 2017. – №23(5) – С. 433-446. [Kulikov V.P., Kuznecova D.V., Zarya A.N. *Arterial'naya gipertenziya*. *Arterial hypertension*. — N23(5) – P. 433-446. (in Russian)].
13. Моррисон В.В., Чеснокова Н.П., Бизенкова М.Н. Кислотно-основное состояние. Регуляция кислотно-основного гомеостаза // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2015. – №3 – С. 270-273. [Morrison V.V., Chesnokova N.P., Bizenkova M.N. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. *International Journal of Applied and Basic Research*. – 2015. – N3. – P. 270-273. (in Russian)].
14. Нефедова Н.А., Давыдова С.Ю. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF) в опухолевом ангиогенезе // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №3. – С. 51-51. [Nefedova N.A., Davy`dova S.Yu. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. *Modern problems of science and education*. – 2015. – N3. – P. 51-51. (in Russian)]
15. Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы) // *Медицинские науки*. – 2015. – №5. – С. 36-41. [Svetozarskij N.L., Artifeksova A.A., Svetozarskij S.N. *Medicinskie nauki*. *Medical Sciences*. – 2015. – N5. – P. 36-41. (in Russian)]
16. Серединская Н.М. и др. Обезболивающее действие инвазивной карбокситерапии: механизмы и приложения // *Нейрофизиология*. – 2021. – Т.53. – С. 56-64. [Seredinskaja N.M. i dr. *Nejrofiziologija*. *Neurophysiology*. – 2021. – V.53. – P. 56-64. (in Russian)]
17. Сериков А.А., Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н. Эффективность метода инвазивной карбокситерапии при лечении болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // *Пародонтология*. – 2022. – Т.27, №4. – С. 352-357. [Serikov A.A., Iordanishvili A.K., Soldatova L.N. *Parodontologiya*. *Periodontology*. – 2022. – V.27, N4. – P. 352-357. (in Russian)]
18. Солопов И.Н. Физиологические эффекты методов направленного воздействия на дыхательную функцию человека. // Волгоград: ВГАФК, 2004. – 220 с. [Solopov I.N. *Volgograd: VGAFK*. *Volgograd: VGAFK*. – 2004. – 220 p. (in Russian)]
19. Трегуб П.П. Влияние гиперкапнии и гипоксии на физиологию и метаболизм церебрального эндотелия в условиях ишемии. // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2022. – Т.108, № 5. – С. 579-593. [Tregub P.P. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. *Russian Physiological Journal named after. I.M. Sechenov*. – 2022. – V.108, N5. – P. 579-593. (in Russian)]
20. Хабиров Ф.А., Хабирова Ю.Ф. Миофасциальная боль – современные проблемы диагностики и лечения в практике врача первичного звена // *Практическая медицина*. – 2019. – Т.17, №7. – С. 8-17. [Xabirov F.A., Xabirova Yu.F. *Prakticheskaya medicina*. *Practical medicine*. – 2019. – V.17, N7. – P. 8-17. (in Russian)]
21. Хадарцев А.А., Агасаров Л.Г. Немедикаментозное лечение дорсопатий (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. – 2020. – Т.14, №1. – С. 107-124. [Xadarcev A.A., Agasarov L.G. *Vestnik novyx medicinskix tehnologij. E`lektronnoe izdanie*. *Bulletin of new medical technologies. Electronic edition*. – 2020. – V.14, N1. – P. 107-124. (in Russian)]
22. Шалабодина В. А., Волкова А.М. Применение эффекта гиперкапнии для оптимизации работы организма в режиме образовательной деятельности // *Современные вопросы биомедицины*. – 2021. – Т.5., №2. – С. 286-298. [Shalabodina V.A., Volkova A.M. *Sovremennyye voprosy biomeditsiny*. *Modern issues of biomedicine*. – 2021. – V.5, N2. – P. 286-298. (in Russian)]
23. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г. Стимуляция ангиогенеза эндогенными факторами роста // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. – 2018. – Т.13, №3. – С. 96-102. [Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after. N.I. Pirogov*. – 2018. – V.13, N3. – P. 96-102. (in Russian)]

24. Яковлев К.С. и др. Влияние инъекционной карбокситерапии на регенерацию ожогов в эксперименте // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 2 (88). – С. 19-25. [Yakovlev K.S. i dr. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. Pacific Medical Journal. – 2022. – N2 (88). – P. 19-25. (in Russian)]
25. Franco W., Kothare A., Ronan S.J. et al. Hyperthermic injury to adipocyte cells by selective heating of subcutaneous fat with a novel radiofrequency device: feasibility studies // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2010. – V.42(5). – P. 361-370.
26. Fukagawa Satoko, Takahashi Ayami, Sayama Keimon. i dr. Carbon dioxide ameliorates reduced desquamation in dry scaly skin via protease activation // *International Journal of Cosmetic Science*. – 2020. – V.42(6). – P. 564-572.
27. McCalden T.A., Nath R.G., Thiele K. The role of prostacyclin in the hypercapnic and hypoxic cerebrovascular dilations. // *Life Sci*. – 1984. V.34(19).
28. Pischke S.E., Hyler S., Tronstad C. et al. Myocardial tissue CO₂ tension detects coronary blood flow reduction after coronary artery bypass in real-time // *British Journal of Anaesthesia*. – 2015. – V.114(3). – P. 414-422.
29. Kanczler J.M., Barry J., Ginty P. et al. Supercritical carbon dioxide generated vascular endothelial growth factor encapsulated poly (DL-lactic acid) scaffolds induce angiogenesis in vitro // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2007. – V.352, N1. – P. 135-141.
30. Lian C. Les injections sous-cutan'ees de gaz carbonique et des gaz thermaux de royat dans les art'eriopathies (angine de poitrine, claudication intermittente, maladie de raynaud, c'ephal'ee des hypertendus, etc.) // *La Semaine des hopitaux de Paris*. – 1963. – V.39. – P. 2924-2927. (French).
31. Wolpe J. Carbon dioxide inhalation treatments of neurotic anxiety. An overview // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 1987. – V.175(3). – P. 129-133.
32. Zheng W., Seftor E.A., Meininger C.J. et al. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF-beta // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2001. – N280. – P.909-917.

Информация об авторах

Кокарева Инна Николаевна – старший преподаватель кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: inna-nika@mail.ru

Аббасов Рамал Раминович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 16676894@mail.ru

Горбушина Надежда Евгеньевна – представитель Международной ассоциации карбокситерапевтов, генеральный директор общества с ограниченной ответственностью «Медэксперттехнолджи». E-mail: info@pro-carboxy.ru

Халепо Ольга Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: halepo71@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616-091.9

3.3.4 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.5 EDN: BNVASN

О РОЛИ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ© Дмитриев И.В.^{1,2}, Игнатова Н.Б.¹, Абросимов С.Ю.^{1,2}¹Смоленский областной институт патологии Россия, 214018, Смоленск, проспект Гагарина, 27²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме***Цель.** Оценить роль патологоанатомической службы в диагностике инфекционных заболеваний.**Методика.** Использовались концептуальный, процессный, ситуационный, логический и системный анализ полнотекстовых версий литературных источников, касающихся диагностики инфекционных заболеваний в работе клинического патолога.**Результаты.** Представлены данные о возможностях патологоанатомической службы по диагностике инфекционных заболеваний на современном этапе развития здравоохранения. Проанализированы проблемы в определении этиологии инфекций и предложены пути их решения.**Заключение.** Преимущественное использование лишь рутинных методов исследования в патологоанатомической практике не позволяет выявлять этиологию многих патологических процессов воспалительного генеза. Помимо совершенствования методов обучения и укрепления материально-технической базы желательнее создать трехуровневую систему идентификации возбудителей инфекций в патологоанатомической службе. Первый уровень будет представлен патологоанатомическим отделением (лабораторией); второй уровень – базовым профильным учреждением субъекта РФ; третий уровень – профильным патологоанатомическим центром, подчиняющимся Минздраву РФ. После законодательного оформления, потребуется совершенствование взаимодействия этих структур, в том числе с использованием методов телемедицины. Для выполнения этих задач очень важна будет утвержденная на государственном уровне целевая программа по диагностике инфекций в патологоанатомической практике.*Ключевые слова:* патологическая анатомия, диагностика, инфекционные заболевания**ON THE ROLE OF THE PATHOLOGY SERVICE IN THE DIAGNOSIS OF INFECTIOUS DISEASES**Dmitriev I.V.^{1,2}, Ignatova N.B.¹, Abrosimov S.Yu.^{1,2}¹Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract***Objective.** To assess the role of the pathology service in the diagnosis of infectious diseases.**Methodology.** The conceptual, process, situational, logical and systematic analysis of full-text versions of literary sources related to the diagnosis of infectious diseases in the work of a clinical pathologist was used.**Results.** The data on the capabilities of the pathoanatomical service for the diagnosis of infectious diseases at the present stage of health care development are presented. The problems in determining the etiology of infections are analyzed and ways to solve them are proposed.**Conclusions.** The predominant use of only routine research methods in pathoanatomical practice does not allow us to identify the etiology of many pathological processes of inflammatory genesis. In addition to improving training methods and strengthening the material and technical base, it is desirable to create a three-level system for identifying infectious agents in the pathology service. The first level will be represented by the pathology department (laboratory); the second level – by the basic specialized institution of the subject of the Russian Federation; the third level – by the specialized pathology center subordinate to the Ministry of Health of the Russian Federation. After legislative registration, it will be

necessary to improve the interaction of these structures, including using telemedicine methods. To accomplish these tasks, a target program approved at the state level for the diagnosis of infections in pathoanatomical practice will be very important.

Keywords: pathological anatomy, diagnosis, infectious diseases

Введение

История человечества тесно связана с инфекционными болезнями (ИБ). Патологическая анатомия в своем развитии прошла несколько этапов, на одном из которых появление микроскопа привело к появлению такой специальности как патологоанатом (клинический патолог). Но по мнению Rak T.R., Kasarskis A. именно патогенная бактерия, сделала эту специальность клинически значимой [18]. Ликвидация в двадцатом веке натуральной оспы, жесткий контроль за чумой, холерой, сибирской язвой и снижение заболеваемости по ряду ИБ создали иллюзию, что мы одерживаем победу над инфекционной патологией. Однако, это далеко не так, а скорее наоборот. Это со всей очевидностью показала эпидемия новой коронавирусной инфекции. Хотя и до неё имелись признаки, свидетельствующие о неблагополучии в данной сфере. Относительно недавно были обнаружены такие ИБ как ВИЧ-инфекция, прионные инфекции, легионеллез, гепатиты E, D, F и G и т.д. Далеко и до победы над «старыми» ИБ, такими как туберкулез, сифилис, корь и др. Появляется все больше данных о причинно-следственной связи с вирусами таких опухолей как первичная гепатоклеточная карцинома, рак шейки матки, лимфома Беркитта и др.

В мире имеется большое количество программ по борьбе с ИБ, но и по сей день среди 10 основных причин смерти четыре связаны с ИБ (пневмония, диарея, туберкулез и заболевания, связанные с ВИЧ). Мы давно изучаем грипп, но, например, смертность от него в США в разные годы колеблется от 5000 до 52 000 человек в год [16]. Периодически отмечаются вспышки, очень тяжело протекающих ИБ. Например, в 2018 г. вспышка, вызванная вирусом Эболы в Конго (505 случаев заболевания, 296 человек погибло). Вспышка обезьяньей оспы в Нигерии началась в сентябре 2017 г. (115 случаев заболевания, семеро – умерли). Там же в Нигерии в 2018 г. вспышка лихорадки Ласса (группа вирусных геморрагических лихорадок) привела к заболеванию 562 человек из которых 144 скончались. Но страдает не только Африка. В Европе в 2023 г. зарегистрирован значительный рост заболеваемостью корью, а именно в период с января по октябрь в 40 из 53 государств региона (в т.ч. и в РФ) зарегистрировали более 30 тысяч случаев кори. В России в 2018 г., т.е. еще до эпидемии COVID-19 на первом месте среди ИБ были острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (ОРВИ). Но не отстывает и другая патология. Отмечено 77 вспышек внебольничных пневмоний с количеством пострадавших 715 человек, в которых в 79,2% являлась *Mycoplasma pneumoniae*. ВИЧ-инфекция в РФ стала диагностироваться намного чаще в старших возрастных группах. Если в 2001 г. этот диагноз в 87% впервые ставился в возрасте 15-29 лет, то в 2018 г. он впервые выставлен в возрасте старше 30 лет у 82% пациентов. А среди мужчин в возрасте 35-39 лет диагноз ВИЧ-инфекция имеют 3,2% из них. Несмотря на значительное увеличение доступности антиретровирусной терапии, в 2017 г., ВИЧ-инфекция является причиной 57,2% от всех ИБ, т.е. более половины всех смертей. Средний возраст умерших 38 лет, а ведущая причина смерти среди ВИЧ-инфицированных – туберкулез. Помимо острых кишечных инфекций, кори, гепатитов и ряда других ИБ в 2018 г. было зарегистрировано более 17,4 тыс. случаев природно-очаговых и зоонозных болезней. В структуре заболеваемости более 50% занимают инфекции, передающиеся клещами: клещевой вирусный энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы, сибирский клещевой тиф, моноцитарный эрлихиоз, гранулоцитарный анаплазмоз человека, Крымская геморрагическая лихорадка, Астраханская риккетсиозная лихорадка. Второе место по частоте случаев заболевания (в разные годы от 26% до 47% всей заболеваемости) занимает геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Отмечены случаи сибирской язвы на территориях республик Дагестан и Тыва [7]. Да, и на примере Москвы видно, что помимо COVID-19 и ежегодно наблюдаемых ОРВИ, ветряной оспы, туберкулеза, инфекционного мононуклеоза, коклюша, кишечных инфекций, парентеральных гепатитов, туберкулеза, сифилиса и ряда других инфекций каждый год в мегаполисе регистрируются и природно-очаговые инфекции. Так в 2022 г. в Москве зарегистрированы: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (101 случай), лихорадка Западного Нила, Лихорадка Денге, Крымская геморрагическая лихорадка, лихорадка Ку, лептоспироз, листериоз, псевдотуберкулез, риккетсиозы [2]. И это не какая-то чрезвычайная ситуация, а обычная ежегодная заболеваемость ИБ в условиях мегаполиса. И за этой статистикой не только инвалидность и смерти людей со множеством трагедий, но и огромный экономический ущерб.

Эпидемию можно сравнить с пожаром, но уже с более глобальными последствиями. Пожар намного дешевле предотвратить. А если уже горит, то можно потушить, но имея для этого предварительно подготовленные силы и средства в необходимом количестве. Иначе все сгорит. Помочь в своевременной диагностике ИБ могла бы, и патологоанатомическая служба вместе со специалистами других профилей.

Цель исследования – оценить роль патологоанатомической службы в диагностике инфекционных заболеваний.

Методика

Использовались концептуальный, процессный, ситуационный, логический и системный анализ полнотекстовых версий литературных источников, касающихся роли патологоанатомической службы в диагностике инфекционных заболеваний.

Результаты исследования и их обсуждение

В 2019 г., т.е. даже до коронавирусной инфекции, потери экономики от 36 нозологических форм ИБ в Российской Федерации составили 646 млрд. руб. Из этой суммы ущерб от острых инфекций верхних дыхательных путей составил 518,4 млрд. руб., от туберкулеза – 32,5 млрд. руб., от ветряной оспы – 28,9 млрд. руб., от острых кишечных инфекций – 15,8 млрд. руб. и т.д. [6]. Если сравнивать с опухолевой патологией, то экономический ущерб в 2016 г. от десяти основных злокачественных опухолей составил 241 млрд. руб. Из этой суммы ущерб от колоректального рака – 52 млрд. руб.; рака трахеи, бронхов и легких – 50 млрд. руб. и т.д. [5]. Эти данные определяют необходимость инвестирования в профилактику и лечение как инфекционной патологии, так и злокачественных опухолей. Однако экономический ущерб от ИБ в 2,7 раза больше, чем от опухолей и предотвратить развитие опухолей, воздействуя на управляемые факторы риска существенно сложнее, чем профилактика ИБ. В этой ситуации казалось всем очевидно, что диагностика инфекционной патологии должна быть в здравоохранении одним из приоритетных направлений в плане обучения, повседневной деятельности здравоохранения и научных исследований.

Все это касается и работы патологоанатомической службы. В работе патологоанатома очень часто встречается материал от людей с воспалительными заболеваниями как острого, так и хронического характера. Причем преобладает биопсийно-операционный материал, т.е. от живых людей. Но, в силу целого ряда причин и условий деятельности патологоанатом вынужден в большинстве случаев ограничиваться вероятностным заключением, иногда очень краткого характера. Данное заключение, конечно позволяет клиницисту исключить онкологическую патологию. Однако в плане дальнейшего лечения пациента от воспаления это мало что дает, т.к. не выявлена его этиология, пути передачи и т.д. Если же речь идет о изучении материала, полученного при вскрытии, то здесь еще присоединяются и сложности в виде ограничения возможности повторного взятия материала при возникновении необходимости дополнительных исследований.

В работе патологоанатомической службы на протяжении длительного времени сложилась очень стойкая тенденция к преобладающей диагностике онкологических заболеваний. Имеются и референс-центры патоморфологических и иммуногистохимических методов исследований, например, в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Сеченовском Университете или в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, но они ориентированы в основном на борьбу с онкологическими заболеваниями. Опухоли, конечно, надо выявлять, но преимущественная ориентация только на них ведет не только к недооценке, но уже и к техническим сложностям в этиологической диагностике ИБ морфологами с соответствующими последствиями. Есть единичные референс-центры, касающиеся отдельных форм ИБ. Например, референс-центр по мониторингу за ВИЧ и ВИЧ-ассоциированными инфекциями на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора или там же Российский референс-центр по мониторингу возбудителей кишечных инфекций. Но референс-центры с упором на патологоанатомическую диагностику широкого спектра ИБ практически отсутствуют. А несвоевременная или некачественная диагностика ИБ ведет к существенным потерям, как при оказании медицинской помощи, так и из-за последующей нетрудоспособности или преждевременной смерти пациента. Ведь важно, как можно скорее узнать тип микроорганизма и его свойства (чувствительность к антибиотикам и т.д.) для лечения этого и следующих за ним пациентов. Иметь в штатном

расписании учреждения патологоанатомической службы отдельное подразделение инфекционного профиля диагностические лаборатории (микробиологическая, вирусологическая и т.д.) очень хочется, но по ряду причин вряд ли целесообразно. Основная из этих причин это экономическая целесообразность при определенном объеме исследований.

Не исключено, что при очередной пандемии в качестве возбудителей, вероятно могут принимать участие несколько микроорганизмов, даже если заболевание начнется с одного возбудителя. Причем эти микроорганизмы будут различными, как изменяясь сами, так и привлекая в помощь себе качественно иные формы микроорганизмов, которые тоже будут меняться в процессе прогрессирования заболевания, например, приобретая резистентность к антибиотикам [11].

В настоящее время при диагностике ИБ надо учитывать изменчивость микроорганизмов: 1) в естественных природных условиях; 2) под воздействием внешних факторов (лечение антибиотиками, наличие в водоемах большого количества химических веществ, иногда и не встречающихся в природе); 3) целенаправленное получение высокопатогенных микроорганизмов в лабораторных условиях и т.д. Прогрессирование инфекционной патологии может пойти сразу несколькими путями. Это может быть высокая инфективность, инвазивность и патогенность микроорганизмов. Второй путь может быть обусловлен способностью патогена приводить к неадекватной реакции иммунной системы, действие которой возможно будет направлено и на саму себя и на организм. При этом будут повреждаться другие регуляторные системы организма и органы. Третий путь – это быстрая трансформация инфекции, для ухода из-под контроля не только иммунной системы, но и лекарственных препаратов. Есть и другие пути, но все сведется к появлению «идеального» патогена, который будет убивать больных, но не молниеносно, а постепенно. Это необходимо для постоянного заражения следующих пациентов с последующим развитием пандемии. Выход из этой ситуации, вероятно, будут искать либо в обнаружении в природе естественных врагов микроорганизмов (бактериофаги и т.д.), либо в генетическом изменении микроорганизмов, уже живущих в организме человека (кишечная палочка), для борьбы с патогенными микроорганизмами, либо в изменении самих клеток организма. Например, способности плазмочитов к управляемому синтезу крайне узкоспецифичных антител или увеличению фагоцитарной активности разных типов клеток) или ускоренному синтезу новых химических препаратов с применением возможностей искусственного интеллекта и т.д. Хотя уже сейчас применяются и другие способы решения данной проблемы помимо лекарственных препаратов, например, трансплантация фекальной микробиоты [1].

Есть и еще одна проблема, которая остается нерешенной. Это подготовка в достаточном количестве специалистов в области диагностики и лечения ИБ. Ведь в долгосрочной перспективе инвестиции в научно-образовательный комплекс многократно себя окупают. Уже сейчас нам нужны и в большом количестве качественные микробиологи, эпидемиологи и врачи-инфекционисты. Но любая серьезная проблема требует комплексного подхода. Специальная подготовка по ИБ в период очередной эпидемии потребуются всем медработникам, но делать это надо уже сейчас. Мы довольно быстро забываем опыт не только минувших столетий, но и недалекое прошлое. Например, вспышку оспы в Москве в конце 1959 - начале 1960 годов, когда болезнь только одного художника, вернувшегося из Индии и заболевшего оспой потребовала усилий многих тысяч человек. Тогда с 21 января 1960 г., менее чем за неделю, было привито более 8 млн. человек. А в Москве и вокруг неё было сформировано несколько кругов оцепления из сотрудников милиции, внутренних войск МВД и КГБ СССР, подразделений Советской армии [3]. Не меньше проблем было и со вспышкой холеры в Астраханской области СССР в 1970 г., где спорадические случаи этого заболевания продолжали регистрироваться до 1976 г.

Любая вспышка инфекционного заболевания затрагивает в разной степени все слои общества, но естественно в большей степени врачей. Для её ликвидации требуются усилия эпидемиологов, инфекционистов, микробиологов и т.д. Но до сих пор остается недооцененной роль врачей-патологоанатомов в диагностике ИБ. Это очевидно проявляется во внеэпидемический период. Ведь врачей-патологоанатомов с хорошей подготовкой по широкому спектру инфекционной патологии крайне мало. В настоящее время в выявлении микроорганизмов, определении их характеристик, в т.ч. чувствительности их к лекарственным средствам главную роль играет персонал микробиологической лаборатории. Однако, в случае скоростного летального исхода только патологоанатом может оценить инфекционное ли это заболевание. А если да, то только он должен правильно взять материал из определенных органов в достаточном количестве и направить его на необходимые исследования. А после получения результатов только он способен соотнести выявленные микроорганизмы с имевшимися у пациента клиническими и морфологическими проявлениями и выставить диагноз. Не менее сложна и работа с биопсийно-операционным материалом при подозрении на ИБ, если мы хотим установить возбудителя. Для учета массы тонкостей патологоанатому мало знания только морфологии инфекционных процессов. Ему нужно разбираться в микроорганизмах и способах их выявления. Он должен знать

не только особенности забора материала при разных инфекциях, но и понимать границы возможностей полимеразной цепной реакции, иммуногистохимических методов, гибридизации *in situ* и т.д. Если патологоанатом не использует периодически хотя бы некоторые из этих методов, он не сможет качественно произвести диагностику, когда появится экстренная потребность. А ведь она нередко появляется даже в повседневной работе патологоанатомического отделения.

В мире растет понимание, что недооценка инфекционной патологии приведет к плачевным результатам. В мае 2015 г. члены ВОЗ года начали готовиться к предотвращению гипотетической пандемии путем разработки единого плана создания единой стратегии для сокращения времени между выявлением микроорганизма и одобрением вакцины против него, а также методов лечения. Как данная стратегия была реализована в каждой конкретной стране можно увидеть по результатам эпидемии коронавирусной инфекции. В настоящее время есть прогнозы по очередной пандемии. Каким конкретно микроорганизмом она будет вызвана неизвестно, и поэтому её назвали «Болезнь X». Соответственно неизвестна и предполагаемая летальность, и контингент поражаемых лиц. Если, например, в пандемию коронавирусной инфекции дети пострадали относительно незначительно. То в следующую пандемию может быть иначе.

Пандемия коронавирусной инфекции усилила интерес к инфекционной патологии. Ранее это проявлялось при изучении вируса иммунодефицита человека и новых инфекций, связанных с ВИЧ-инфекцией; осложнениями, при лечении инфекционных заболеваний новыми препаратами; увеличением количества оппортунистических инфекций из-за расширения ятрогенной иммуносупрессии и химиотерапии. Значительно возросла и миграция населения, что появлением нехарактерных ИБ в разных уголках мира.). Все это значительно повышает роль патологоанатомов в диагностике инфекционной патологии. Но есть, и противоположная тенденция с попытками объединить патологоанатомическую службу с судебно-медицинской службой. Есть предложения по разделению специальности врач-патологоанатом на несколько специальностей. Не только в России, но и в ряде стран исторически сложилось, что выполнение ряда исследований образцов биологического материала, в частности кусочков тканей разбросано не только по разным учреждениям, но и по разным специальностям. Это в перспективе может привести к исчезновению данной службы. Однако, в отличие от врачей клинической лабораторной диагностики только патологоанатом может морфологически оценить реакцию органа или ткани на микроорганизм у живого пациента. А в случае летального исхода именно патологоанатом не только имеет возможность, но и должен исходя из своих должностных обязанностей проанализировать комплекс клиническо-инструментальных и морфологических данных на всех этапах развития заболевания, а полученные результаты оформить документально в виде выводов в эпикризе и поставить диагноз. И этот процесс становится все сложнее, т.к. всё более важным становится раздел изучения осложнений, развивающихся при лечении инфекционной патологии. Часто весьма непросто отделить изменения в организме при прогрессировании ИБ в условиях микстинфекции от последствий суммарного воздействия нескольких лекарственных препаратов, которыми интенсивно лечат больного, имеющего обычно еще и коморбидную патологию.

Кстати, по поводу названия специальности и службы вопрос не так прост, как кажется. Подтверждением этому является письмо Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 14 февраля 2014 г. № 21-1/10/8-759 «Об установлении тождества наименования структурного подразделения учреждений здравоохранения «патологоанатомическое отделение» наименованию структурного подразделения «патолого-анатомическое отделение». Главный патологоанатом МЗ РФ в своем отчете [8] рекомендует заменить термины «врач-патоморфолог» и «врач-гистолог», на термин «врач-патологоанатом». И это целесообразно, т.к. мы уже перестаем понимать должностные обязанности врача исходя из названия его специальности. Иногда применяются термины «врач-патолог», «врач-патогистолог». И все это существенно осложняет не только подготовку высококвалифицированных специалистов, но и тормозит развитие службы в целом. Ведь любое изменение названия влечет за собой необходимость внесения исправлений не только в массу законов, подзаконных актов, учебных программ. Вплоть до отстаивания пенсионных прав данных специалистов.

К сожалению, использование лишь рутинных методов исследования в патологоанатомической практике не позволяет выявлять этиологию многих патологических процессов воспалительного генеза. Не просто происходит процесс перенесения полученных научных результатов в повседневную практику. Здесь стоит вспомнить об общем состоянии патологоанатомической службы. В отчете главного патологоанатома МЗ РФ [8] указано, что в 2022 г. в России имелось 1715 структур патологоанатомического профиля, из которых 1497 являлись патологоанатомическими отделениями. Из них были централизованными – 106, в составе патологоанатомических бюро – 96, в составе бюро судебно-медицинской экспертизы – 57, патологоанатомических лабораторий – 218. За год выполнено 7 585 854 случаев прижизненных исследований биопсийного (операционного) материала и 646 130 случаев посмертных

патологоанатомических исследований. Централизованными структурами, которые составляют 15,1% от общего количества подразделений, выполнено 32,3% от общего объема исследований. Следовательно, централизованные структуры выполняют объем работы в 2,7 раза больший, чем нецентрализованные подразделения. Хотя, оценивая плюсы и минусы организации работы этих структур, надо учитывать конкретные условия работы подразделений, в т.ч. их удаленность от лечебных учреждений, кадровый состав, материально-техническое обеспечение и т.д. В 2022 укомплектованность штатов была 74,4%, в частности не хватает 2825 врачей-патологоанатомов. Показатель обеспеченности основным технологическим оборудованием был равен 43,5%. Показатель оборудования со сроком эксплуатации более 10 лет в 2022 г. был 25,9%. Создана система внешнего контроля качества иммуногистохимических исследований, однако в её работе в 2022 г. участвовали лишь 83 лаборатории (4,8% от всех подразделений), и все эти мероприятия касались диагностики только онкологических заболеваний. Плюс результаты, непригодные для клинической практики, по маркерам ER имели 50% участников, а по маркерам HER2, PD-L1, ALK – 15%, что было связано с отсутствием системы внутрिलाбораторного контроля [8]. Вскрытия умерших пациентов в 2022 году вне стационаров составили 15,06%; исследований, умерших в стационарах было 84,94% (в т.ч. 19,1% умерших от COVID-19 (по первоначальной причине)). То есть с учетом другой инфекционной патологии более 20% аутопсий было связано с инфекционной патологией. Не говоря уже о биопсийно-операционном материале. То есть на фоне нехватки специалистов и оборудования функционирует огромная сеть лабораторий, ориентированная преимущественно на выявление онкологических заболеваний. В 2022 г. в Российской Федерации впервые было выявлено 624 835 случаев злокачественных новообразований [9]. А патологоанатомической службой в этом же году выполнено 7 585 854 случаев прижизненных исследований биопсийно-операционного материала, т.е. злокачественная опухоль была выявлена примерно (исключая повторные биопсии) у одного пациента из десяти. Но остальные-то девять пациентов страдали от другой патологии. И если отбросить исследования по поводу доброкачественных опухолей, иммунопатологические процессы, то все равно доля патологии инфекционного генеза будет очень существенной. Но вот её этиология нередко остается неизвестной. Конечно, мы исследуем биопсии из желудка на *Helicobacter pylori* дополнительными методами, расходуя на это значительное количество средств и времени. Хотя некоторые исследователи говорят, что этот микроорганизм присутствует только в случае активного гастрита (это примерно 33% от всех гастробиопсий) и, так как его в 94% случаев можно идентифицировать при стандартном окрашивании гематоксилин-эозином, то нет и необходимости выполнять при всех биопсиях желудка дополнительные гистологические методы исследования и тем более иммуногистохимический метод [12]. Применяются и другие окраски для выявления возбудителей, но тут уже все зависит от патологоанатома и условий, в которых он работает. Поэтому снова встает вопрос о стандартах или хотя бы официально утвержденных клинических рекомендациях диагностики инфекционных заболеваний. И составлять их надо, учитывая эпидемиологическую значимость, эффект от лечения, экономическую целесообразность и массу других факторов. Если все сделать рационально, то в результате мы получим не только экономическую выгоду от своевременного предотвращения многих инфекционных заболеваний. Ведь материал у больного уже взят, доставлен в лабораторию, приготовлены препараты и окрашены гематоксилин-эозином. Осталось лишь добавить алгоритм диагностики по подозрению на определенные инфекции, и мы получим этиологический диагноз больного, а не парафиновый блок для архива. Понятно, что тут тоже будут свои ограничения, ведь инфекционных заболеваний очень много. Но ведь и иммуногистохимия началась с отдельных реакций, а сейчас уже оперирует диагностическими панелями и непрерывно развивается. Уже сейчас существует потребность в минимальной панели для диагностики инфекционных заболеваний, которая может предоставить определенный объем информации. Причем методические основы для этого уже есть [17]. Но, как и при любой диагностической методике, при иммуногистохимических исследованиях должны быть гарантированы качество, чувствительность и воспроизводимость для определения конкретного микроорганизма. Для этого патологоанатому надо учитывать характер и состояние материала, особенно методы фиксации и обработки тканей при ИБ. Наука не стоит на месте, уже есть работы по выделению антигенов ИБ из мумифицированных тел и тканей в парафиновых блоках, которым было более 100 лет [14]. Конечно, как и любой метод иммуногистохимия не идеальна, например, иммуноокрашивание антителом к *Treponema pallidum* также окрашивает некоторые кислотоустойчивые бактерии и *Helicobacter pylori* [13]. Помимо диагностики множества бактериальных инфекций иммуногистохимия может выявлять и вирусы. Например, вирусы герпеса человека, среди которых выделяют на три подсемейства, разделенных на восемь типов. Причем она не просто выявляет вирус простого герпеса (ВПГ), но и позволяет отличить ВПГ-1 от ВПГ-2. При этом в случае некротических поражений она обнаруживает ВПГ, в то время как гибридизация *in situ* была отрицательной. Гистологическая диагностика цитомегаловируса (ЦМВ) в фиксированных тканях является «золотым стандартом» для обнаружения вирусных включений и других цитопатических эффектов. Комбинированная иммуногистохимия лучше, чем

культуральные методы, так как позволяют раньше начать лечить ЦМВ. Помимо характерных для ЦМВ поражений есть данные по обнаружению антигенов ЦМВ в фиксированных тканях при использовании моноклональных антител при сепсисе, в головном мозге после трансплантации печени, при поражениях верхушечным периодонтитом, в опухолях и периферической крови, у пациентов со стероидрезистентным язвенным колитом, при ишемическом колите. Иммуногистохимия существенно помогла при диагностике геморрагической лихорадки Эбола. Она позволила выявить детали патогенеза при поражении вирусами гриппа, энтеровируса гепатита С и Е, желтой лихорадки, бешенства, тяжелого острого респираторного синдрома, вируса SARS-CoV-2, вируса Зика, вируса Западного Нила, аденовирусами, хантавирусами, парвовирусами, поксвирусами, парамиксовирусами и рядом других.

Гистологическая диагностика грибковых инфекций возможна уже при окраске гематоксилин-эозином отдельно или с дополнительными окрасками, например, метенамином с серебром по Грокотту-Гомори. Однако иммуногистохимическая диагностика ряда микозов, особенно их атипичных форм, дает хорошие результаты даже на срезах из фиксированных тканей. Иммуногистохимия использовалась, например, для диагностики пифиоза (*Pythium insidiosum*), аспергиллеза, споротрихоза, кандидоза и т.д. Применяют иммуногистохимию и для диагностики протозойных инфекций [17].

В диагностике ИБ значительными преимуществами патологоанатомических исследований являются следующие возможности: 1) определение диагноза конкретного инфекционного заболевания, при неопределенном клиническом диагнозе, предупреждая тем самым распространение ИБ; 2) выявление и суммарная оценка специфических клеточных (тканевых) реакций, связанных с определенным возбудителем; 3) оценка характеристик воспаления (острое или хроническое; продуктивное или экссудативное с характером экссудата); 4) оценка в процессе лечения его результатов объективными морфологическими методами; 5) оптимизация диагностики существующих и разработка новых методов обнаружения патогенных микроорганизмов; 6) оценка в процессе эксперимента эффективности лекарственных средств; 7) своевременное изучение явлений патоморфоза заболеваний и ятрогений с рекомендациями по их коррекции и предотвращению; 8) прогнозирование развития воспалительной реакции по характеристикам специфических подтипов клеток инфильтрата; 9) своевременная диагностика новых инфекционных заболеваний; 10) оценка эффективности новых лекарственных и нелекарственных методов лечения.

Казалось бы, при таких возможностях прогрессивное развитие патологоанатомами диагностики патологии ИБ в ближайшем будущем гарантировано. Однако, если опираться только на факты состояния этого раздела работы в патологоанатомической практике как в России, так и за рубежом картина будет весьма неоднозначной [15]. В настоящее время работа патологоанатома в плане диагностики ИБ очень сильно зависит от работы лабораторной службы (особенно микробиологической). И если структура патологоанатомической службы сохраняется относительно стабильной, то в лабораторной службе происходят существенные изменения. Так за 2001-2017 гг. число лабораторий, подчиняющихся МЗ РФ уменьшилось в 1,7 раза (в т.ч. стало меньше биохимических лабораторий – в 6,2 раза, цитологических – в 3,2 раза, коагулологических – в 3,1 раза, иммунологических – в 2 раза, клинико-диагностических – в 1,6 раза, микробиологических – в 1,3 раза). Количество персонала в них уменьшилось на 15,7%, но при этом интенсивно развивались централизованные негосударственные лаборатории. Но даже без учета работы этих лабораторий за 2001-2017 гг. количество проводимых исследований в лабораториях подчиняющихся МЗ РФ увеличилось в 1,8 раза (в т.ч. коагулологических – в 2,9 раза, иммунологических – в 2 раза, биохимических – в 3 раза, гематологических – в 1,9 раза, цитологических и микробиологических – в 1,1 раза. Это было достигнуто за счет автоматизации процесса диагностики. Хотя все-таки до 62% составляют архаичные исследования (гематологические и химико-микроскопические). К сожалению, 85,3% оборудования эксплуатируется более 7 лет и 30% из него составляют микроскопы [4]. Поэтому требуется выбрать вектор развития патологоанатомической службы. Либо она развивает свои структуры для диагностики ИБ, либо усиливает взаимодействие с микробиологической и другими службами, в которых ситуация развивается по-разному. Хотя проблема гораздо шире чем кажется. Ведь речь должна идти о как можно более быстрой диагностике возбудителя, но, к сожалению, иногда она идет просто о возможности идентификации микроорганизма. Например, в период с 2004 по 2011 гг. возрос удельный вес вспышек острых кишечных инфекций неустановленной этиологии, который варьировал от 11,0 до 20,4%. А если мы не можем найти эпидемиологические связи между эпидемическими очагами, то значит, не определим пути и факторы передачи при вспышке ИБ. Очень сложно найти и данные о средней продолжительности вспышек, которая говорит о суммарной эффективности работы многих служб [10].

Относительно организационно-правового обеспечения диагностики ИБ в патологоанатомической службе имеются лишь фрагментарные указания в некоторых приказах МЗ РФ. Есть «Клинические рекомендации» по некоторым нозологическим формам. Но рекомендации и остаются рекомендациями, ни коим образом не связанными с уровнем финансирования конкретного патологоанатомического отделения. Врачи патологоанатомы ни на додипломном этапе, ни в постдипломный период, ни в системе непрерывного профессионального развития не получают навыки по применению современных лабораторных технологий и методов диагностики ИБ. Не говоря уже об анализе программ оценки качества результатов лабораторной диагностики.

Архаичный характер лабораторных исследований, используемых в патологоанатомических лабораториях, постепенно приводит к формированию определенного стереотипа поведения медицинского работника с отсутствием желания к освоению новых методик. Современные же молекулярно-генетические методы исследования дают возможность развиваться медицинскому персоналу, выявлять новые инфекции, производить персонализированную терапию, увеличивая при этом и экономическую эффективность системы здравоохранения. Может быть, освоение новых методов исследования и улучшение организации работы позволят несколько улучшить укомплектованность кадрами в патологоанатомической службе [8]. Ведь судя по тому, что Минздрав РФ в 2025 г. планирует вводить очередную новую систему оплаты труда медработников, в пилотном режиме, ситуация в данной сфере далеко не безоблачная.

Одной из важнейших задач является разработка научно-методических принципов принятия управленческих решений в сфере патологической анатомии, и в частности, при диагностике ИБ. Эти решения должны основываться на научных разработках, в том числе и кафедр патологической анатомии. Желательно изменить статус кафедр исходя из их целей подготовки врачей-ординаторов. Потребуется изменения и в программах подготовки медицинских лабораторных техников в медицинских колледжах, и изменения штатов в тех медицинских учреждениях, где они проходят практику. Причем надо не только увеличивать количество часов практики, выделять ставки, но и еще найти людей, которые реально могут научить студентов. Может быть целесообразно в стандартах в профессиональной деятельности ввести отдельные компетенции, например, из «микробиологии». Это все потребует сложного взаимодействия с органами здравоохранения, изменения финансирования штатного расписания и т.д. Но иначе ни о каких современных методах диагностики ИБ не стоит мечтать.

Необходима будет и значительная законодательная работа на всех уровнях. Приказ Минздрава РФ от 24 марта 2016 г. N 179н «О правилах проведения патологоанатомических исследований» (в ред. Приказа от 25.03.2019 N 158н) это конечно шаг вперед. Однако нерешенных вопросов, например, по созданию ГОСТов диагностики ИБ, остается очень много. Ведь в перспективе увеличение количества негосударственных структур патологоанатомической службы. Необходимы документы и по экономическому анализу работы службы не только для контроля эффективности использования выделенных средств, но и для возможности отстаивать интересы службы при составлении бюджета на разных уровнях. Эти документы смогут содержать расчетные расходы на разные виды исследований; уровень обеспечения отечественными расходными материалами, в т.ч. и для диагностики ИБ; количество исследований на 1 штатную единицу персонала; расчетную стоимость одного лабораторного исследования; процент использования оборудования и т.д. Наличие долгосрочной программы развития патологоанатомической службы приведет к существенному снижению государственных затрат, в т.ч. и на диагностику и предотвращение ИБ. И это будет одним из элементов обеспечения национальной безопасности. Реализация данной концепции возможна лишь при координации всех уровней государственной власти с участием медицинских учреждений; научных, образовательных, пациентских организаций и частных структур. И здесь имеют место следующие проблемы:

1. Наличие интенсивного развития молекулярно-генетических и микробиологических методов диагностики в лабораториях соответствующего профиля. Это создает своего рода конкуренцию патологоанатомической службе, т. к. этим лабораториям не нужны фрагменты тканей. Им достаточно других биологических жидкостей, получить которые намного легче.
2. Сложность привлечения молодых выпускников учебных заведений просто в специальность «патологическая анатомия», не говоря уже об их узкой специализации в области патологии инфекционных заболеваний
3. Недостаточное количество часов в учебных программах по диагностике инфекционных болезней, особенно в плане их иммуногистохимической диагностики, не говоря уже о гибридации *in situ* и молекулярном анализе. И в перспективе, если теоретически мы еще можем что-то создать, то вот показать на вскрытии даже основную инфекционную патологию

на цикле обучения вряд ли получится. Хотя частично это может быть компенсировано макро- и микропрепаратами.

4. Ограниченная возможность поддержания в постоянной готовности сил и средств патологоанатомической службы к срочной диагностике широкого спектра инфекционных заболеваний даже в рамках субъекта РФ. То есть помимо обученного персонала и достаточного количества оборудования, должны уже быть закуплены расходные материалы широкого спектра наименований.
5. Сложность диагностики редко встречающейся инфекционной патологии, тропических и паразитарных болезней.
6. Невозможность определения степени патогенности обнаруженного микроорганизма, как этиологического фактора конкретного заболевания, а также его чувствительности к определенным лекарственным препаратам.
7. Недостаточные возможности создания в структуре патологоанатомической службы ряда специализированных лабораторий для диагностики инфекционной патологии и соответственно ограничение на использование в широком масштабе возможностей иммуногистохимии, гибридизации *in situ*, электронной микроскопии и некоторых других методов исследования.
8. Небольшое количество семинаров, практических занятий, кратких курсов симпозиумов и конференций по инфекционной патологии для патологоанатомов.

Учитывая эти проблемы, можно прогнозировать что, если не вкладывать государственные средства в патологоанатомическую диагностику и исследования в области инфекционных заболеваний, то будет происходить дальнейшая деградация этого раздела патологической анатомии по принципу порочного круга. Раз нет стабильного запроса на диагностические средства широкого спектра наименований, то частным фирмам невыгодно их выпускать и тем более вкладывать средства в разработку новых систем именно для патологической анатомии. Это же касается и оборудования, тем более что оно требует еще и высококвалифицированных специалистов технического профиля для обслуживания. Отсутствие финансирования этих работ приведет к отсутствию специалистов в данной области. При этом врачи-патологоанатомы с хорошей подготовкой по инфекционной патологии в лучшем случае сохранятся лишь на базе очень крупных центров инфекционного профиля. Тем более что большинство возбудителей инфекций достаточно хорошо диагностируются в крупных микробиологических лабораториях, но при оплате этих исследований. Но это возможно только в очень крупных городах. А вот на «периферии» все несколько по-иному. Даже доставка с периферии в центр материала не всегда возможна, и плюс приводит это к увеличению количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Либо патологоанатомическая служба значительно нарастит количество исследований тканей, либо она сначала станет одной, а может и не одной, из лабораторных служб, а секционный раздел исследований может быть передан судмедэкспертизе.

Параллельно с освоением новых методов диагностики надо не забывать про старые, но и те, и другие требуют ежедневного качественного выполнения. А для этого нужны постоянно функционирующие программы по контролю качества на преналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах диагностики ИБ. Интересной разработкой является NGS (next-generation sequencing – секвенирование нового поколения), при котором размер прочитанного фрагмента варьирует в пределах 25-500 пар оснований, что всего за один запуск секвенатора позволяет одновременно считывать миллиарды коротких фрагментов нуклеиновых кислот и изучать десятки геномов, проводя нецелевую идентификация микробов в образцах тканей и идентификации последовательностей патогенов без какой-либо априорной гипотезы [18]. Хотя её использование скорее всего будет возможно только на уровне федеральных структур.

Не менее важна организация взаимодействия клиницистов, патологоанатомов и микробиологов. Это позволит не только ускорить процесс диагностики, но и позволит избежать ненужных исследований. Еще одним направлением является создание и развитие в России биобанков ИБ с образцами тканей, клеток и биологических жидкостей. Под биобанком обычно понимают коллекцию образцов клеток и тканей (как нормальных, так и патологически измененных), бактерий, вирусов, сывороток крови, образцы ДНК. В России есть несколько биобанков. Например, Государственная коллекция вирусов при НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (в настоящее время – ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии» им. Н.Ф. Гамалеи). Там же имеется банк сывороток крови (около 30 000 образцов). В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» хранятся более 790 тысяч образцов цельной крови, сыворотки крови, плазмы с ЭДТА и плазмы с цитратом натрия. Сейчас возможностями работы с особо опасными инфекциями располагают институты «Вектор» и

«Микроб». Происходит реконструкция Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром», относящийся к Роспотребнадзору. При этом реализуется Федеральная программа развития генетических технологий, что позволило создать электронный каталога патогенных микроорганизмов и биотоксинов, (40 тысяч уникальных штаммов); внедрены «генетические ножницы», с чувствительностью в десятки раз выше, чем ПЦР. Постепенно в РФ появится вирусная карта всех территорий. Сейчас уже обследованы 46 субъектов РФ. В них найдены геномы 47 новых вирусов, которые ранее не были описаны ни в России, ни в мире. И что очень важно – будет создана независимая база генетических данных и технологические платформы для работы с ними. К сожалению, данных о подобных успехах патологоанатомической службы РФ в диагностике ИБ, в т.ч. в области создания банка тканей при ИБ, в доступной литературе нет. Наличие подобного биобанка с доступным использованием его материалов в удаленном формате позволило бы существенно улучшить исследования в данной области и процесс обучения патологоанатомов.

Для исправления ситуации в данной сфере можно предложить ряд мероприятий. Стоит рассмотреть создание в каждом субъекте РФ на базе ведущего учреждения патологоанатомической службы иммуногистохимической лаборатории для диагностики не только онкологической, но и инфекционной патологии. После этого необходимо утвердить набор антител для идентификации микроорганизмов, предварительно предусмотрев и финансирование на эти цели. Желательно, чтобы данный набор был доступен большинству этих лабораторий. В бюджете любого подразделения патологоанатомического учреждения (патологоанатомическое бюро, институт патологии и т.д.) отдельной строкой должны идти расходы на диагностику инфекционных заболеваний. Осталось лишь добавить алгоритм диагностики по подозрению на определенные инфекции, и мы получим этиологический диагноз, а не парафиновый блок для архива. В данном случае главное правильно организовать этот процесс. Ведь уже достаточно широко применяются методы иммуногистохимического исследования в онкологии, т.е. оборудование и персонал нередко имеются. Хотя желателен бы был и набор зондов для выявления ИБ методом гибридизации *in situ*. Желательно увеличение финансирования исследований морфологии ИБ и создание биобанков инфекционной патологии. Необходимо создание телекоммуникационной сети между всеми уровнями патологоанатомической службы для срочных и плановых консультаций по ИБ. Для улучшения качества желательно создать трехуровневую систему диагностики инфекционных заболеваний в патологоанатомической практике под руководством Министерства здравоохранения РФ. На первом уровне будут обычные патологоанатомические отделения и лаборатории, где будет выполняться забор материала и диагностика ИБ, исходя из их возможностей. Второй уровень уже будет в рамках субъекта РФ на базе ведущего профильного учреждения патологоанатомической службы региона. Там стоит иметь несколько специалистов с подготовкой по инфекционной патологии, а также оборудование и материалы для диагностики ИБ, список которых должно определить Министерство здравоохранения РФ. И третий уровень – патологоанатомический центр по диагностике инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения РФ. Целями третьего уровня будут: 1) оказание срочной консультативной помощи учреждениям патологоанатомической службы с использованием возможностей телемедицины в случае обнаружения непонятного инфекционного заболевания; 2) плановые консультации секционного и биопсийно-операционного материала; 3) организационно-методическая помощь в диагностике ИБ. Должен быть определен источник финансирования всех трех уровней и лучше если он будет один, и это будет федеральный бюджет. Иначе мы не получим единую систему диагностики ИБ в рамках государства. Все эти меры крайне важны еще и в плане обучения врачей-патологоанатомов на конкретном материале. А что касается будущих эпидемий, то они все равно будут. Но вот каким микроорганизмом они будут вызваны, каков будет масштаб этих эпидемий и последствия во многом зависит от человека.

Заключение

Для развития патологоанатомической службы в РФ в плане существенного улучшения диагностики ИБ нужна её концепция развития, согласованная со стратегией развития здравоохранения России. В этой концепции должен быть отдельный раздел по диагностике ИБ. Необходимы и стандарты диагностики ИБ в патологоанатомической практике, утвержденные Минздравом РФ. Причем все эти мероприятия должны быть прописаны в законодательных документах и подтверждены источниками реального финансирования. После этого в бюджете любого патологоанатомического учреждения (патологоанатомическое бюро, институт патологии и т.д.) отдельной строкой должны идти расходы на диагностику инфекционных заболеваний. Конечно, здесь есть масса нюансов, т.к. предварительно должен быть издан приказ Минздрава РФ

о штатах, оборудовании, расходных и иных материалах, касающихся диагностики ИБ патологоанатомической службой. И это не только закупка реактивов, но и оборудование, средства защиты персонала, оплата работы внешних лабораторий по ПЦР-диагностике и т.д.

Помимо совершенствования методов обучения и укрепления материально-технической базы желательнее создать трехуровневую систему идентификации возбудителей инфекций в патологоанатомической службе. Первый уровень будет представлен патологоанатомическим отделением (лабораторией); второй уровень – базовым профильным учреждением субъекта РФ; третий уровень – профильным патологоанатомическим центром, подчиняющимся Минздраву РФ. После законодательного оформления, потребуется совершенствование взаимодействия этих структур, в том числе с использованием методов телемедицины. Можно конечно продолжать экономить средства по разделу диагностики ИБ, но, если вовремя не будет поставлен диагноз особо опасной инфекции, последующие расходы на ликвидацию последствий вспышки или эпидемии будут колоссальны. А с учетом возможности применения биологического оружия в условиях военных действий, фактор времени постановки диагноза будет крайне важен.

Литература (references)

1. Волк Т.Г., Савин М.В., Томила П.А. Перспективы использования метода трансплантации фекальной микробиоты для лечения дисбиотических состояний и связанных с ними заболеваний // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – № 2. – С. 139-147. [Volk T.G., Savin M.V., Tomilina P.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – N2. – P. 139-147. (in Russian)]
2. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2022 году // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека управление Роспотребнадзора по г. Москве. [*Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka upravlenie rospotrebnadzora po g. Moskve*. The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being of the Department of Rosпотrebnadzor in Moscow 24.02.24. URL: https://77.rospotrebnadzor.ru/images/part_4 (in Russian)]
3. Зуев В.А. Воспоминания: последняя вспышка Натуральной оспы в Москве // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2022. – № 1-2. – С. 178-181. [Zuev V.A. *Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja imeni N.A. Semashko*. Bulletin of the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. – 2022. – N1-2. – P. 178-181. (in Russian)]
4. Какорина Е.П., Поликарпов А.В., Голубева Н.А., и др./Динамика показателей деятельности лабораторной службы Российской Федерации за 2001– 2017 гг. // Лабораторная служба. – 2018. – Т.7, №4. – С. 32-39. [Kakorina E.P., Polikarpov A.V., Golubeva N.A. i dr. *Laboratornaja sluzhba*. Laboratory Service – 2018. – V.7, N4. – P. 32-39. (in Russian)]
5. Концевая А.В., Баланова Ю.А., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб онкологических заболеваний, ассоциированных с модифицируемыми факторами риска // Анализ риска здоровью. – 2020. – №1. – С. 133-141. [Koncevaja A.V., Balanova Ju.A., Myrzammatova A.O. i dr. *Analiz riska zdorov'ju*. Health risk analysis. – 2020. – N1. – P. 133-141. (in Russian)]
6. Михеева М.А., Михеева И.В. Динамика рейтинга экономического ущерба от инфекционных болезней как критерий эффективности эпидемиологического контроля // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2020. – Т.97, №2. – С. 174-181. [Miheeva M.A., Miheeva I.V. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. – 2020. – V.97, N2. – P. 174-181. (in Russian)]
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с. [*O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad*. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018: State report. – Moscow: The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being of the Department of Rosпотrebnadzor, 2019. – 254 p. (in Russian)]
8. Состояние и основные задачи развития патологоанатомической службы Российской Федерации: Отраслевое статистическое исследование за 2022 год / Под ред. Франка Г. А. и Стародубова В. И. – М.: Минздрав России, 2023. – 106 с. [*Sostojanie i osnovnye zadachi razvitija patologoanatomicheskoi sluzhby Rossijskoj Federacii: Otrastlevoe statisticheskoe issledovanie za 2022 god* / Pod red. Franka G. A. i Starodubova V. I. The state and main tasks of the development of the pathoanatomical service of the Russian Federation: An

- industry statistical study for 2022 / Ed. Frank G. A. and Starodubova V. I. — Moscow: Minzdrav Rossii, 2023. — 106 p. (in Russian)]
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2022. — 239 с. [*Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2022 godu / Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadovoj.* The state of cancer care for the Russian population in 2022 / Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. — Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena Minzdrava Rossii, 2022. — 239 p. (in Russian)]
 10. Шкарин В.В., Саперкин Н.В., Благодравова А.С. Вспышечная заболеваемость в России (по данным государственных докладов «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации») // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2013. — №5. — С. 4-9 [Shkarin V.V., Saperkin N.V., Blagoravova A.S. Vspyshechnaja zaboлеваemost' v Rossii (po dannym gosudarstvennyh dokladov «O sanitarno-jepidemiologicheskoi obstanovke v Rossijskoj Federacii») // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* Epidemiology and infectious diseases. Current issues. — 2013. — N5. — P. 4-9 (in Russian)]
 11. Яковлева Е.Е., Белецкая Ю.А., Яковлев А.В., Шабанов П.Д. Антибактериальная резистентность КЛ рneumonia и современные подходы к терапии нозокомиальных инфекций у новорожденных // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2022. — №2. — С. 54-60. [Jakovleva E.E., Beleckaja Ju.A., Jakovlev A.V., Shabanov P.D. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. — 2022. — N2. — P. 54-60. (in Russian)]
 12. Benoit A., Hoyer N., Fléjou J.F. et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection on gastric biopsies: Standard stain, special stain or immunohistochemistry? // *Annals of Pathology.* — 2018. — V.38, N6. — P. 363-369.
 13. Fernandez-Flores A. Immunostaining for Treponema pallidum: Caution in its Evaluation // *American Journal of Dermatopathology.* — 2010. — V.32, N5. — P. 523-525.
 14. Grillo F., Bruzzone M., Pigozzi S. et al. Immunohistochemistry on old archival paraffin blocks: is there an expiry date? // *Journal of Clinical Pathology.* — 2017. — V.70, N11. — P. 988-993.
 15. Hofman P., Lucas S., Jouvion G. et al. Pathology of infectious diseases: what does the future hold? // *Virchows Archiv.* — 2017. — V. 470. — P. 483-492.
 16. Noyce R.S., Lederman S., Evans D.H. Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments // *PLoS ONE.* — 2018. — V.13, N1. — P. 0188453.
 17. Oumarou Hama H., Aboudharam G., Barbieri R. et al. Immunohistochemical diagnosis of human infectious diseases: a review // *Diagnostic Pathology.* — 2022. — V.17, N1. — P.17.
 18. Pak T.R., Kasarskis A. How next-generation sequencing and multiscale data analysis will transform infectious disease management // *Clinical Infectious Diseases.* — 2015. — V.61, N11. — P. 1695-702.
 19. Rosati L.A. The microbe, creator of the pathologist: an inter-related history of pathology, microbiology, and infectious disease // *Annals of Diagnostic Pathology.* — 2001. — V.5, N3. — P. 184-189.

Информация об авторах

Дмитриев Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией «Смоленский областной институт патологии» Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: igdm63@yandex.ru

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

Абросимов Сергей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет». E-mail: abrosimovsu@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 615.035.1:616-005.4

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.6 EDN: CLCRVT

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЧАСТЬ 2. ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ)

© Новиков В.Е., Пожилова Е.В.

*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. Во второй части работы представлен подробный анализ возможных подходов к проведению фармакологической нейропротекции с учетом основных патогенетических путей ишемического каскада и физиологических механизмов нейропротекции. Обсуждаются результаты научных исследований по проведению первичной и вторичной фармакологической нейропротекции. Отмечается, что реализовать основные цели фармакологической нейропротекции возможно двумя путями: блокируя патогенетические звенья ишемического каскада (прежде всего, глутаматную эксайтотоксичность и оксидантный стресс) и путем индукции процессов нейропластичности и нейротрофики. При этом важен обоснованный выбор лекарственных средств для воздействия на реакции ишемического каскада и физиологические механизмы адаптации. Рассматриваются перспективные возможности применения различных фармакотерапевтических средств в целях первичной и вторичной нейропротекции.

Заключение. Возможны разные подходы к проведению фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга. Рациональный выбор мишеней (патогенетических и физиологических) и лекарственных средств для проведения первичной и вторичной фармакологической нейропротекции определяют ее эффективность, так как позволяют последовательно повысить устойчивость клеток головного мозга к ишемии/гипоксии и стимулировать репаративно-восстановительные процессы в ЦНС.

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

**PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION IN ISCHEMIC BRAIN LESIONS
(PART 2. POSSIBLE APPROACHES TO PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION)**

Novikov V.E., Pozhilova E.V.

*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 second part of the work presents a detailed analysis of possible approaches to pharmacological neuroprotection, taking into account the main pathogenetic pathways of the ischemic cascade and the physiological mechanisms of neuroprotection. The results of scientific research on primary and secondary pharmacological neuroprotection are discussed. It is noted that it is possible to realize the main goals of pharmacological neuroprotection in two ways: by blocking the pathogenetic links of the ischemic cascade (primarily glutamate excitotoxicity and oxidative stress) and by inducing the processes of neuroplasticity and neurotrophy. At the same time, it is important to make a reasonable

choice of drugs to influence the reactions of the ischemic cascade and the physiological mechanisms of adaptation. Promising possibilities of using various pharmacotherapeutic agents for primary and secondary neuroprotection are considered.

Conclusion. There are different approaches to pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions. The rational choice of targets (pathogenetic and physiological) and drugs for primary and secondary pharmacological neuroprotection determine its effectiveness, as they consistently increase the resistance of brain cells to ischemia/hypoxia and stimulate reparative-regenerative processes in the central nervous system.

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

Введение

При цереброваскулярной недостаточности в нейронах и других клетках головного мозга происходят выраженные функциональные и структурные изменения, что проявляется развитием различных клинических симптомов и заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [14, 19, 34, 48]. Во всем мире регистрируются высокие показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации, обусловленные ишемическим поражением мозга, особенно острой ее формой. По данным литературы [1], в РФ ежегодно развивается около 500 000 новых случаев острых нарушений мозгового кровообращения. В остром периоде ишемического инсульта летальность достигает 35%, а в течение года – 50%.

Научные исследования патогенеза индуцированных ишемией поражений ЦНС показали наличие сложной цепи патофизиологических и нейрохимических реакций, развивающихся в головном мозге в условиях недостаточного кровоснабжения [5, 9, 11, 32]. Каскады этих реакций (патофизиологические или ишемические каскады) во многом идентичны при поражениях головного мозга различными этиологическими факторами (гипоксия, ишемия, травма), поскольку все они связаны с нарушением церебральной гемодинамики. Изучена последовательность формирования патологических реакций ишемического каскада, выявлены ключевые патогенетические факторы, которые выступают индукторами развития дальнейших функциональных и структурных нарушений ЦНС и рассматриваются как маркеры тяжести ишемического поражения.

Результаты многочисленных клинических наблюдений показали, что одним из стратегических направлений специфической фармакотерапии ишемического поражения головного мозга является нейропротекция [1, 2, 4]. Фармакологическая нейропротекция считается наиболее обоснованной и клинически значимой среди предлагаемых методов защиты нейронов от ишемического поражения [3, 8, 27]. Вопросы фармакологической нейропротекции имеют всестороннее научно-теоретическое и экспериментальное обоснование. Защитные свойства на экспериментальных моделях ишемии/гипоксии выявлены у ряда известных лекарственных средств, а также у многих химических соединений, синтезированных для этих целей [2, 6, 7, 13]. Однако применение фармакологических средств в качестве нейропротекторов в клинической практике далеко не всегда демонстрирует должный терапевтический эффект. Вероятно, это обусловлено разными подходами к проведению фармакологической нейропротекции.

Стратегия фармакологической нейропротекции предполагает применение лекарственных средств, направленных на патогенетические пути ишемического каскада и эндогенные механизмы адаптации ЦНС к ишемии/гипоксии. Для практической реализации этой стратегии фармакологической нейропротекции используют разные подходы, которые различаются выбором мишеней и лекарственных средств для её проведения. Так, потенциальными патогенетическими мишенями для фармакологического воздействия при ишемии мозга могут выступать, например, структурные и функциональные компоненты глутаматной эксайтотоксичности и оксидантного стресса. Это важнейшие процессы ишемического каскада, являющиеся индукторами последующих патофизиологических изменений в структурах мозга и развития нейротоксичности [34, 40, 47]. Наряду с блокадой патофизиологических реакций ишемического каскада для успешной нейропротекции стали задействовать механизмы эндогенной (физиологической) нейропротекции путем активации процессов нейропластичности и нейротрофики [12, 20, 46]. Воздействуя на мишени, ассоциированные с процессами нейротрофики и нейропластичности, возможно активировать эндогенные механизмы адаптации нейронов к функционированию в условиях цереброваскулярной недостаточности.

Однако наличие достаточно большого выбора патогенетических и физиологических мишеней для фармакологического воздействия, как и широкий набор лекарственных средств для проведения нейропротекции еще не определяют ее успешность и возможность достижения требуемых терапевтических целей. В динамике ишемического процесса терапевтическая значимость как потенциальных патогенетических и физиологических мишеней, так и лекарственных средств на них воздействующих может меняться, что требует учета и своевременной фармакотерапевтической коррекции.

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

Во второй части работы проведен фармакотерапевтический анализ возможных подходов к проведению фармакологической нейропротекции при ишемии головного мозга с учетом основных патогенетических путей и динамики ишемического процесса.

Цели фармакологической нейропротекции и возможные подходы к их достижению

Лечение цереброваскулярной недостаточности, особенно острых ишемических поражений головного мозга, включает проведение базисной фармакотерапии (поддержание жизненно важных функций организма) и патогенетической. Последняя призвана блокировать развитие индуцированных ишемией патофизиологических реакций (реакций ишемического каскада) и обеспечить нейропротективное действие. Успешное проведение патогенетической фармакотерапии позволяет защитить нейроны от повреждения, обеспечить их выживание и функционирование в условиях острой цереброваскулярной недостаточности. При острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) патогенетическую фармакотерапию рекомендуется начинать сразу после развития ишемии (в первые 3-6 часов) и проводить ее интенсивно в течение первых 3-5 дней. Клинические наблюдения свидетельствуют, что из всех проводимых терапевтических мероприятий при ОНМК наиболее существенный вклад в нейропротекцию вносит своевременно начатая и адекватно спланированная патогенетическая фармакотерапия. Именно фармакологическая нейропротекция, направленная на патогенетические звенья ишемического каскада, позволяет ограничить зону инфаркта, уменьшить функциональные нарушения нейронов вокруг ишемического ядра, тем самым способствуя повышению их выживаемости [8, 38, 39, 42].

В качестве основных патогенетических мишеней для реализации нейропротективного эффекта фармакологических средств при ОНМК рассматриваются различные звенья ишемического каскада: глутаматная эксайтотоксичность, ионный дисбаланс вследствие массивного притока в нейроны ионов кальция, свободные радикалы и продукты свободно-радикального окисления (СРО), активация каспаз и др. [11, 23, 25, 32, 45]. Исходя из обозначенных потенциальных мишеней, предпринимаются попытки выявления нейропротективных свойств у химических соединений и лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп: антагонисты основного возбуждающего нейромедиатора глутамата конкурентного и неконкурентного типа действия, агонисты ГАМК, блокаторы кальциевых и натриевых каналов, антиоксидантные препараты, предшественники фосфолипидов, блокаторы NO-опосредованного сигнального пути, и многие другие [5, 7, 19, 24, 44].

Следует отметить, что эффект фармакологической нейропротекции может быть достигнут не только блокадой патофизиологических реакций ишемического каскада, но и другими путями. Например, доказано, что от функциональной активности нервных клеток (прежде всего, активности метаболических и нейромедиаторных процессов) зависит их выносливость в условиях гипоксии/ишемии. Это свидетельствует о том, что для проведения фармакологической нейропротекции могут быть применены разные подходы со своими путями и лекарственными средствами их реализации (табл. 1).

Главной целью фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности любого генеза является повышение толерантности нейронов к ишемии/гипоксии. Для достижения этой стратегической цели защиты нейронов головного мозга от ишемического (гипоксического, травматического) повреждения возможны следующие фармакотерапевтические подходы: блокада патофизиологических реакций ишемического каскада; снижение активности метаболизма в зоне ишемии; активация физиологических механизмов нейропротекции.

Все перечисленные подходы по фармакологической нейропротекции изучены на экспериментальных моделях ишемии/гипоксии и апробированы в клинической практике. Результаты этих исследований неоднозначны и зависят от многих факторов. Тем не менее при ОНМК лучший нейропротективный эффект был отмечен при фармакологической блокаде реакций

ишемического каскада. Поэтому блокада индуцированных ишемией патофизиологических реакций рассматривается в качестве приоритетной, так как направлена на конкретные патогенетические мишени, позволяет уменьшить гибель нейронов в очаге ишемии и снизить апоптоз клеток в зоне пенумбры.

Таблица 1. Возможные фармакотерапевтические подходы к повышению толерантности нейронов к ишемии/гипоксии

Подходы к фармакологической нейропротекции	Блокада патофизиологических реакций ишемического каскада	Снижение активности метаболизма в зоне ишемии	Активация физиологических механизмов нейропротекции
Средства реализации	<ul style="list-style-type: none"> • Антагонисты глутамата • Агонисты ГАМК • Блокаторы кальциевых и натриевых каналов • Антигипоксанты • Антиоксидантные препараты • Модуляторы NO-опосредованного сигнального пути 	<ul style="list-style-type: none"> • Средства для наркоза • Барбитураты • Бензодиазепины 	<ul style="list-style-type: none"> • Нейротрофические факторы • Аналоги и агонисты нейротрофических факторов • Ноотропные средства

Такая стратегия фармакологической нейропротекции предполагает снижение выброса глутамата и его возбуждающего воздействия на ионотропные глутаматные рецепторы, удаление и блокаду образования свободных радикалов кислорода, уменьшение вторичной воспалительной реакции и других нарушений [4, 18, 29, 34]. Одним из фундаментальных факторов патогенеза ишемического повреждения нейронов головного мозга является гипоксия. Это обстоятельство требует обязательного учета при проведении нейропротективной фармакотерапии. При ишемии мозга необходимо, по возможности, устранить или минимизировать действие гипоксического фактора [10, 22, 28, 30].

Другой возможный подход к достижению цели защиты нейронов головного мозга от ишемического повреждения заключается в снижении активности метаболических процессов в зоне ишемии. Известно, что снижение метаболической активности клеток повышает их толерантность к ишемии/гипоксии, увеличивает продолжительность жизни и выживаемость экспериментальных животных в модельных условиях. Установлено, что при применении средств для наркоза, барбитуратов, бензодиазепинов активность метаболических процессов в нейронах снижается и это, вероятно, имеет определенную роль в нейропротективном эффекте данных групп лекарственных средств [8, 15]. Однако эффективность стратегии фармакологической защиты клеток головного мозга путем снижения активности метаболизма в зоне ишемии не имеет убедительных доказательств и остается дискуссионной [3, 15].

В последние годы все чаще стала обсуждаться возможность повышения устойчивости нейронов к ишемии/гипоксии путем активации физиологических механизмов нейропротекции [26, 27]. Такой подход имеет большую актуальность, так как реализуется через эндогенные механизмы адаптации (табл. 1).

Периоды фармакологической нейропротекции

При многообразии факторов, определяющих эффективность фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности и требующих учета при выборе средств фармакотерапии, следует учитывать, прежде всего, временной фактор. Другими словами, от времени, прошедшего с момента патологического воздействия этиологического фактора (ишемия, гипоксия, травма), зависит выбор подхода к проведению нейропротекции и средств ее фармакологического обеспечения. С этой точки зрения фармакологическую нейропротекцию можно представить двумя периодами (этапами) – первичная и вторичная нейропротекция. Для каждого периода имеется свой выбор патогенетических и физиологических мишеней, позволяющих воздействовать на конкретные патологические реакции или физиологические процессы с помощью фармакологических средств. Ряд патофизиологических процессов

ишемического каскада требуют фармакологической коррекции в оба периода нейропротекции (табл. 2).

Таблица 2. Периоды фармакологической нейропротекции при ишемии головного мозга и процессы, требующие коррекции в эти периоды

Периоды нейропротекции	Первичная нейропротекция	Вторичная нейропротекция
Процессы, регулируемые при первичной и вторичной фармакологической нейропротекции	Снижение глутаматной эксайтотоксичности	-
	Устранение ионного дисбаланса в нейронах	-
	Восстановление баланса нейромедиаторных систем	-
	Восстановление функциональной активности ионных каналов	
	Устранение митохондриальной дисфункции	
	Снижение образования свободных радикалов кислорода, продуктов СРО и ПОЛ	
	Регуляция активности нейрональной и индуцибельной синтазы NO	
	Восстановление церебральной микроциркуляции	
	-	Блокада образования провоспалительных цитокинов, эндоперекисей, кининов
	-	Восстановление нейрометаболических процессов
	-	Активация нейротрофических процессов
-	Устранение эндотелиальной дисфункции	
-	Восстановление иммунного баланса	

Целью первичной нейропротекции является блокада быстрых механизмов поражения нейронов, индуцированных этиологическим фактором, и нормализация баланса нейромедиаторных систем. Первичная нейропротекция предполагает, прежде всего, прерывание глутамат-кальциевого каскада, а также других патологических механизмов, индуцированных ишемией и охватывающих сложные биохимические процессы клетки, увеличивающих тяжесть первичного повреждения, вызывающих дисфункцию и гибель нейронов. Первичную нейропротекцию начинают с первых минут ишемии и наиболее активно проводят в первые 12 часов. В результате своевременного и комплексного блокирования патофизиологических реакций ишемического каскада уменьшаются нейрональные потери. Так, при остром ишемическом поражении мозга подобный вид нейропротекции предотвращает гибель нейронов в зоне пенумбры (вокруг ишемического ядра), где есть угроза гибели клеток, но которые еще можно спасти [35, 37, 39]. Этот период фармакологической нейропротекции призван нивелировать эффекты различных звеньев ишемического каскада, что считается одним из важнейших направлений в лечении ишемического инсульта. Для реализации цели первичной нейропротекции были предложены антагонисты NMDA-рецепторов. В условиях экспериментальных исследований они оказывали выраженный нейропротективный эффект, повышали выживаемость нейронов в зоне ишемической полутени. Положительный эффект был отмечен при применении и неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов (препараты магния). Вместе с тем, в клинических условиях при лечении ишемического инсульта подавляющее большинство применяемых нейропротекторных препаратов подобного механизма действия не продемонстрировали убедительной эффективности в этот период нейропротекции [37, 42, 43].

Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов поражения клеток мозга, которые формируются в динамике ишемического процесса. Реализуется она путем угнетения избыточного синтеза NO, блокады развития оксидативного стресса и локального воспаления, устранения нарушений микроциркуляции и функции ГЭБ, восстановления трофической функции и иммунного баланса. Вторичную нейропротекцию рекомендуется начинать через 6-12 часов после ОНМК и продолжать не менее 7 дней. В качестве фармакологических средств для вторичной нейропротекции используются антиоксиданты и

антигипоксантами, антагонистами провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, нейротрофины и регуляторные нейропептиды [33, 36, 48].

Пути фармакологической нейропротекции

Если временной фактор позволяет делить фармакологическую нейропротекцию на первичную и вторичную, то с точки зрения механизма ее реализации она может быть достигнута двумя основными путями (рис. 3). Первый – блокада патофизиологических реакций, индуцированных ишемией и развивающихся в динамике ишемии (ишемических каскадов). Этот путь приемлем для первичной и вторичной нейропротекции. Вторым путем – активация механизмов естественной нейропротекции (физиологической) и усиление репаративных процессов. Этот путь больше подходит для вторичной нейропротекции и предполагает использование препаратов нейротрофических факторов, регуляторных пептидов и других средств, способных активировать нейротрофические и нормализовать нейромедиаторные процессы в мозге. Своевременная стимуляция физиологических механизмов нейропластичности и нейротрофики ведет к структурной и функциональной нейрорепарации, что является залогом быстрой и успешной клинической реабилитации после перенесенных ишемических (гипоксических, травматических) поражений головного мозга [16, 17, 21, 31].

Таблица 3. Пути фармакологической нейропротекции и механизмы их реализации

Основные пути фармакологической нейропротекции	Блокада патофизиологических реакций, индуцированных ишемией	Стимуляция механизмов физиологической нейропротекции
Механизмы реализации	Снижение выброса глутамата	Восстановление нейрометаболических процессов
	Блокада внесинаптических ионотропных рецепторов глутамата	Активация нейротрофических процессов
	Регуляция активности ионных каналов	Восстановление баланса нейромедиаторных систем
	Снижение образования свободных радикалов кислорода, продуктов СРО и ПОЛ	Восстановление баланса прооксидантных / антиоксидантных систем
	Блокада индуцибельной синтазы NO, провоспалительных цитокинов, эндоперекисей, кининов	Фармакологическое прекондиционирование
	Устранение нарушений церебральной микроциркуляции и функции ГЭБ	Устранение эндотелиальной дисфункции

Таким образом, фармакологическую нейропротекцию (первичную и вторичную) можно реализовать двумя путями: блокируя патофизиологические каскады, развивающиеся в условиях ишемии, и стимулируя физиологические механизмы нейропротекции. Патофизиология ишемии мозга позволяет выделить довольно много ключевых точек (мишеней) для реализации этих путей фармакологической нейропротекции. Например, для блокады ишемических каскадов могут быть предложены нейропротекторы со следующими механизмами действия: антагонисты рецепторов NMDA; модуляторы кальциевых каналов; модуляторы натриевых каналов; агонисты рецепторов ГАМК; антиоксиданты и антигипоксантами; корректоры митохондриальной дисфункции; антагонисты молекул адгезии; ингибиторы синтеза NO, провоспалительных цитокинов, эндоперекисей, кининов и другие.

Для стимуляции физиологических механизмов нейропротекции могут быть рекомендованы: нейротрофические факторы и вещества подобного действия; ноотропные средства; средства, потенцирующие эффект прекондиционирования.

Нейродеструктивные процессы в головном мозге, индуцированные ишемией, обусловлены не только метаболическими и нейромедиаторными нарушениями, но и тесно связаны с иммунной системой организма [41]. Это требует учета при проведении фармакологической нейропротекции. С этой целью в период вторичной нейропротекции необходимо системное

фармакотерапевтическое воздействие с учетом иммунного статуса организма, что будет способствовать повышению эффективности нейропротективной фармакотерапии и восстановлению функциональной активности ЦНС.

Заключение

Современная стратегия фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга предполагает разные подходы к ее проведению при условии достижения главной цели – повышения толерантности нейронов к ишемии/гипоксии. С учетом патогенетической значимости индуцированных ишемией патофизиологических каскадов применяемые средства фармакологической нейропротекции направлены в основном на борьбу с эксайтотоксичностью, оксидантным стрессом и апоптозом. Однако сложные взаимосвязанные механизмы патофизиологических реакций, развивающихся в динамике ишемического процесса, свидетельствуют о том, что для повышения эффективности фармакотерапии и выживаемости нейронов головного мозга в условиях ишемии наиболее предпочтительным следует считать подход с комбинированной фармакологической нейропротекцией и этапностью ее проведения. Такая нейропротекция должна включать как лекарственные средства для блокады патологических реакций ишемического каскада, так и средства активации физиологических механизмов адаптации, и проводиться последовательно (первичная и вторичная нейропротекция).

При ишемии мозга активируется несколько каскадов патофизиологических реакций, вызывающих гибель клеток. Последовательность их развития и выраженность в динамике ишемического процесса меняются. Поэтому эффективная нейропротекция требует рациональной комбинации лекарственных средств и определенной последовательности применения препаратов, действующих на различные звенья сложной цепи патофизиологических событий по мере эволюции повреждения мозга. При остром нарушении мозгового кровообращения общепринятым считается борьба с глутаматной эксайтотоксичностью (применение антагонистов глутамата), оксидантным стрессом (применение антиоксидантов), гипоксией (применение антигипоксантов), регуляция ионного баланса клеток (баланса кальция и натрия), регуляция образования оксида азота (модуляторы активности NO-синтазы). Применяют также препараты с нейротрофическими свойствами и корректоры энергетического метаболизма.

С учетом молекулярно-клеточных взаимодействий в патогенезе ишемического поражения и эндогенных механизмов адаптации нейронов успешная фармакологическая нейропротекция при ишемии/гипоксии головного мозга должна включать блокаду инициированных повреждающим фактором патофизиологических каскадов (эксайтотоксичность, гипоксия, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и др.) и активацию эндогенных механизмов адаптации (экспрессия и синтез нейротрофических факторов, регуляторных белков и нейротрансмиттеров, поддерживающих выживание нейронов). Нейротрофические факторы и их аналоги оказывают воздействие как на патологический каскад повреждения, так и на процессы восстановления в последующем. Поэтому для успешной нейропротекции целесообразна комбинированная фармакотерапия с использованием препаратов нейротрофических факторов и других средств, активирующих физиологические механизмы адаптации. Рациональный выбор патогенетических и физиологических мишеней для фармакологического воздействия с целью первичной и вторичной нейропротекции, оптимально подобранные синергичные комбинации лекарственных средств и последовательность их назначения, адекватная динамике ишемического процесса, являются залогом успешной фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга.

Литература (references)

1. 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)]
2. 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)]
3. 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)]
 4. 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., Eremenko A.A., Shepelyuk A.N., Antonov I.O. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. Anesthesiology and intensive care. – 2015. – V.60, N4. – P. 43-49. (in Russian)]
 5. 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 Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P. 15-21. (in Russian)]
 6. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанта: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
 7. 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)]
 8. 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)]
 9. 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. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
 10. 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)]
 11. 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 meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
 12. Локтин Е.М., Кохно В.Н., Шмаков А.Н., Чернова Е.М., Рукавицына А.А. Нейропротективная терапия инфаркта мозга в остром периоде. Эффективность применения препарата Целлекс // Нервные болезни. – 2023. – №1. – С. 60-65. [Loktin E.M., Kohno V.N., Shmakov A.N., Chernova E.M., Rukavitsyna A.A. *Nervny'e bolezni*. Nervous diseases. – 2023. – N1. – P. 60-65. (in Russian)]
 13. 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)]
 14. 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. – M.: Publishing house "Tretyakov", 2022. – 370 p. (in Russian)]
 15. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psixofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2007. – V.7, N2. – P. 1500-1509. (in Russian)]

16. 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)]
17. 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)]
18. 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)]
19. 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)]
20. 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 preconditionирования // Биомедицинская химия. – 2020. – Т.66, № 4. – С. 339-344. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Biomedicinskaya himiya*. Biomedical chemistry. – 2020. – V.66, N4. – P. 339-344. (in Russian)]
21. 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 gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 41-55. (in Russian)]
22. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического preconditionирования // 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 farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1 – P. 37-44. (in Russian)]
23. 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 Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
24. 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 Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
25. 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 farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 38-46. (in Russian)]
26. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Preconditionирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
27. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое preconditionирование: 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 Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 36-49. (in Russian)]
28. 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)]
29. 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., Ponamareva N.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N3. – P. 49-61. (in Russian)]
30. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponamareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotioloverye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga*. Aminothiol antihypoxants in traumatic brain edema. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 176 p. (in Russian)]
31. 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. – С. 44-46. (in Russian)]
32. 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 Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
33. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ₄₋₁₀ // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19. – №3. – С. 76-86. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]
34. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
35. 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)]
36. Понамарёва 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. [Ponamareva 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)]
37. Сергеев Д.В. Нейропротекция при ишемическом инсульте: оправданы ли надежды // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т.18, №26. – С. 1521-1526. [Sergeev D.V. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2010. – V.18, N26. – P.1521-1526. (in Russian)]
38. 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)]
39. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Нейропротекция – стратегическое направление в лечении ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т.18, №8. – С. 441-445. [Sergeev D.V., Piradov M.A. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2010. – V.18, N8. – P.441-445. (in Russian)]
40. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Фармакологические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб.: Н-Л, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Tsygan V.N. *Farmakologicheskie korrektoory` gipoksii*. Pharmacological correctors of hypoxia / Ed. by A.B. Belevitin. – St. Petersburg: N-L, 2010. – 912 p. (in Russian)]
41. Bodhankar S., Chen Y., Vandenbark A.A. et al. IL-10-producing B-cells limit CNS inflammation and infarct volume in experimental stroke // *Metabolic Brain Disease*. – 2013. – V.28, N3. – P. 375-386.
42. Ford G.A. Clinical pharmacological issues in the development of acute stroke therapies // *The British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2008. – V.153, Suppl.1. – P.112-119.
43. Ginsberg M.D. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview // *Stroke*. – 2009. – V.40, Suppl.3. – P.111-114.

44. Ginsberg M.D. Expanding the concept of neuroprotection for acute ischemic stroke: The pivotal roles of reperfusion and the collateral circulation // *Progress in Neurobiology*. – 2016. – V.145-146. – P.46-77. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.09.002.
45. Grupke S, Hall J, Dobbs M, Bix G, Fraser J. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: From review to preview // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2015. – V.129. – P.1-9. Doi: 10.1016/j.clineuro.2014.11.013.
46. Marmolejo-Martínez-Artesero S., Casas C., Romeo-Guitart D. Endogenous Mechanisms of Neuroprotection: To Boost or Not to Boost // *Cells*. – 2021. – V.10, N2. – P. 370. Doi: 10.3390 / cells10020370.
47. 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.
48. 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.

Информация об авторах

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.03.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 615.015

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.7 EDN: CWPWZN

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА

© Чернова Д.Л., Платонов И.А.

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

Цель. Анализ медико-биологической литературы особенности фармакокинетики, фармакодинамики ингибиторов янус-киназ и оценка эффективности их применения в клинической практике.

Методика. Проведен комплексный анализ опубликованных международных и отечественных исследований в направлении новой фармакологической группы ингибиторов JAK-STAT.

Результаты. Изучен новый класс препаратов, механизмы их действия. Рассмотрены клинические достижения и перспективы применения ингибиторов JAK в клинической практике врача.

Заключение. Рассмотренная группа лекарственных препаратов (руксолитиниб, тофацитиниб) показала высокую эффективность в отношении лечения различных заболеваний, таких как: миелофиброз, ревматоидный артрит, язвенный колит. Кроме того, показатели выживаемости, биохимических анализов подтвердили рациональность применения ингибиторов янус-киназ при лечении ряда заболеваний.

Ключевые слова: ингибиторы янус-киназ (JAK), тофацитиниб, руксолитиниб, COVID-19, миелофиброз

PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS AND POSSIBILITIES OF USING JANUS KINASE INHIBITORS IN THE CLINICAL PRACTICE OF A DOCTOR

Chernova D.L., Platonov I.A.

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

Objective. Analysis of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of janus kinase inhibitors and evaluation of the effectiveness of their use in clinical practice.

Methods. A comprehensive analysis of published international and domestic studies was carried out in the direction of a new pharmacological group of JAK-STAT inhibitors.

Results. A new class of drugs and their mechanisms of action have been studied. Clinical achievements and prospects for the use of JAK inhibitors in clinical practice are reviewed.

Conclusion. The considered group of drugs (ruxolitinib, tofacitinib) has shown high effectiveness in the treatment of various diseases, such as myelofibrosis, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis. In addition, survival rates and biochemical analyzes confirmed the rationality of using Janus kinase inhibitors in the treatment of many diseases.

Keywords: janus kinase inhibitors (JAK), tofacitinib, ruxolitinib, COVID-19, myelofibrosis

Введение

Современные лекарственные средства, которые влияют на молекулярные реакции, протекающие внутри клетки, существенно способствуют изменению подходов к терапии многих заболеваний. Сигнальная система JAK-STAT (Janus kinases - signal transducer and activator of transcription) [1] является провоспалительной. Патогенез ряда болезней связан с действием медиаторов,

индуцирующих воспаление. Соответственно, ингибирование сигнального пути JAK-STAT может быть применено в комбинированной терапии достаточного широкого числа патологических состояний. Более того, каждый год появляются данные новых исследований об эффективном применении ингибиторов JAK при лечении таких заболеваний, как: атопический дерматит, очаговая аллопеция, псориаз, витилиго. Возможности применения данной группы лекарственных препаратов достаточно широки и не ограничиваются только дерматологическими нозологиями. Действуют ингибиторы JAK как системно, так и местно. В соответствии с данными анализа литературы рассматриваются основные возможности терапии ингибиторами JAK.

Ингибиторы янус-киназ являются таргетными синтетическими базисными противовоспалительными лекарственными препаратами (тсБПВП) для перорального приема. Они воздействуют на внутриклеточную систему JAK/STAT, которая опосредует эффекты различных цитокинов, гемопоэтических факторов роста и ряда гормонов.

JAK – это низкомолекулярные белковые молекулы сигнализации. Они были открыты в 1989 году и получили свое название в честь двуликого бога Януса. Молекулы представляют собой фрагменты внутриклеточной сигнальной системы JAK-STAT, которая состоит из рецептора, связанного с тирозинкиназой, тирозинкиназы JAK [4] и транскрипционного фактора STAT. Внутриклеточная система – это избирательный трансмембранный путь, связывающий сигнальную систему вне клетки с промоторами генов мишеней в ядре клетки [2]. Ферменты группы JAK ассоциированы с рецепторами цитокинов, таких как: интерлейкин (ИЛ), интерферон (ИФН), эритропоэтин (ЭПО), гранулоцитарный и макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор, способствующий росту (ГР), пролактин (ПРЛ), тромбопоэтин (ТПО), тромбоцитарный фактор (PDGF) и фактор роста клеток эпидермиса (EGF). После взаимодействия цитокина и рецептора янус-киназы происходит фосфорилирование STAT при участии аденозинтрифосфата (АТФ). Активированные сигнальные белки попадают в ядро клетки и запускают процесс транскрипции генов, индуцируемых непосредственно тем цитокином, который был присоединен к JAK [2].

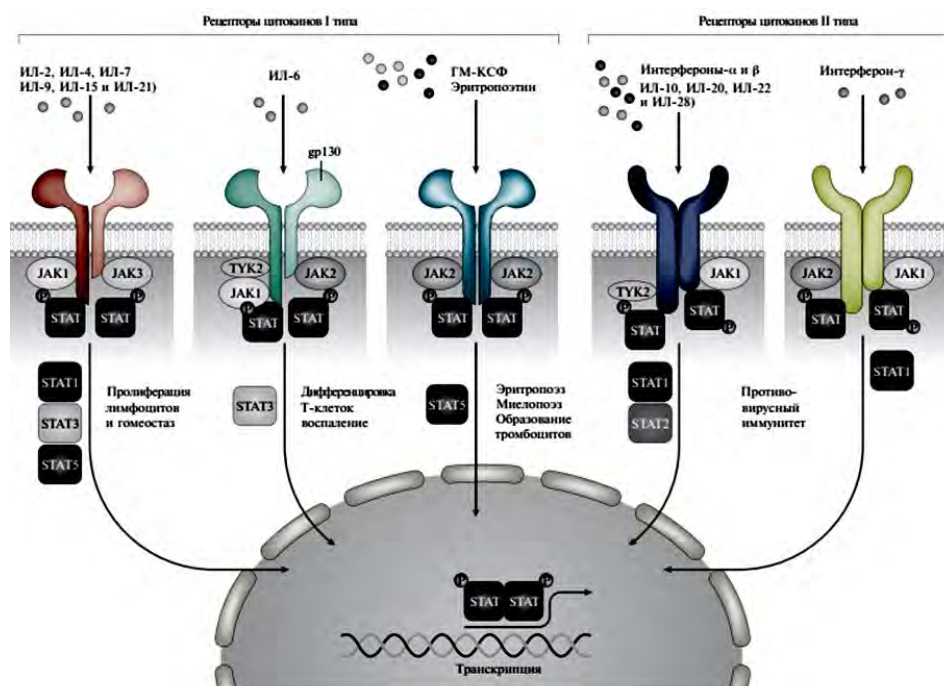


Рис. 1. Система JAK/STAT, включающая в себя 4 янус-киназы – JAK1, JAK2, JAK3 и TYK1 [2]

JAK – рецепторы взаимодействуют с молекулами-активаторами избирательно, на основании чего их подразделяют на несколько видов:

1. JAK1 – избирательно связывается с рядом цитокинов семейства gp130, а именно: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-28 и ИФН- α . После взаимодействия, через данную группу молекул, опосредованно инициируются реакции иммунного ответа, воспаления и развития новообразований.

2. JAK2 – играет важную роль в регуляции таких рецепторов, как: EPO, GH, PRL, IFN- γ и IL-3, IL-5, GM-CSF. Базовая мутация гена, кодирующего данный рецептор (JAK2V617F), может привести к возникновению истинной полицитемии (ВП), идиопатического тромбоцитоза (ЭТ), идиопатического миелофиброза (ИМФ) и хронического миелолейкоза (ХМЛ) при миелопролиферативных заболеваниях.
3. JAK3 – регулирует передачу клеточного сигнала, связываясь с γ коцепью (γ c) в комплексах цитокиновых рецепторов, таких как IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21. Мутации JAK3 приводят к комбинированному иммунодефициту, а аномальная активность данного рецептора характеризуется уменьшением количества Т- и НК-клеток и потерей функции В-клеток, что серьезно влияет на нормальные биологические функции иммунной системы.
4. TYK2 – активируется ИФН, IL-10, IL-6, IL-12, IL-23, IL-27. В опытах на мышах дисфункция TYK2 приводила к различным дефектам сигнального пути цитокиновых рецепторов, что способствовало появлению вирусной инфекции, снижению антибактериальной иммунной функции и увеличению возможности легочной инфекции.
5. JAK-1, JAK-2 и TYK-2 экспрессированы во всех тканях и клетках организма. JAK-3 рецепторы, в основном, обнаружены в кроветворных клетках костного мозга, тимуса, НК-клетках, активированных лимфоцитах.

Первые исследования, направленные на поиск ингибиторов данного комплекса, были проведены только в 1996 г., и лишь в 2011 г. был создан первый препарат руксолитиниб для лечения миелофиброза. В дальнейшем стали появляться и другие лекарственные средства, в том числе для лечения ревматоидного артрита, болезни Крона, псориаза, язвенного колита.

Выявленные ингибиторы JAK, в качестве биологически активных соединений, классифицируют следующим образом: 1) Pan-JAKi – дельгоцитиниб, пефитиниб. 2) JAK1i – оклацитиниб, упадацитиниб, аброцитиниб, итацитиниб. 3) JAK1/2i – барицитиниб, руксолитиниб. 4) JAK1/3i – тофацитиниб. 5) JAK3i – децернотиниб, ритлецитиниб.

Ингибиторы TYK2 – деукравацитиниб, брепоцитиниб.

В настоящее время ингибиторами JAK, одобренными ЕМА для FDA, являются руксолитиниб, тофацитиниб, оклацитиниб и барицитиниб [3].

Фармакодинамика тофацитиниба и руксолитиниба

Тофацитиниб (ТОФА) известный под торговым названием Jakvius, является неселективным ингибитором рецепторных комплексов. Терапевтическое действие данного лекарственного средства проявляется за счет обратимого, конкурентного ингибирования АТФ-связывающих участков всех янус – киназ. Стоит отметить, что с JAK3 ТОФА взаимодействует активнее по сравнению с JAK1 и JAK2. Взаимодействие Тофацитиниба с TYK2 выражено меньше всего. ТОФА непосредственно влияет на цитокины, ИЛ22, ИЛ19, ИЛ24. Лекарственное средство не иммуногенно и не приводит к развитию эффекта «ускользания». Это отличает ТОФА от других генно-инженерных биологических препаратов ГИБП.

Руксолитиниб известен под торговым названием Jakafi. Препарат активно используется в гематологии при лечении первичного миелофиброза (ПМФ). Руксолитиниб ингибирует высокую активность JAK2, тем самым улучшая состояние пациента.

Исследования препаратов

В МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование «TOFA-COV-2», направленное на изучение эффективности и безопасности ТОФА у пациентов с COVID-19. В исследование были включены взрослые (≥ 18 лет) пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, госпитализированные в клиники университета с 17 апреля по 1 августа 2020 г. «ТОФА применяли в течение 5 дней в дозе 10 мг 2 раза в сутки в первый день, а затем по 5 мг 2 раза в сутки. Доза препарата и длительность терапии были выбраны на основе доз, рекомендуемых для лечения ревматоидного артрита. Применение тофацитиниба в дополнение к стандартной терапии не привело к снижению риска смерти или перевода на ИВЛ у пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения как с пониженной, так и нормальной SpO₂» [5]. У пациентов группы тофацитиниба, особенно получавших глюкокортикостероиды, частота комбинированной первичной конечной точки (смерть или интубация) и вторичных конечных точек была ниже, чем в контрольной группе, однако все различия между группами сравнения не достигли статистической значимости [7].

Таблица 1. Общая характеристика ингибиторов JAK, зарегистрированных в России [14]

Характеристики	Упадацитиниб	Тофацитиниб	Барицитиниб
Ингибция JAK	JAK1>JAK2, JAK3	JAK1>JAK3>JAK2> TYK2	JAK1/JAK2
Доза	15 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в день	2 мг 1 раз в день
Зарегистрированные показания	Ревматоидный артрит Псориатический артрит Анкилозирующий спондилит	Псориатический артрит (ювенильный псориатический артрит >2 лет) Язвенный колит Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (>2 лет)	Ревматоидный артрит Атопический дерматит COVID-19
Клинические рекомендации	Ревматоидный артрит Псориатический артрит	Ревматоидный артрит Псориатический артрит	Ревматоидный артрит
ЖВНЛП в России	Включен	Включен	Включен
Фармакокинетика	Tmax – 2-4 ч; t1/2 – 8-14 ч	Tmax 0,5-1 ч; t1/2 – 3,3 ч	Tmax 2-4 ч; t1/2 – 8-14 ч
Лекарственные взаимодействия	Ингибиторы CYP3A4 (кетконазол) и индукторы (рифампицин)	Ингибиторы CYP3A4 (кетконазол)	Ингибиторы OAT3 и CYP3A4 (кетконазол)
Почечная недостаточность	При мягкой/умеренной ХПН модификация дозы не требуется. При тяжелой ХПН данные отсутствуют.	При мягкой и умеренной печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности не рекомендуется.	ХПН модификация дозы не требуется. При тяжелой ХПН доза не должна превышать 5 мг/сут.
Печеночная недостаточность	При мягкой и умеренной печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности не рекомендуется.	При мягкой умеренной печеночной недостаточности не рекомендуется	При мягкой печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При умеренной печеночной недостаточности рекомендуется доза 5 мг/день. При тяжелой печеночной недостаточности не рекомендуется.
Нежелательные лекарственные реакции	Частые: инфекция верхних дыхательных путей (простуда, синусит), тошнота, кашель, лихорадка. Редкие: тяжелые инфекции, злокачественные новообразования, тромбоз, желудочно-кишечные перфорации, нарушение лабораторных параметров, эмбрио-фетальная токсичность.	Частые: инфекция верхних и нижних дыхательных путей, инфекция HZ, инфекция мочеполовых путей, пневмония, тромбоцитоз. Редкие: лейкопения, увеличение креатинина.	Частые: инфекция верхних и нижних дыхательных путей, инфекция HZ, инфекция мочеполовых путей, тошнота, рвота, боли в животе, гастрит, сыпь, увеличение массы тела, анемия, лейкопения, увеличение концентрации печеночных трансаминаз. Редкие: туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, целлюлит, вирусный гастроэнтерит

Примечание: JAK – Янус-киназа (Janus kinase); ЖВНЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; Tmax – время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови; t1/2 – период полувыведения; ХПН – хроническая почечная недостаточность; КК – клиренс креатинина; HZ – herpes zoster; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеины низкой плотности; КФК – креатинфосфокиназа

Исследований, направленных на изучение фармакодинамики и клинических свойств руксолитиниба, было проведено меньше. Наиболее значимым является исследование «COMFORT-I». «COMFORT-I» – первое исследование III фазы руксолитиниба. В исследовании участвовали 309 человек. Для участия были отобраны пациенты с промежуточным и высоким уровнем риска миелофиброза. Больных разделили в одинаковом соотношении в группы руксолитиниба и плацебо. Наблюдение проводилось в течение 5 лет, по результатам наблюдения в группе плацебо не осталось ни одного больного. У 59,4% принимавших руксолитиниб пациентов селезенка уменьшилась более чем на 35%. Медиана общей выживаемости в группе руксолитиниба достигнута не была, а в группе плацебо она достигла 200 недель. Однако вероятность летального исхода при лечении руксолитинибом составляла 0,69 в сравнении с летальностью в группе плацебо. При лечении руксолитинибом прогрессирование заболевания наблюдалось в 1,9% случаев [8].

В 2020 г. завершилось ретроспективное исследование по изучению эффективности руксолитиниба и влияния факторов прогноза на отдаленные результаты лечения миелофиброза в реальной клинической практике, в котором приняли участие 10 медицинских центров России. В исследование были включены все пациенты с первичным миелофиброзом, постинфекционным миелофиброзом, когда-либо получавшие терапию руксолитинибом в этих центрах. «В большинстве случаев стартовая доза руксолитиниба была 15 мг 2 раза в сутки. Для изучения эффективности терапии руксолитинибом оценивали достижение ответа по динамике изменения размеров селезенки в ранние сроки терапии (3 и 6 мес.). Через 3 мес. терапии руксолитинибом у 2 пациентов селезенка перестала пальпироваться. В целом к данному сроку наблюдения сокращение размеров селезенки на 50% и более отмечалось у 15 (36%) из 42 пациентов. К 6 мес. лечения сокращение размеров селезенки разной степени наблюдалось также у подавляющего большинства больных. Уменьшение размеров селезенки на 50% и более отмечалось у 20 (46%) из 41 оцениваемого больного МФ» [9].

Нежелательные реакции ингибиторов янус-киназ

В соответствии с данными исследований применение ингибитор янус–киназ безопасно и вызывает незначительное количество нежелательных реакций. Большинство побочных эффектов, возникающих после приема лекарственных препаратов группы ингибиторов янус-киназ, предсказуемы. Это обусловлено блокированием «JAK-зависимой» физиологической регуляции иммунитета и гомеостаза [13]. Ингибиторы JAK ингибируют эффекты цитокинов, активирующих противинфекционный иммунитет. Это повышает риск развития нежелательных реакций со стороны респираторной системы. Стоит отметить, что инфекционные осложнения в большинстве случаев не являются тяжелыми, поэтому прерывания лечения не требуется. Остается высокий риск развития герпетической инфекции. Это связано с угнетением противовирусных эффектов ИФН α/β , а также с ослаблением функции ЕК – клеток и врожденных лимфоидных клеток и CD8+ Т-клеток при снижении их числа. Гематологические нарушения обусловлены ингибированием JAK2 – рецепторов, регулирующих развитие гемопоэтических клеток.

Возможности применения ингибиторов JAK расширяются. Данные препараты начинают использовать в области дерматовенерологии, гастроэнтерологии. Работы К. Triyangkulsri и Р. Suchonwanit посвящены обзору эффективности применения тофацитиниба и руксолитиниба в лечении аутоиммунной алопеции, что в будущем может стать довольно хорошей альтернативой в лечении данной патологии [10].

Тофацитиниб был зарегистрирован не только для лечения РА, но и бляшечного псориаза. Эффективность и безопасность данного препарата в отношении дерматовенерологической практики была изучена в исследовании ORAL Broaden.

Ингибитор янус-киназ применяли в сочетании со стандартными БПВП, чаще всего метотрексатом. Также была выделена группа пациентов, получавших адалимумаб. Через 3 мес. частота ответа по критериям АКР20 в группах тофацитиниба (50,0-53,0%) достоверно превышала таковую в группе плацебо (28,0%). Кроме того, лечение тофацитинибом привело к более значительному улучшению функциональной активности больных, которую оценивали на основании счета HAQ-DI, и снижению числа болезненных и опухших суставов [11].

Данные лекарственные средства изменяют иммунный статус организма, соответственно, они могут повышать риск возникновения серьезных бактериальных, грибковых, микобактериальных и вирусных инфекций. Самыми частым явлением является реактивация вирусов герпеса.

При применении селективных ингибиторов отмечено возникновение цитопении, обусловленное избирательным влиянием на JAK2. При длительном применении Тофацитиниба отмечено возникновение немеланомного рака кожи.

Таблица 2. Эффективность ингибиторов JAK при различных иммуновоспалительных заболеваниях.

Заболевание	Препарат	Характеристика исследования	Результаты
Системная красная волчанка	ТОФА (5мг 2 раза в день)	Клиническое наблюдение (n=3)	Улучшение артрита и кожной сыпи
Дерматомиозит (взрослые)	БАРИ	Клиническое наблюдение (n=10)	Положительная динамика активности миозита (50%), CDASI, иммунологических маркеров (CXCL9/CXCL10), супрессия ИФН-генов в кож-ных биоптатах (у 3 из 9)
Системная склеродермия	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=10)	Улучшение кожного счета и активности
Саркоидоз	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=1)	Положительная динамика поражения кожи
Узелковый полиартерит	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=7)	Клиническое улучшение
Ювенильный дерматомиозит	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=1)	Снижение активности или клиническая ремиссия
Артерит Такаюсу	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=1)	Положительная динамика симптомов и КТ

Примечание: БАРИ – барицитиниб; ТОФА – тофацитиниб; ИФН – интерферон; CDASI – Cutaneous DM Disease Area and Severity Index; КТ – компьютерная томография

В 2021 г. FDA выпустило новые обновленные предупреждения для барицитиниба и упадацитиниба: а именно, применение данных препаратов несет повышенный риск серьезных сердечных событий, образования тромбов и смерти даже при низких дозах. Также были зарегистрированы редкие случаи Т-клеточных лимфом у пациентов, получавших ингибиторы JAK, но общая заболеваемость, по-видимому, низкая, и причинно-следственная связь не установлена [12]. Также очень часто при применении отмечались: назофарингит; инфекции верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей; головная боль; тошнота и диарея.

Заключение

Ингибиторы JANUS-киназ представляют собой низкомолекулярные, не вызывающие иммунный ответ молекулы. Они, являясь прекрасной альтернативой ГИБП, все чаще используются при лечении ряда дерматологических, ревматологических заболеваний. Изучив результаты проведенных исследований, можно увидеть, что после применения ингибиторов янус-киназ положительная динамика наблюдалась у больных с системной склеродермией, системной красной волчанкой, миелофиброзом, узелковым полиартеритом и рядом других заболеваний. Естественно, вероятность возникновения побочных реакций есть, однако, было выяснено, что спектр и частота тех или иных нежелательных проявлений, примерно совпадает с побочным действием лекарственных средств, ранее используемых для контроля этих же заболеваний. Стоит отметить, что побочный эффект, обусловленный приемом Тофацитиниба, полностью оправдывается высокой вероятностью положительного результата лечения и сопровождается длительной ремиссией. Применение Руксолтиниба способствовало улучшению показателей выживаемости и гематокрита, что обосновывает его назначение при лечении миелофиброза. Препараты ингибиторов янус-киназ с каждым годом получают все большее распространение. В настоящие дни продолжают активные исследования эффективности данных лекарственных средств при лечении анкилоизирующего спондилита и аутоиммунной алопеции.

Литература (references)

1. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Бакулин И.Г. и др. Опыт применения тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики // Колопроктология. – 2019. –

- T.18(4). – С. 86-99. [Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Bakulin I.G. i dr. *Koloproktologiya. Coloproctology.* – 2019. – V.18(4). – P. 86-99. (in Russian)]
2. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите средней и тяжелой степеней в реальной клинической практике: открытое наблюдательное проспективное исследование // Фарматека. – 2020. – №2. – С. 38-44. [Knyazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V. *Pharmateka. Pharmateca.* – 2020. – N2. – P. 38-44. (in Russian)]
 3. Ломаиа Е.Г., Сиordia Н.Т., Сендерова О.М. Ранний ответ и отдаленные результаты терапии миелофиброза руксолитинибом: многоцентровое ретроспективное исследование в 10 центрах Российской Федерации // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2020. – №3. – С. 335-345. [Lomaia E.G., Siordia N.T., Senderova O.M. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika. Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice.* – 2020. – N3. – P. 335-345. (in Russian)]
 4. Моисеев С.В., Буланов Н.М., Зыкова А.С. Эффективность и безопасность тофацитиниба у пациентов с Covid-19: многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – №2. – С. 22-30. [Moiseev S.V., Bulanov N.M., Zyкова A.S. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clinical pharmacology and therapy.* – 2021. – N2. – P. 22-30. (in Russian)]
 5. Насонов Е.Л. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии // Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т.60, №2. – С. 4-18. [Nasonov E.L. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. Scientific and practical rheumatology.* – 2022. – V.60, N2. – P. 4-18. (in Russian)]
 6. Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии // Научно-практическая ревматология. – 2022. – V.60(2). – С. 131-148. [Nasonov E.L., Korotaeva T.V. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. Rheumatology Science and Practice.* – 2022. – V.60(2). – P. 131-148. (in Russian)]
 7. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т.58(3). – С. 304-316. [Nasonov E.L., Lila A.M. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. Rheumatology Science and Practice.* – 2020. – V.58(3). – P. 304-316. (in Russian)]
 8. Choy E.H. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity // *Rheumatology (Oxford).* – 2019. – V.58(6). – P. 953-962.
 9. Korn T., Poonkiat S. Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata // *Drug Design, Development and Therapy.* – 2018. – V.12. – P. 2323-2335.
 10. Nash P., Coates L.C., Fleischmann R. et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: Pooled analysis of two phase 3 studies // *Rheumatology and Therapy.* – 2018. – V.5(2). – P. 567-582.
 11. Olivera P.A., Lasa J.S., Bonovas S., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: A systematic review and meta-analysis. // *Gastroenterology.* – 2020. – V.158(6). – P. 1554-1573.
 12. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., Gladman D.D. et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the treatment of psoriatic arthritis // *Arthritis & Rheumatology.* – 2019. – V.71(1). – P. 5-32.
 13. Singh S., Murad M.H., Fumery M., Dulai P.S., Sandborn W.J. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2020. – V.18(10). – P. 2179. e6–2191.e6.
 14. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. et al. Longterm treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial
 15. Yan Z., Gibson S.A., Buckley J.A., Qin H., Benveniste E.N. Role of the JAK/STAT signaling pathway in regulation of innate immunity

Информация об авторах

Чернова Дарья Леонидовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ch3rnova.das@gmail.com

Платонов Игорь Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sgma-dasi@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616.12-008.313.2:575.1

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.8 EDN: EDLMGO

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Можжухина И.Н.

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России», Россия, 440060, Пенза, ул. Стасова, 8А

Резюме

Цель. Изучить и проанализировать актуальные данные о генетической природе фибрилляции предсердий (ФП) и оценить значение генетического риска в диагностике и определении прогноза, а также ознакомиться с вопросами генотип-ориентированной фармакотерапии семейной ФП.

Методика. Сбор, анализ и систематизация данных о генетической природе ФП.

Результаты. В обзорной статье представлены современные концепции о генетических предикторах ФП, включая гены, участвующие в регуляции сердечных ионных каналов, факторы транскрипции и вторичные факторы риска ФП. Подробно изложены современные терапевтические технологии, выбор тактики терапии и оценка эффективности интервенционных вмешательств и генотип-ориентированной антиаритмической фармакотерапии ФП.

Заключение. Показано, что семейная форма ФП имеет достаточную распространенность в общей популяции, вносит серьезный вклад в смертность и тем самым, отвлекает огромные экономические ресурсы для решения медико-социальных проблем, связанных с оказанием специализированной медицинской помощи. В этом контексте верификация пациентов с семейной ФП будет способствовать ранней диагностике и профилактике сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных ФП, а также внедрению эффективных методов фармакотерапии и интервенционных процедур.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, генетический риск, антиаритмическая терапия, катетерная абляция

GENETIC PREDICTORS AND GENOTYPE-BASED THERAPY FOR ATRIAL FIBRILLATION

Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Mozzhukhina I.N.

Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education», 8A, Stasova St., 440060, Penza, Russia

Abstract

Objective. Study and analyze current data on genetic nature atrial fibrillation (AF) and assess the importance of genetic risk in the diagnosis and determination of prognosis, as well as become familiar with the issues of genotype-based pharmacotherapy for familial AF.

Methods. Collection, analysis, and systematization of data on the genetic nature of AF.

Results. This review article presents current concepts about genetic predictors of AF, including genes involved in the regulation of cardiac ion channels, transcription factors, and secondary risk factors for AF. Modern therapeutic technologies are described in detail, the choice of treatment tactics and assessment of the effectiveness of interventional interventions and genotype-based antiarrhythmic pharmacotherapy.

Conclusions. It has been shown that the familial form of AF is quite common in the general population, makes a serious contribution to mortality and thereby diverts enormous economic resources to solve medical and social problems associated with the provision of specialized medical care. In this context, verification of patients with familial AF will contribute to early diagnosis and prevention of cardiovascular complications associated with AF, as well as the introduction of effective pharmacotherapy and interventional procedures.

Keywords: atrial fibrillation, genetic risk, antiarrhythmic therapy, catheter ablation

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением сердечного ритма и связана с повышенным риском инсульта, деменции, сердечной недостаточности и смерти [1, 12, 19, 30]. Эпидемиологические исследования подтвердили существенное значение генетического аспекта в патофизиологии ФП [21, 27, 35]. В настоящее время обнаружены более 160 генов, связанных с ФП [3, 5, 20]. Некоторые из них идентифицированы с помощью классических исследований сцепления, однако большинство опирается на функциональные исследования или исследования ассоциаций на уровне всего генома [13, 22, 27]. Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies – GWAS) у лиц с документально подтвержденной семейной ФП выявили распространенные однонуклеотидные полиморфизмы, связанные с ФП [21, 33]. В зависимости от этиологических и патогенетических факторов возникновения ФП выделяются: ФП, вызванная внешними факторами риска (вторичная ФП), обусловленными в основном артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, ожирением и хронической болезнью почек; изолированная (идиопатическая) или врожденная ФП без структурных поражений сердца и факторов риска ФП; генетическая или семейная ФП [4, 17, 19, 21]. Врожденная ФП характеризуется более ранней манифестацией ФП и относительно быстрой трансформацией персистирующей ФП в постоянную [1, 12]. Также важно взаимодействие генетических предикторов и приобретенных факторов риска ФП [4, 19, 24].

Учитывая огромные финансовые и гуманитарные потери, связанные с ФП, представляет актуальность выявление факторов риска ФП, ранняя диагностика генетической предрасположенности к аритмии и использование адекватных терапевтических стратегий. Существующие ограничения эффективности терапии у пациентов с ФП в большей степени продиктованы множеством пусковых факторов ФП и многообразием патогенетических механизмов, включая генетические аномалии, участвующие в различных звеньях патогенеза ФП. В этом контексте подробный анализ генотип-ориентированного подхода к антиаритмической терапии, в том числе с использованием современных интервенционных методов контроля ритма, представляет собой потенциальной возможностью улучшения прогноза заболевания и снижения бремени для системы здравоохранения.

Цель исследования – изучить и проанализировать актуальные данные о генетической природе фибрилляции предсердий (ФП) и оценить значение генетического риска в диагностике и определении прогноза, а также ознакомиться с вопросами генотип-ориентированной фармакотерапии семейной ФП.

Наследуемость и распространенность ФП

ФП является наиболее распространенной аритмией, и распространенность ФП экспоненциально увеличивается с возрастом и может достигать 8% у пожилого населения [1, 12, 27]. Наследуемость ФП была тщательно исследована с момента первого сообщения о семейной кластеризации ФП в 1943 году, которая подтверждалась высокой распространенностью изолированной ФП в общей популяции, и разницей выявляемости в зависимости от пола и этнических групп [5, 18, 27]. Популяционное когортное исследование пациентов с ФП продемонстрировало значительную семейную агрегацию ФП и высокую вероятность наследственности среди пациентов с ФП. Следует отметить, что частота семейной ФП неизвестна, однако недавние исследования показывают, что до 30% пациентов с изолированной ФП она имеет семейный характер, что предполагает генетическую предрасположенность [1, 12]. На основе изучения общих генетических вариантов ФП показано, что семейная ФП среди европеоидного населения составляет около 22% от всех случаев ФП [35].

В исследовании Framingham Heart Study наличие семейного анамнеза ФП была связана с повышением риска ФП на 40% [21]. Показано, что у одной трети лиц с диагнозом ФП по крайней мере у одного родителя также была диагностирована ФП, и это является доказательством того, что ФП у родителей увеличивает риск ФП у потомства в общей популяции [12]. В регистре ФП клиники Мейо 5% всех пациентов и 15% пациентов с изолированной ФП имели семейный анамнез ФП [30]. По данным Christophersen I.E. et al. [6], среди 5000 исландцев родственники первой степени родства пациентов с ФП были в 1,8 раза более подвержены развитию ФП, чем в общей популяции. Кроме того, исследование близнецов в Дании показало, что наличие одного из близнецов с ФП увеличивает риск развития ФП у человека, причем этот риск удваивается у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами [5]. При этом более 60% дисперсии ФП объясняется генетическими эффектами, и оставшаяся наследственность ФП может быть объяснена вариантами промотора, эпигенетикой, структурными вариантами и неизвестными генетическими механизмами [5]. Показано, что коэффициент заболеваемости семейной ФП у пациентов, у которых были поражены родственники первой степени родства, составил 3,48, и у

тех, у кого были поражены родственники второй степени родства – 1,64 [17]. Более того, риск ФП увеличивался с увеличением числа затронутых родственников первой степени родства, и родственников с началом ФП в молодом возрасте. Таким образом, накопленные наблюдения позволяют предположить, что семейная кластеризация ФП с высокой вероятностью свидетельствует о подтверждении генетической природы ФП. Также выявлена связь между более ранним началом ФП и высоким генетическим риском возникновения ФП [18, 30].

Генетические предикторы ФП

Как известно, семейная ФП очень гетерогенна и может иметь аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное наследование [5, 13, 18, 20, 21]. Мета-анализ более чем 50 исследований с участием более 65 тыс. пациентов с ФП, проведенных в рамках GWAS, выявил более чем 3-кратное увеличение количества локусов, связанных с ФП [17]. GWAS выявили более 100 генетических локусов, связанных с ФП [5, 21]. Большинство из них указывают на ионные каналы, транскрипционные факторы и регуляторные гены, участвующие в механизмах, приводящих к развитию ФП [1, 4, 12, 22]. Консенсус GWAS подразумевает, что ФП является как полигенной, так и плейотропной по своей природе [27]. С появлением метода секвенирования всего генома/экзома были идентифицированы как распространенные, так и редкие генетические варианты ФП, связанные с патогенезом заболевания [5, 27].

Выявлен широкий спектр генов, участвующих в реализации различных патогенетических механизмов возникновения ФП [4, 11, 13]. Так, подтверждением генетической обусловленности семейной ФП является идентификация генов, кодирующих натриевые (*SCN1B-4B*, *SCN5A*, *SCN10A*), калиевые (*KCNA5*, *KCND3*, *KCNE1*, *KCNE2-5*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNJ8*, *KCNN3*, *KCNQ1*, *ABCC9*) и натриевые/калиевые каналы (*HCN4*), аномалии которых приводят к развитию механизма *re-entry* аритмогенеза [5, 13, 22, 25]. Также установлена вовлеченность генов *RYR2*, *SACNB2* и *SACNA2D4*, участвующих в регуляции внутриклеточного гомеостаза кальция [22]. У пациентов с пароксизмальной ФП выявлена повышенная экспрессия гена *RYR2* в предсердиях, который кодирует диастолическое высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума через риадиновые рецепторы *RyR2* [20, 27]. Показано, что посттранскрипционная регуляция *RYR2*, опосредованная микро-РНК, может быть основным механизмом развития ФП [4]. В семьях с ранним началом ФП идентифицированы редкие варианты в генах *SACNB2* и *SACNA2D4*, которые кодируют кальциевые каналы L-типа с перекрывающимися эффектами на *Cav1.2*, что подчеркивает важную роль этих генов в предрасположенности к ФП [13, 21]. Необходимо отметить важную роль факторов транскрипции (*PITX2*, *TBX5*, *ZHX3*, *GATA4-6*, *GREM2*, *NKX2-6*), участвующих в морфогенезе сердца, и аномалии этих факторов способствуют развитию различных врожденных пороков сердца и нередко ассоциируются с возникновением врожденной ФП [4, 31]. Показано, что в патогенезе ФП большое значение имеет развитие морфофункционального ремоделирования предсердий (предсердной кардиомиопатии), которое создает условия для электромеханической дисперсии и возникновения аритмического субстрата [2, 9, 22]. В этих процессах активное участие принимают гены *NPPA*, *MMP3*, *COMP*, *COL12A1*, *COL23A1*, *COL21A1*, *ANGPTL2* и *COLQ*, вовлеченные в развитие фиброза и ремоделирования внеклеточного матрикса, которые наряду с генами, участвующими в регуляции межклеточного соединения (коннексинов) способствуют нарушениям процессов рефрактерности, проводимости и возбудимости в предсердиях, являющихся электрофизиологическими механизмами возникновения ФП [2, 12, 30]. Также установлено, что в качестве генетических предикторов ФП могут выступать гены *LMNA* и *NUP155*, участвующие в формировании ядерной структуры кардиомиоцитов [32].

Учитывая полигенное происхождение ФП, имеющее важное значение для исходов заболевания и выбора тактики терапии, условно можно выделить 4 фенотипа семейной ФП [20]: фенотип А (гены, кодирующие различные пептиды и ферменты); фенотип В (различные транскрипционные факторы); фенотип С (гены, участвующие в формировании структурных компонентов сердца) и фенотип D (гены, кодирующие функции ионных каналов).

Распространенные и редкие варианты генов, связанных с ФП

Необходимо отметить, что в популяции наиболее распространенные варианты ФП связаны с аномалиями транскрипционных факторов, которые регулируют экспрессию генов, участвующих в формировании структур сердца и проводящей системы [4, 5]. Показано, что наиболее значимо ассоциированный с семейной ФП однонуклеотидный полиморфизм расположен в некодирующей области хромосомы 4q25 гена *PITX2* (гена парного гомеодомена-2) [3, 27, 31]. Значительное снижение экспрессии *PITX2* у пациентов с ФП предполагает тесную связь между потерей функции в *PITX2* и ФП [31]. В эксперименте обнаружено, что потеря функции *PITX2* ассоциирована с нарушением саркомера и развитием фиброза предсердий [5]. Другой значимый однонуклеотидный полиморфизм, расположенный на хромосоме 16q22, интронной по отношению к гену фактора

транскрипции *ZFHX3* [21], который экспрессируется в сердце, и ассоциирован с миогенной и нейрональной дифференцировкой [32]. Также выявлена связь ФП с геном *KCNN3* (локус расположен на хромосоме 1q21), который кодирует активированный кальцием калиевые каналы с малой проводимостью (*SK3*) и участвует в реполяризации предсердий [25].

Сообщалось о связи ФП с распространенными вариантами генов *RPL3L*, *MYZAP*, *SYNPO2L* и *MYOZ1*, которые кодируют структурные белки, экспрессируются как в скелетных мышцах, так и в сердце, и тесно связаны с фенотипом предсердной КМП [32]. Также наиболее значимая ассоциация ФП имела связь с локусом 2q31, несущем семь высоко коррелированных миссенс-вариантов гена *TTN*, кодирующего белок титин, который участвует в обеспечении структурной целостности и эластичности миокарда [6]. Были идентифицированы варианты генов, кодирующих различные калиевые каналы, связанные с семейной ФП. Первая ассоциация между редкими вариантами в гене *KCNQ1*, кодирующем α -субъединицу медленного калиевого тока I_{Ks} , и семейной ФП была обнаружена в 2003 году [27]. β -субъединицы потенциал-зависимых калиевых каналов кодируются генами *KCNE1-5* и несут редкие варианты, ассоциированные со семейной ФП [13]. Функциональные эффекты этих вариантов связаны с увеличением тока I_{Ks} и потенциальным влиянием на транзитный натриевый ток (I_{to}) и быстрый калиевый ток (I_{Kr}).

Варианты гена *KCNH2*, связанные как с потерей функции, так и с усилением функции канала $Kv11.1$, связаны с частыми пароксизмами ФП [5]. Показано, что редкий вариант гена *KCNH2*, который кодирует α -субъединицу канала быстрого калиевого тока I_{Kr} , был идентифицирован в семье с ФП и синдромом укороченного интервала QT, что предполагает перекрытие фенотипов [20]. Канал внутреннего выпрямления $Kir2.1$ опосредует аномальный калиевый ток I_{K1} , участвующий в реполяризации, и кодируется геном *KCNJ2*. Функциональный анализ продемонстрировал усиление функции канала и роль этого гена в возникновении и/или поддержании ФП [12]. Представляет особый интерес ген *KCNA5*, который кодирует специфический для предсердий канал $Kv1.5$, участвующий в реполяризации сердца. [25]. У пациентов с ранним началом изолированной ФП идентифицировали различные редкие варианты в гене *KCNA5* как с потерей функции, так и с усилением функции канала $Kv1.5$, обеспечивающий сверхбыстрый калиевый ток (I_{Kur}), что повышает восприимчивость к ФП [6]. Также выявлена связь ФП с генами, кодирующими потенциал-зависимые натриевые каналы. Ген *SCN5A*, кодирующий канал $Nav1.5$, является мишенью для блокаторов натриевых каналов. При этом функциональные исследования выявили нарушения транзитного тока натрия (I_{to}) и увеличение постоянного натриевого тока. У пациентов с ранним началом ФП были идентифицированы редкие варианты гена *SCN5A*, у большинства из них ранее диагностировался синдром удлиненного интервала QT [3, 5]. Кроме того, у пациентов с семейной ФП были идентифицированы варианты в четырех β -субъединицах натриевых каналов, кодируемых генами *SCN1B-SCN4B*. Варианты этих генов вызывают изменения воротных свойств натриевых каналов и ослабление натриевого тока [25]. При изолированной ФП были обнаружены 10 редких миссенс-вариантов гена *SCN10A*, кодирующего натриевый канал $Nav1.8$, что предполагает вовлеченность *SCN10A* в развитие семейной ФП.

В семье с аутосомно-доминантным наследованием ФП был идентифицирован вариант гена *NPPA*, кодирующий предсердный натрийуретический пептид, участвующий в регуляции артериального давления. Также обнаружены редкие варианты генов *MYH7*, *MYBPC3*, *MYL4* и *TTN*, ассоциированные с предсердной КМП, которая характеризуется изменением sarcomerной архитектуры миоцитов [8]. Кроме того, уменьшаются межклеточные щелевые контакты, что приводит к замедлению проводимости и увеличению дисперсии реполяризации в предсердиях, которые являются структурным и/или электрическим субстратом возникновения и/или поддержания ФП [2, 11, 22]. Установлено, что межклеточные щелевые соединения играют важную роль в аритмогенезе ФП. Так, коннексин-43 и коннексин-40, кодируемые генами *GJA1* и *GJA5* соответственно, являются белками щелевых соединений в миокарде предсердий [31]. Также сообщалось о повышенном риске ФП при полиморфизме генов системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), кодирующих ангиотензин-превращающий фермент и ангиотензиноген [18, 21]. Vad O.B. et al. [32] идентифицировали редкие варианты с потерей функции в трех различных генах дилатационной КМП (*DMD*, *PDLIM3*, *FKTN*), связанные с ранним появлением ФП. Кроме того, у пациента с предсердной КМП и рецессивной формой ФП выявлен вариант гена *MYL4* (ген легкой цепи миозина-4), ассоциированный с высоким риском инсульта [34]. В ходе исследований GWAS были идентифицированы гены, ассоциированные с ФП, которые участвуют в различных наследственных аритмиях, заболеваниях проводимости и кардиомиопатиях [27]. В частности, выявлены синдромы «перекрытия» ФП с другими фенотипами наследственной аритмии, такими как синдром Бругада, синдромы удлиненного и укороченного интервала QT [21]. Показано, что пациенты с врожденным синдромом удлиненного интервала QT имеют более высокий риск ранней манифестации ФП, чем в общей популяции [4]. У

пациентов с синдромом Бругада частота изолированной ФП колеблется от 11% до 39%, являясь предиктором неблагоприятного прогноза [4].

Оценка генетического риска ФП

Генетическое тестирование полезно для подтверждения диагноза, а также для дифференциальной диагностики и расчета риска рецидива ФП, а также при пренатальной диагностике в семьях с известными генетическими вариантами ФП [1, 12]. При этом должно учитываться наличие у пациента обратимых причин ФП, особенно метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Согласно недавно принятому Консенсусу экспертов [12], клиническое значение и применимость генетического тестирования при ФП, в первую очередь, рассматривается с прогностической позиции, направленное на раннее выявление пациентов из группы высокого риска, что может способствовать снижению сердечно-сосудистых осложнений и смертности при использовании адекватных терапевтических стратегий. Критериями приемлемости для генетического тестирования при подозрении на семейную форму ФП являются [1, 12]: 1) наличие документированных на ЭКГ признаков ФП; 2) клиническая картина ФП как основное клиническое проявление (фенотип) с ранним началом (до 60 лет); 3) выявление семейного анамнеза, по крайней мере одного больного члена семьи первой или второй степени родства. В частности, генетическое тестирование вариантов SCN5A, KCNQ1, MYL4 и усекающих вариантов TTN может быть выполнено у всех пациентов моложе 60 лет с установленным диагнозом семейной ФП на основании изучения истории болезни пациента, семейного анамнеза и характеристики ЭКГ [1, 12].

Необходимо отметить, что в нескольких исследованиях пытались внедрить генетическую информацию в модели прогнозирования ФП *de novo* [6, 8, 17, 18]. В связи с этим в 2013 году была разработана шкала полигенного риска ФП – AF-PRS (atrial fibrillation polygenic risk score) с целью выявления лиц с высоким риском возникновения ФП, ее клинических исходов и прогнозирования терапии контроля ритма [26, 32, 33, 36]. Эта оценка состояла из 12 аллелей риска в девяти локусах, связанных с изолированной ФП. Хотя оценка AF-PRS рассчитывается на основе множества вариантов чтобы выявить популяцию с высоким риском развития ФП, необходимо выполнить ряд предварительных условий [27]. Во-первых, GWAS должен быть достаточно большим, чтобы идентифицировать все распространенные варианты, связанные с ФП. Во-вторых, должна быть достаточная мощность для воспроизведения AF-PRS в наборе данных проверки. Показано, что оценка AF-PRS более четко предсказывает возникновение ФП, чем ассоциация клинических факторов риска [21, 29, 35].

Показано, что в случае добавления оценки AF-PRS к основной модели прогнозирования развития ФП у 20 000 женщин без сердечно-сосудистых заболеваний площадь под кривой прогностической ценности увеличилась до 0,74 [18]. PRS-анализ ФП с 6,6 миллионами вариантов у более чем 50 000 пациентов выявил, что у 6,1% населения в целом риск развития ФП в 3 раза выше [6]. Выявление лиц с 3-кратно повышенным риском развития ФП является потенциально «действующим» и может привести к усилению скрининга и более раннему терапевтическому вмешательству и предотвращению перехода к персистирующей или постоянной формам ФП [7]. Показано, что множественные однонуклеотидные полиморфизмы могут улучшить прогнозирование развития ФП, включая бессимптомную ФП, и ишемического инсульта [18, 26]. Оценка AF-PRS также имеет потенциальную ценность в качестве индикатора антикоагулянтной терапии [15]. Кроме того, AF-PRS была такой же мощной, как АГ при оценке клинических исходов ФП [17, 30, 35]. При этом не было выявлено межгенного взаимодействия относительно предрасположенности к ФП. Ценность AF-PRS также оценивалась в прогнозировании рецидива ФП после лечения. Показано, что наличие любого из двух однонуклеотидных полиморфизмов – rs2200733 и rs10033464 на хромосоме 4q25 было независимым предиктором рецидива ФП у пациентов, перенесших электрическую кардиоверсию [10]. Аналогичным образом, у пациентов с ФП, перенесших КА, наличие любого из тех же двух однонуклеотидных полиморфизмов увеличивало риск раннего рецидива ФП (через ≤ 7 дней) в 2 раза, а позднего рецидива ФП (спустя 3-6 месяцев) – в 4 раза [33].

Кроме того, расчет AF-PRS на основе анализа 127 генетических вариантов, выявил пациентов с 2-кратным увеличением вероятности кардиоэмболического инсульта [34]. В другом исследовании расчет AF-PRS с 32 вариантами у более чем 50 000 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показал 4-кратное увеличение частоты инсульта у пациентов с высоким генетическим риском, по сравнению с относительно «низким риском» по шкале CHA2DS2-VASc – 2,57 [12, 30]. Следует отметить, что модели прогнозирования развития ФП на основе генетической информации пока оцениваются недостаточно убедительными чтобы различать людей с низким и высоким риском ФП из-за тестирования небольшого количества вариантов, плейотропии генов ФП и взаимодействия этих генов с внешними факторами риска.

Терапевтические мишени при ФП

Учитывая многофакторное происхождение ФП, определены различные терапевтические мишени при ФП с учетом их вклада в аритмогенез [19, 26]: укороченный ПД (ионные каналы, вегетативная модуляция) или замедленная проводимость (щелевые контакты, структурное ремоделирование). Патогенез ФП изучен недостаточно, что в некоторой степени затрудняет разработку эффективных методов лечения. Как показано, варианты в генах, кодирующих ионные каналы, сигнальные молекулы, дополнительные субъединицы и щелевые соединения, связанные с ФП, могут привести к развитию ФП разными путями [2, 12, 19, 24]. Необходимо отметить, что медикаментозная блокада быстрого калиевого тока I_{Kr} способствует удлинению ПД и повышению рефрактерности предсердий и, тем самым, предупреждает возникновение ФП [10, 14, 16]. Также показано, что блокаторы кальциевых каналов могут быть эффективными для предотвращения пароксизмов ФП. При этом блокаторы кальциевых каналов Т-типа обладают более выраженным антиаритмическим действием, чем блокаторы натриевых, калиевых и кальциевых каналов L-типа [22, 26].

Калиевые каналы $Kv1.5$ являются еще одной потенциальной мишенью для терапии ФП [25], блокада которых приводит к избирательному удлинению предсердного ПД. Кроме того, ингибирование калиевого канала $Task-1$, представляющего собой предсердно-селективный регулятор длительности ПД, является привлекательной мишенью для антиаритмической терапии при ФП, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью [25]. Таким образом, терапевтические средства, нацеленные на ионные каналы, могут быть полезны в стратегии ранней кардиоверсии. Также восстановление структуры и/или функции коннексинов в предсердиях может быть эффективной стратегией при лечении ФП [11].

Одной из эффективных стратегий лечения семейной ФП является ослабление парасимпатической импульсации. Как известно, левое предсердие, особенно его задняя стенка, имеет более плотную парасимпатическую иннервацию по сравнению с другими областями предсердия [24]. В эксперименте продемонстрировано, что электрическая стимуляция шейного отдела левого блуждающего нерва вызывает укорочение предсердного рефрактерного периода и повышенную уязвимость к ФП, тогда как локальная фармакологическая блокада является защитной [22]. Терапевтические стратегии модификации структурного субстрата ФП предусматривают подавление воспаления и окислительного стресса в предсердиях и, следовательно клеточного фиброза и апоптоза [22]. Выявлено, что основным признаком возрастного усиления фиброза предсердий является активация бета-трансформирующего фактора роста TGF- β [30], а терапия, нацеленная на блокаду TGF- β , приводила к уменьшению фиброза и индуцируемости ФП по сравнению с контрольной группой.

Активные формы кислорода (АФК), образующиеся при окислительном стрессе, имеют множество взаимодействий с рядом известных пусковых механизмов ФП, модуляция которых обладает высоким терапевтическим потенциалом [16]. Показано, что у пациентов с ФП уровень биодоступности оксида азота значительно по сравнению с пациентами без ФП [9]. Кроме того, высокие уровни АФК связаны с усилением передачи сигналов TGF- β и наличием фиброза предсердий, они могут способствовать развитию перегрузки миоцитов кальцием, и тем самым, индуцировать ФП [19, 22]. Таким образом, АФК, вызванные окислительным стрессом, являются убедительной и многоуровневой мишенью терапии ФП.

Генотип-ориентированная терапия ФП

У пациентов с ФП установлена вариабельность ответа на фармакологическую терапию и катетерную абляцию (КА) [16, 26, 33]. Ограниченный успех терапии контроля ритма при ФП частично связан с неполным пониманием патофизиологических механизмов [12, 14, 21]. Признание того, что распространенные генетические варианты повышают предрасположенность к ФП, усиливает вероятность того, что они могут также модулировать ответ на терапию контроля ритма [7, 22, 28]. Так, фармакогенетическое исследование показало, что полиморфизм гена АПФ I/D, связанный с повышенной активностью АПФ и фиброзом миокарда, является значимым предиктором неэффективности антиаритмической терапии (ААТ) у пациентов с ранним началом ФП. У пациентов с генотипом АПФ I/I отмечалось выраженное снижение симптомов на фоне терапии, тогда как у пациентов с генотипом D/D реакция на ААТ была слабой. Кроме того, выявлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs10033464 на хромосоме 4q25 был независимым предиктором успешного контроля ритма у пациентов-носителей предкового аллеля, имеющих четырехкратно повышенные шансы на сохранение синусового ритма. Также показано, что активность флекаинида повышается у пациентов с ФП и генотипом $\beta 1AR$ Arg389Arg, при этом контроль частоты сердечного ритма достигается в более низких дозах данного препарата [23]. В другом исследовании была подтверждена предсказательная ценность полиморфизма ACE I/D в

возникновении раннего рецидива ФП после КА [10, 14]. Установлено, что генотип D/D и увеличение левого предсердия в значительной степени связаны с рецидивом ФП [1, 16]. Cochet H. et al. [9] обнаружили высокую степень активности *re-entry* в зоне фиброза в предсердии у пациентов с персистирующей ФП. Выявлено, что медикаментозная блокада РААС позволяет уменьшить фиброз предсердий и продолжительность ФП.

В целом, исследования, посвященные изучению роли генетического риска AF-PRS для прогнозирования эффективности ААТ при ФП, скудны. Это частично обусловлено растущим значением катетерной аблации ФП и снижением необходимости оценки ответа на ААТ с помощью шкалы риска AF-PRS [29, 34]. В то же время, в связи с ожидаемым ростом потребности в проведении терапии контроля ритма с целью профилактики инсульта, существует огромный потенциал в применении оценки генетического риска ФП для управления ААТ в широкой популяции [1, 12]. Прогнозирование рецидива ФП после КА на основе генетического тестирования может помочь выявить пациентов, которым показаны регулярные клинические и электрокардиографические наблюдения. Так, показано, что у пациентов с впервые возникшей ФП, экспрессия гена *PITX2* была основным фактором рецидива ФП после КА [31]. В то время как клинические и эхокардиографические маркеры не могли предсказать рецидив ФП, любые вариантные аллели были связаны с ранним или поздним рецидивом предсердных аритмий после КА [8, 32, 36]. Syeda F. et al. [31] показали, что варибельная экспрессия *PITX2* не только модулирует предсердный мембранный потенциал покоя, но также предсказывает более высокую эффективность флекаинида в подавлении ФП, чем соталола. Также показано, что вариант rs751141 в гене *EPHX2*, кодирующем сердечные ионные каналы, связан с повышенным риском рецидива ФП после КА [35]. Поскольку оксид азота был вовлечен в модуляцию сердечной активности блуждающего нерва и ремоделирование сердца, показано, что полиморфизм rs1799983 в гене *NOS3* также связан с ранним рецидивом ФП после КА [24]. Эти исследования показали, что гены, участвующие в патогенезе ФП, могут не только предсказывать риск ФП, но и ответ на терапию. Однако ценность скрининга случайных редких вариантов как предикторов рецидива ФП после КА остается под вопросом. Например, редкие варианты в генах сердечных натриевых каналов – *SCN5A* и *SCN1B-4B*, не были значимо связаны с исходом КА [7, 16]. Несмотря на некоторые спорные положения, оценка шкалы риска AF-PRS является многообещающим подходом для прогнозирования эффективности лечения ФП.

Для профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП важно проведение пожизненно эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии. Показано, что генотип-ориентированное дозирование варфарина обеспечивает большего процента времени действия препарата в терапевтическом диапазоне (международное нормализованное отношение от 2 до 3), и у статистически большего числа пациентов достигается стабильная доза варфарина [15]. Таким образом, дозирование варфарина в зависимости от генотипа *CYP2C9* и *VKORC1* может быть полезным у пациентов с диагнозом ФП. Важно отметить, что почти все фармакогенетические исследования, оценивающие эффективность ААТ при ФП, не были воспроизведены, а их эффекты скромны, что усиливает необходимость в проведении рандомизированных клинических испытаний, прежде чем такие подходы будут внедрены в клиническую практику.

Заключение

Учитывая относительно высокую распространенность семейной ФП в популяции, актуальна оценка потенциального риска возникновения ФП среди родственников пациента с изолированной ФП, и при наличии подозрения на генетическую предрасположенность целесообразно проведение генетического тестирования. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, в первую очередь, для проверки клинической полезности информации о семейном анамнезе ФП помимо установленных факторов риска развития ФП. Также представляется важным проведение исследования ассоциации «генотип-фенотип» независимо от частоты аллеля. Как известно, ответ на антиаритмическую терапию и катетерную аблацию ФП частично модулируется общей генетической изменчивостью, поэтому разработка всеобъемлющей шкалы клинического и генетического риска позволит использовать генетические данные для ведения пациентов с ФП. Необходимо отметить, что одним из наиболее сложных аспектов лечения ФП являются гетерогенность генетических, структурных и электрических аномалий, которые приводят к развитию ФП. В настоящее время продолжают интенсивные экспериментальные исследования подходящих терапевтических мишеней для генной терапии ФП и имплементация их результатов в клиническую практику у пациентов с семейной ФП, а также разработка эффективных и безопасных методов интервенционного и генотип-ориентированного медикаментозного лечения ФП. Учитывая широкую распространенность ФП в популяции и связанные с этим огромные

экономические затраты, оптимизация терапевтической эффективности ФП может привести к существенным улучшениям для пациентов и системы здравоохранения.

Литература (references)

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №7. – С. 190-260. [Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu. i dr. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2021. – V.26, N7. – P. 190-260. (in Russian)]
2. Искендеров Б.Г., Рахматуллово Ф.К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии // Терапевтический архив. – 2001. – Т.73, №12. – С. 52-56. [Iskenderov B.G., Rakhmatullovo F.K. *Terapevticheskiy arkhiv*. Therapeutic archive. – 2001. – V.73, N12. – P. 52-56. (in Russian)]
3. Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В. Молекулярно-генетические маркеры фибрилляции предсердий // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т.19, №1. – С. 180-189. [Ponassenko A.V., Sinitskiy M.Yu., Khutornaya M.V. *Bulleten' sibirskoi meditsiny*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2020. – V.19, N1. – P. 180-189. (in Russian)]
4. Сапельников О.В., Куликов А.А., Фаворова О.О. и др. Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.15, №3. – С. 407-415. [Sapel'nikov O.V., Kulikov A.A., Favorova O.O. i dr. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2019. – V.15, N3. – P. 407-415. (in Russian)]
5. Andersen J.H., Andreassen L., Olesen M.S. Atrial fibrillation – a complex polygenetic disease // *European Journal of Human Genetics*. – 2021. – V.29, N7. – P. 1051-1060.
6. Christophersen I.E., Rienstra M., Roselli C. et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation // *Nature Genetics*. – 2017. – V.49, N6. – P. 946-952.
7. Choe W., Kang J., Choi E. et al. A genetic risk score for atrial fibrillation predicts the response to catheter ablation // *Korean Circulation Journal*. – 2019. – V.49, N4. – P. 338-349.
8. Choi S.H., Weng L-C, Roselli C. et al. Association between titin loss-of-function variants and early-onset atrial fibrillation // *Journal of the American Medical Association*. – 2018. – V.320, N22. – P. 2354-2364.
9. Cochet H., Dubois R., Yamashita S. et al. Relationship between fibrosis detected on late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance and re-entrant activity assessed with electrocardiographic imaging in human persistent atrial fibrillation // *Journal of the American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology*. – 2018. – V.4, N1. – P. 17-29.
10. Darbar D. The Role of Pharmacogenetics in atrial fibrillation therapeutics – is personalized therapy in sight? // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2016. – V.67, N1. – P. 9-18.
11. Guo Y.H., Yang Y.Q. Atrial fibrillation: focus on myocardial connexins and gap junctions // *Biology (Basel)*. – 2022. – V.11, N4. – P. 489-503.
12. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. // *European Heart Journal*. – 2021. – V.42, N5. – P. 373-498.
13. Huang X., Li Y., Zhang J. et al. The molecular genetic basis of atrial fibrillation // *Human Genetics*. – 2020. – V.139, N12. – P. 1485-1498.
14. Hucker WJ, Hanley A, Ellinor PT. Improving atrial fibrillation therapy: Is there a gene for that? // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – V.69, N16. – P. 2088-2095.
15. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2017. – V.102, N3. – P. 397-404.
16. Kamil A.A., Lim K.K., Koleva-Kolarova R. et al. Genetic-guided pharmacotherapy for atrial fibrillation: a systematic and critical review of economic evaluations // *Value Health*. – 2022. – V.25, N3. – P. 461-472.
17. Kany S., Al-Taie C., Roselli C. et al. Association of genetic risk and outcomes in patients with atrial fibrillation: interactions with early rhythm control in the EAST-AFNET4 trial // *Cardiovascular Research*. – 2023. – V.119, N9. – P. 1799-1810.
18. Kavousi M., Ellinor P.T. Polygenic risk scores for prediction of atrial fibrillation // *Netherlands Heart Journal*. – 2023. – V.31, N1. – P. 1-2.
19. Kim Y.G., Han K-D., Choi J-I. et al. Non-genetic risk factors for atrial fibrillation are equally important in both young and old age: A nationwide population-based study // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – V.28, N6. – P. 666-676.

20. Lee D., Damrauer S., Levin M. Genetics of atrial fibrillation // *Current Opinion in Cardiology*. – 2023. – V.38, N3. – P. 162-168.
21. Manoharan A, Sambandam R, Ballambattu VB. Genetics of atrial fibrillation – an update of recent findings // *Molecular Biology Reports*. – 2022. – V.49, N8. – P. 8121-8129.
22. Nattel S., Heijman J., Zhou L., Dobrev D. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: a translational perspective // *Circulation Research*. – 2020. – V.127, N1. – P. 51-57.
23. O'Reilly M., Sommerfeld L.C., O'Shea C. Familial atrial fibrillation mutation M1875T-SCN5A increases early sodium current and dampens the effect of flecainide // *Europace*. – 2023. – V.25, N3. – P. 1152-1161.
24. Pfenniger A., Geist G.E., Arora R. Autonomic dysfunction and neurohormonal disorders in atrial fibrillation // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2021. – V.13, N1. – P. 183-190.
25. Ravens U. Atrial-selective K⁺ channel blockers: potential antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation? // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2017. – V.95, N11. – P. 1313-1318.
26. Rienstra M., Siland J.E., Ellinor P.T. Role of genetics in atrial fibrillation management // *Europace*. – 2021. – V.23, N2. – P. 4-8.
27. Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation in 2020. GWAS, genome sequencing, polygenic risk, and beyond // *Circulation Research*. – 2020. – V.127, N1. – P. 21-33.
28. Seibertz F, Rubio T, Springer R, et al. Atrial fibrillation-associated electrical remodelling in human induced pluripotent stem cell-derived atrial cardiomyocytes: a novel pathway for antiarrhythmic therapy development // *Cardiovascular Research*. – 2023. – V.119, N16. – P. 2623-2637.
29. Shoemaker M.B., Shah R.L., Roden D.M., Perez M.V. How will genetics inform the clinical care of atrial fibrillation? // *Circulation Research*. – 2020. – V.127, N1. – P. 111-127.
30. Staerk L., Sherer J.A., Ko D. et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes // *Circulation Research*. – 2017. – V.120, N9. – P. 1501-1517.
31. Syeda F., Holmes A.P., Yu T.Y. et al. PITX2 modulates atrial membrane potential and the antiarrhythmic effects of sodium-channel blockers // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – V.68, N17. – P. 1881-1894.
32. Vad O.B., Paludan-Müller C., Ahlberg G. et al. Loss-of-function variants in cytoskeletal genes are associated with early-onset atrial fibrillation // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – V.9, N2. – P. 372-383.
33. Wang M-F., Xue C., Shi S-Y. et al. Gene polymorphism and recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a comprehensive review // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – V.24, N4. – P. 119-134.
34. Weng L-C., Khurshid S., Gunn S. et al. Clinical and genetic atrial fibrillation risk and discrimination of cardioembolic from non-cardioembolic stroke // *Stroke*. – 2023. – V.54, N7. – P. 1777-1785.
35. Weng L-C., Preis S.R., Hulme O.L. et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation // *Circulation*. – 2018. – V.137, N10. – P. 1027-1038.
36. Wu H, Xu J, Chen S, et al. Association of SCN10A polymorphisms with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population // *Scientific reports*. – 2017. – V.7, N1. – P. 1-11.

Информация об авторе

Искендеров Бахрам Гусейнович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: iskenderovbg@mail.ru

Лохина Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: ltv-13@mail.ru

Можжухина Ирина Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой рентгенологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: mogira1972@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.24

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.9 EDN: EFECSP

МОДИФИКАЦИЯ ТЕСТА С 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ© Пунин Д.А.¹, Жемоедов М.В.², Юданова Т.А.², Пунин А.А.¹, Царёв С.А.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Смоленская областная клиническая больница, Россия, 214018, Смоленск, пр. Гагарина, 27

Цель. Разработка нового показателя, отражающего переносимость физической нагрузки и компенсаторные возможности пациента с ХОБЛ – отношения площади десатурации в первую минуту восстановительного периода к пройденному расстоянию при выполнении теста с 6-минутной ходьбой.

Методика. Проведен тест с 6-минутной ходьбой у 31 пациента с ХОБЛ. Во время проведения исследования определялась площадь десатурации во время 6-минутной ходьбы, а также в первую минуту восстановительного периода, рассчитывалось отношение вышеперечисленных площадей к пройденному расстоянию (DDR и D₁DR соответственно). Был проведен корреляционный анализ между DDR, D₁DR, показателями спирометрии и выраженностью симптомов ХОБЛ. Построены модели регрессии DDR и D₁DR относительно ОФВ₁.

Результаты. Наблюдалась очень высокая корреляционная связь между DDR и D₁DR. Сила корреляционной связи между D₁DR и показателями легочной функции определялась от слабой до средней силы и была сопоставима с силой корреляционной связи между DDR и соответствующими показателями вентиляции легких. Построенные модели регрессии показатели легочной функции позволяли объяснить 33% дисперсии DDR и 30% дисперсии D₁DR, что предполагает наличие прочих, отличных от нарушений легочной вентиляции, факторов, влияющих на снижение толерантности пациентов к физической нагрузке.

Заключение. Показатели DDR и D₁DR отражают толерантность пациентов с ХОБЛ к физической нагрузке и могут быть использованы для оценки компенсаторных возможностей пациентов с ХОБЛ. и. Преимуществом D₁DR относительно DDR является более простая методика определения показателя.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, тест с 6-минутной ходьбой

A 6-MINUTES WALK TEST MODIFICATION FOR PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASEPunin D.A.¹, Zhemoedov M.V.², Yudanov T.A.², Punin A.A.¹, Tsarev S.A.¹¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Smolensk Regional Clinical Hospital, Gagarin Avenue, 214018, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To develop a new indicator reflecting exercise tolerance and compensatory capabilities of a patient with COPD - desaturation area in the first minute of the recovery period to the walked distance ratio in a 6-minute walk test.

Methods. A 6-minute walk test was performed in 31 COPD patients. The area of desaturation during a 6-minute walk period, as well as in the first minute of the recovery period were measured; the ratio of the above areas to the walked distance was calculated (DDR and D₁DR, respectively). A correlation analysis was conducted between DDR, D₁DR, spirometry indicators and the severity of COPD symptoms. Regression models of DDR and D₁DR to FEV₁ were built.

Results. A very high correlation was observed between DDR and D₁DR. The strength of the correlation between D₁DR and pulmonary ventilation parameters was weak to moderate and was comparable to the strength of the correlation between DDR and the corresponding measures of pulmonary ventilation. The regression models built for pulmonary function indicators explained 33% of the variance in DDR and 30% of the variance in D₁DR, which suggests the presence of factors other than pulmonary ventilation impairment that influence the decrease in patients' exercise tolerance.

Conclusions. The DDR and D₁DR indicators reflect COPD patients' exercise tolerance and can be used to assess their compensatory capabilities. The advantage of D₁DR over DDR is a simpler method for measuring the indicator.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD, 6-minute walk test

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, ассоциированное с наличием большого количества сопутствующей патологии, снижающее качество жизни пациентов и приводящее к их инвалидизации и повышению риска смерти, оказывающее экономическую нагрузку на систему здравоохранения [2, 3, 9, 13, 15]. Одним из основных симптомов у пациентов с ХОБЛ, оказывающих значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, является нарушение переносимости физической нагрузки. Тест с 6-минутной ходьбой позволяет провести оценку снижения физических возможностей пациента, при этом он безопасен и прост в выполнении, не требует наличия специального оборудования. Тест с 6-минутной ходьбой может быть использован в качестве индикатора неблагоприятного прогноза и эффективности проводимой терапии [1, 10, 12], входит в состав комплексного теста BODE, позволяющего оценить прогноз течения заболевания [4]. В частности, ранняя десатурация при проведении теста с 6-минутной ходьбой ассоциируется с повышением риска смерти в 3,5 раза у пациентов с ХОБЛ [10], а минимальная клинически значимая разница в пройденном расстоянии у пациентов с хронической бронхолегочной патологией составляет 30 м, при этом она не зависит от конкретного заболевания и от исходных параметров пациента [11]. Тест с 6-минутной ходьбой позволяет зарегистрировать улучшение толерантности к физической нагрузке при проведении реабилитации пациентов с ХОБЛ даже в случае отсутствия динамики показателей легочной функции [5].

Недостатком теста с 6-минутной ходьбой является значительная зависимость результатов исследования от мотивации пациента [7]. Недостаточное усилие приводит к уменьшению пройденного расстояния и к недооценке десатурации крови в ответ на физическую нагрузку. В связи с этим был предложен интегральный параметр, отражающий и пройденное расстояние, и степень десатурации крови, – desaturation-distance ratio (DDR), равный отношению площади десатурации к пройденному расстоянию (6MP) [14]. Исходно DDR был разработан для оценки переносимости физической нагрузки пациентами с идиопатическим легочным фиброзом, в дальнейшем данный показатель был изучен у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями [8].

Для определения DDR необходима запись сатурации крови на протяжении всего тестирования во время ходьбы пациента, что может представлять технические сложности в реальной клинической практике ввиду необходимости наличия специального оборудования, способного делать непрерывную запись показателей. В связи с этим представляет интерес возможность использования площади десатурации в восстановительном периоде после окончания ходьбы для определения DDR.

Цель исследования – разработка нового показателя, отражающего переносимость физической нагрузки и компенсаторные возможности пациента с ХОБЛ – отношения площади десатурации в первую минуту восстановительного периода к пройденному расстоянию при выполнении теста с 6-минутной ходьбой.

Методика

В исследуемую группу вошел 31 пациент с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Характеристика группы пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы (n=31).

Показатель	Значение
Возраст*, лет	65±7,2
Пол, мужчины / женщины	25 / 6
Рост*, см	171±9,4
Масса тела*, кг	81±15,3
Индекс массы тела*, кг/м ²	28±5,4
Стаж курения**, пачка лет	40 [22; 47]
CAT	20 [14; 25]
mMRC	2 [1; 3]

Примечание: * данные представлены как среднее значение и среднее квадратичное отклонение; ** данные представлены как медиана и верхний и нижний квартиль

Всем пациентам был выполнен тест с 6-минутной ходьбой на фоне текущей базисной бронхолитической терапии. Тест с 6-минутной ходьбой проводился после 5 минутного отдыха для стабилизации частоты пульса и сатурации крови. После 5 минутного отдыха в течение 1 минуты проводился мониторинг сатурации крови с интервалом измерений в 2 секунды. Среднее значение из всех зарегистрированных значений сатурации крови принимались как исходные значения показателя.

При проведении тестирования оценивались пройденное расстояние (6MP), проводился мониторинг сатурации крови и пульса во время тестирования и в течение первых двух минут восстановительного периода по окончании физической нагрузки.

Регистрация сатурации крови и пульса проводилась каждые 2 секунды с последующим определением площади десатурации, ограниченной сверху линией в 100% и снизу зарегистрированной сатурацией пациента. Определялась площадь десатурации во время теста с 6 минутной ходьбой и в первую минуту восстановительного периода (рис. 1). В дальнейшем рассчитывалось отношение площади десатурации, определенной во время теста с шестиминутной ходьбой и в первую минуту восстановительного периода, к пройденному расстоянию (DDR и D₁DR соответственно).

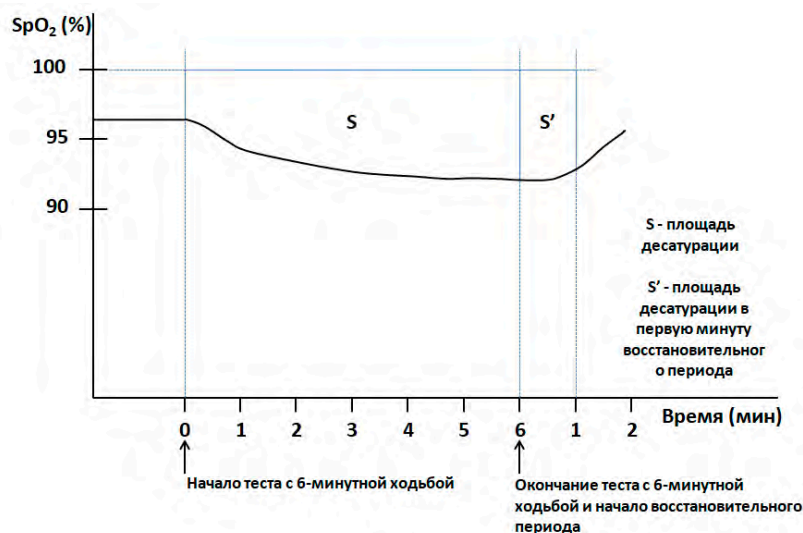


Рис. 1. Определение площади десатурации во время теста с 6-минутной ходьбой (S) и в первую минуту восстановительного периода (S')

Оценка выраженности усталости проводилась с использованием модифицированного вопросника BORG. С целью оценки легочной вентиляции была выполнена спирометрия. Перед проведением исследования базисная терапия не отменялась с целью сохранения одинакового влияния терапии на функциональное состояние пациента при проведении спирометрии и теста с 6-минутной ходьбой.

Результаты представлены в виде среднего значения и среднее квадратичное отклонение для параметров, выраженных в непрерывной шкале с нормальным распределением; медианы с указанием межквартильного интервала для параметров, выраженных в непрерывной шкале с

распределением, отличающимся от нормального и для параметров, выраженных в дискретной шкале. Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты спирометрии представлены в таблице 2. 6МР при проведении теста с 6-минутной ходьбой составило 469 ± 86 м, что составляла 92 ± 21 % от должного расстояния. Выраженность нагрузки по шкале Борга составила 3 [3; 4] балла. Исходные SpO_2 и частота пульса до начала теста с 6-минутной ходьбой составили $96 \pm 2,4$ % и $73 \pm 11,5$ уд/мин соответственно. Минимальная зарегистрированная SpO_2 и максимальная частота пульса во время ходьбы оказались равными $90 \pm 4,9$ % и $103 \pm 14,4$ уд/мин соответственно. Площадь десатурации во время теста с 6-минутной ходьбой была равна 2188 [1333; 3155], в течение первой минуты восстановительного периода – 314 [205; 477], DDR составил $5,29 \pm 3,12$, $D_1DR = 0,85 \pm 0,57$. Наблюдалась очень высокая корреляционная связь между DDR и D_1DR ($r = 0,91$, $p < 0,001$).

Таблица 2. Результаты спирометрии исследуемой группы (n=31)

Показатель	Значение
ЖЕЛ*, л	$3,22 \pm 1,09$
ЖЕЛ*, %31	$84,3 \pm 23,5$
ФЖЕЛ*, л	$3,02 \pm 1,08$
ФЖЕЛ*, %	$82,5 \pm 25,4$
ОФВ ₁ ** , л	1,30 [1,04; 1,81]
ОФВ ₁ * , %	$51,2 \pm 19,5$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ** , %	44,8 [38,7; 52,2]
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ* , %	$49,2 \pm 11,4$

Примечание: * данные представлены как среднее значение и среднеквадратичное отклонение; ** данные представлены как медиана и верхний и нижний квартиль

Корреляционная связь была статистически незначима между DDR, D_1DR и ОФВ₁/ФЖЕЛ. С остальными показателями легочной функции наблюдалась корреляционная связь от слабой до средней силы, при этом сила связи между индексом DDR и показателями легочной функции была сопоставима с силой связи между индексом D_1DR и соответствующими показателями вентиляции легких (табл. 3).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа индексов DDR и D_1DR и показателей спирометрии

Показатели		ЖЕЛ	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ОФВ ₁	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ
		(л)	(%)	(л)	(%)	(л)	(%)	(л)	Л (л)
DDR	r	-0,44*	-0,46*	-0,46*	-0,47*	-0,59**	-0,58*	-0,39**	-0,27*
	p	0,014	0,009	0,008	0,008	0,001	0,001	0,030	0,144
D_1DR	r	-0,41*	-0,45*	-0,44*	-0,46*	-0,59**	-0,55*	-0,39**	-0,26*
	p	0,021	0,010	0,012	0,009	0,001	0,001	0,029	0,156

Примечание: * – использован критерий корреляции Пирсона; ** – использован критерий ранговой корреляции Спирмена

Очень высокая корреляционная связь между DDR и D_1DR , а также сопоставимость силы корреляционной связи между DDR, D_1DR и соответствующими показателями спирометрии предполагает возможность использования площади десатурации в 1 минуту восстановительного периода в качестве альтернативы площади десатурации во время 6-минутной ходьбы. Такая модификация методики проведения тестирования значительно упрощает применение данного показателя в реальной клинической практике.

Стоит отметить, что сила корреляционной связи между величиной DDR показателями легочной функции, полученными в нашем исследовании, были сопоставимы с результатами, полученными зарубежными исследователями [8], то есть данные взаимосвязи воспроизводимы в различных исследованиях. При этом, наличие взаимосвязи между ранней десатурацией при проведении теста

с 6-минутной ходьбой и повышением риска смерти у пациентов с ХОБЛ [10] позволяет предположить возможность использования DDR и D_1DR в качестве маркера повышенного риска смерти пациентов с ХОБЛ, однако это требует дополнительного изучения. Был проведен регрессионный анализ показателей DDR и D_1DR относительно $OФВ_1$: Модель регрессии для DDR: $DDR = 10,0 - 0,09 * OФВ_1$; $F=14,5$, $p = 0,001$; $R^2 = 0,33$ (рис. 2).

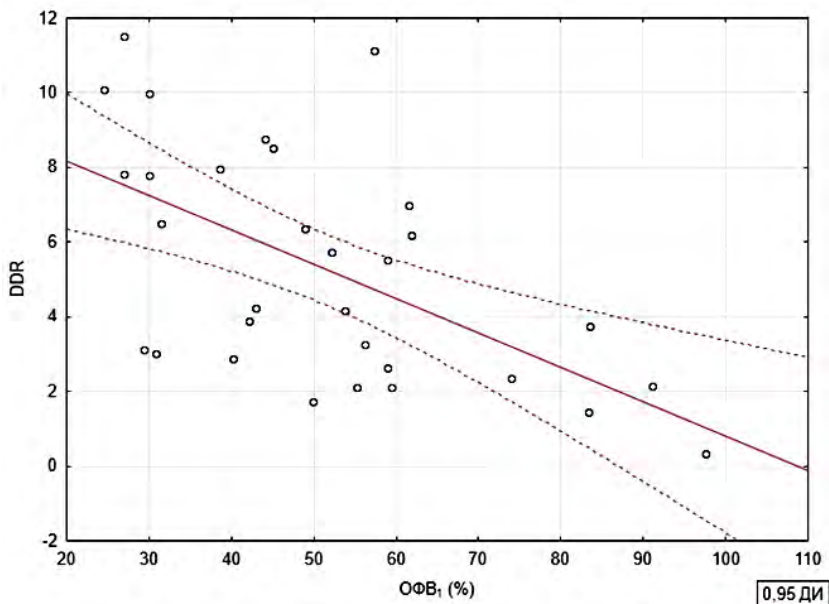


Рис.2. График рассеяния DDR относительно $OФВ_1$ (%)

Модель регрессии для D_1DR : $D_1DR = 1,67 - 0,016 * OФВ_1$; $F=12,6$, $p = 0,001$; $R^2 = 0,30$ (рис. 3).

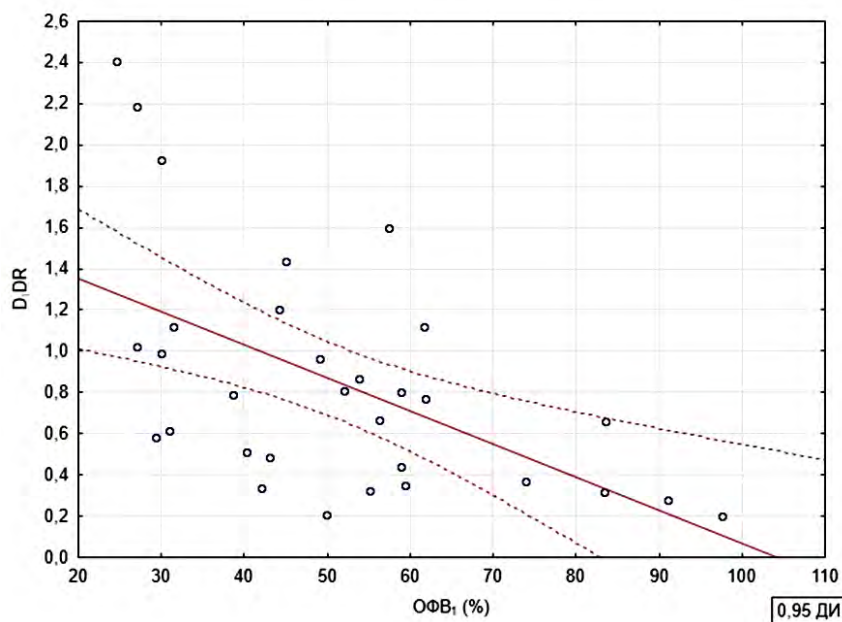


Рис. 3. График рассеяния D_1DR относительно $OФВ_1$ (%)

В предложенных регрессионных моделях показатели легочной функции позволяют объяснить 33% дисперсии DDR и 30% дисперсии D_1DR . Следовательно, на величину DDR и D_1DR оказывают влияние не только параметры спирометрии, но и множество других факторов. В частности, была показана зависимость DDR от величины диффузионной способности легких и выраженности эмфиземы по данным компьютерной томографии [6, 8]. Таким образом, DDR и D_1DR может быть

предложен для использования в качестве самостоятельного интегрального показателя оценки компенсаторных возможностей пациента с ХОБЛ.

При анализе взаимосвязи между выраженностью симптомов и показателями DDR и D₁DR наблюдалась статистически значимая корреляционная связь средней силы между DDR, D₁DR и результатами mMRC теста. Корреляционная связь между DDR, D₁DR и выраженностью нагрузки по шкале Борга была слабой силы, однако она была статистически не значима, что может быть связано с небольшим количеством наблюдений. Наблюдалась очень слабая, статистически незначимая связь между DDR, D₁DR и результатами CAT теста.

Как известно, вопросник mMRC направлен на оценку выраженности одышки, в то время как на результаты CAT теста кроме одышки влияет множество других симптомов, таких как кашель, наличие мокроты, качество сна, наличие усталости и т.д. Наличие корреляционной связи между DDR, D₁DR и результатами mMRC теста указывает на возможность объективизации уровня одышки при применении новых индексов для оценки состояния пациента. Данные корреляционного анализа представлены в табл. 4.

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа индексов DDR и D₁DR и показателей, характеризующих выраженность симптомов заболевания

Показатели		mMRC	CAT	BORG
DDR	r	0,52	0,27	0,33
	p	0,003	0,145	0,073
D ₁ DR	r	0,51	0,24	0,33
	p	0,003	0,197	0,074

Примечание: использован критерий ранговой корреляции Спирмена

На рис. 4 и 5 представлены графики рассеяния результатов mMRC теста относительно индексов DDR и D₁DR.

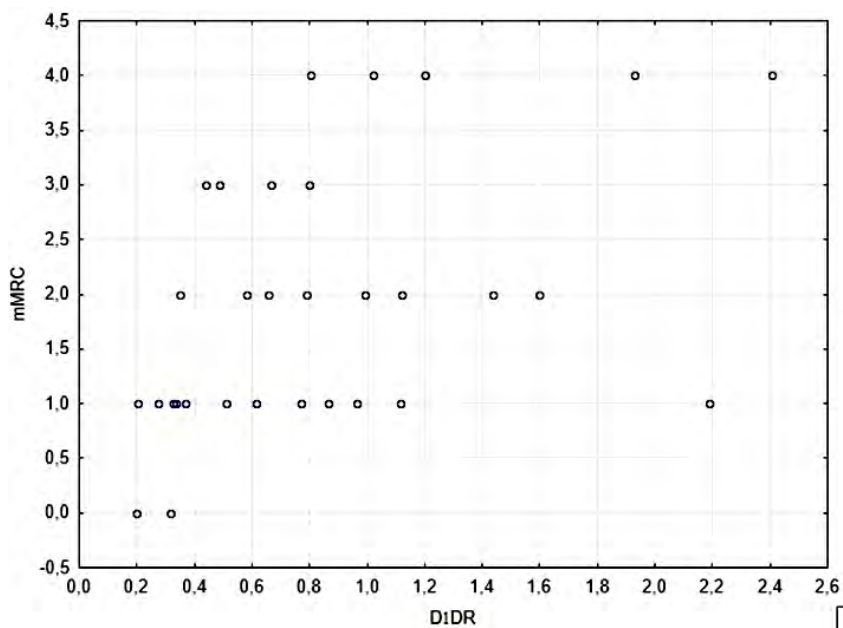


Рис. 4. График рассеяния результатов mMRC теста относительно DDR.

Заключение

Показатели DDR и D₁DR могут быть использованы для определения компенсаторных возможностей пациентов с ХОБЛ и объективизации переносимости физической нагрузки. Преимуществом D₁DR относительно DDR является более простая методика определения показателя, не требующая мониторинга уровня сатурации крови во время ходьбы пациента

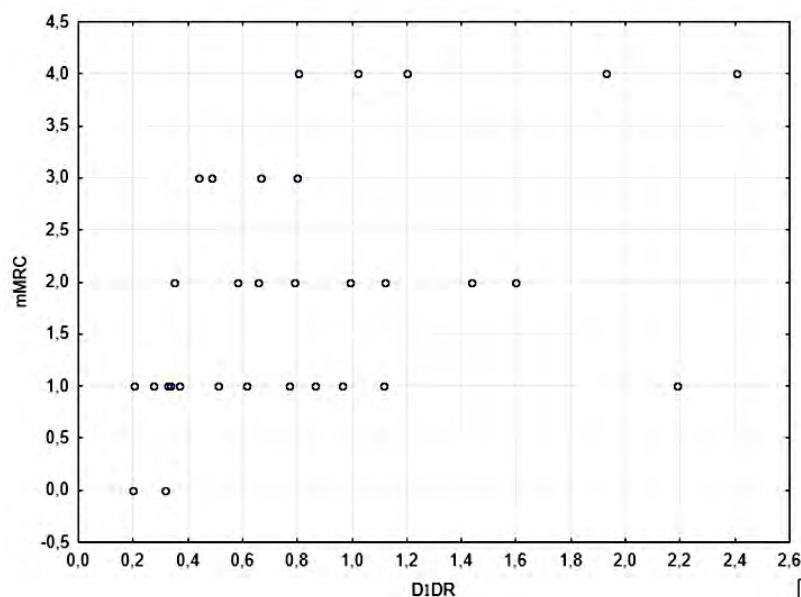


Рис. 5. График рассеяния результатов mMRC теста относительно D₁DR

Литература (references)

1. Агеева К.А., Перегудова Н.Н., Филиппов Е.В., Абросимов В.Н. Комплексная оценка параметров дыхательной системы при проведении 6-минутного шагового теста у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Наука молодых (Eruditio juvenium). – 2020. – Т.8, №2. – С. 189-201. [Ageeva K.A., Peregudova N.N., Filippov E.V., Abrosimov V.N. Nauka molodyh (Eruditio juvenium). Science of the young (Eruditio juvenium). – 2020. – V.8, N2. – P. 189-201. (in Russian)]
2. Денисова Т.П., Морозова Т.Г., Литвинова И.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая патология // Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №2. – С.11-12. [Denisova T.P., Morozova T.G., Litvinova I.A. Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N2. – P. 11-12. (in Russian)]
3. Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К., Смирнова М.И., Анциферова А.А., Лукьянов М.М., Мырзаматова А.О., Моховиков Г.И., Худяков М.Б., Авдеев С.Н. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в российской федерации в 2022 году // Пульмонология. – 2022. – Т.32, №4. – С. 507-516. [Drapkina O.M., Koncevaja A.V., Mukaneeva D.K., Smirnova M.I., Anciferova A.A., Luk'janov M.M., Myrzamatova A.O., Mohovikov G.I., Hudjakov M.B., Avdeev S.N. Pul'monologija. Pulmonology. – 2022. – V.32, N4. – P. 507-516. (in Russian)]
4. Карали Н.А., Ребров А.П. Индекс BODE как предиктор неблагоприятного прогноза при хронической обструктивной болезни легких (по результатам проспективного динамического наблюдения) // Терапевтический Архив. – 2007. – Т.79, №3. – С. 11-14. [Karali N.A., Rebrov A.P. Terapevticheskij Arhiv. Therapeutic Archive. – 2007. – V.79, N3. – P. 11-14. (in Russian)]
5. Эргешова Л.А. Физическая реабилитация больных ХОБЛ // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т.7, № 4. – С. 46-49. [Jergeshova, L. A. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. Bulletin of modern clinical medicine. – 2014. – V.7, N4. – P. 46-49. (in Russian)]
6. Aktan R., Tertemiz K.C., Yiğit S., Özalevli S., Özgen Alpaydın A., Uçan E.S. Usefulness of a new parameter in functional assessment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: desaturation - distance ratio from the six-minute walk test // Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases. – 2023. – V.40, N2. – P. e2023021.
7. Enright P.L. The Six-Minute Walk Test // Respiratory care. – 2003. – V.48, N8. – P. 783-785.
8. Fujimoto Y., Oki Y., Kaneko M., Sakai H., Misu S., Yamaguchi T., Mitani Y., Yasuda H., Ishikawa A. Usefulness of the desaturation-distance ratio from the six-minute walk test for patients with COPD // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2017. – N12. – P. 2669-2675.
9. García-Olmos L., Alberquilla A., Ayala V., García-Sagredo P., Morales L., Carmona M., de Tena-Dávila M.J., Pascual M., Muñoz A., Salvador C.H., Monteagudo J.L. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study // BMC Family Practice. – 2013. – V.14 – P. 11.
10. García-Talavera I., Figueira-Gonçalves J.M., Golpe R., Esteban C., Amado C., Pérez-Méndez L.I., Aramburu A., Conde-Martel A. Early Desaturation During 6-Minute Walk Test is a Predictor of Mortality in COPD // Lung – 2023. – V.201, N2. – P. 217-224.

11. Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T., Puhan M.A., Pepin V., Saey D., McCormack M.C., Carlin B.W., Scirba F.C., Pitta F., Wanger J., MacIntyre N., Kaminsky D.A., Culver B.H., Reville S.M., Hernandez N.A., Andrianopoulos V., Camillo C.A., Mitchell K.E., Lee A.L., Hill C.J., Singh S.J. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease // *The European respiratory journal*. – 2014. – V.44, N6. – P. 1428-1446.
12. Lettieri C.J., Nathan S.D., Browning R.F., Barnett S.D., Ahmad S., Shorr A.F. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis // *Respiratory Medicine* – 2006. – V.100, N10. – P. 1734-1741.
13. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A., Zvarich M., Wise R.A. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee // *Thorax*. – 2007. – V.62, N5. – P. 411-415.
14. Pimenta S.P., Rocha R.B., Baldi B.G., Kawassaki A.M., Kairalla R.A., Carvalho C.R. Desaturation - distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2010. – V.65, N9. – P. 841-846.
15. Putcha N., Drummond M.B., Wise R.A., Hansel N.N. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – V.36, N4. – P. 575-591.

Информация об авторах

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

Жемоедов Максим Васильевич – врач-пульмонолог пульмонологического отделения ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: zhemoedov@gmail.com

Юданова Татьяна Александровна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: yudanovata@gmail.com

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

Царёв Сергей Алексеевич – ординатор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tsarev.se@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.03.2024

Принята к печати 29.03.2024

УДК 616

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.10 EDN: EJXKKO

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ
КАК ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19**© Чудаева О.В.¹, Лагутина Н.М.¹, Черноусова Е.М.¹, Жукова Н.А.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Поликлиника №2, Россия, 214020, Смоленск, проспект Строителей, 15*Резюме*

Цель. Проанализировать историю болезни пациента, перенесшего новую коронавирусную инфекцию COVID-19, на фоне которой развилась рецидивирующая форма тромбоза легочной артерии, вследствие чего сначала была проведена тромбэндартерэктомия из системы легочных артерий, а затем – транслюминальная баллонная ангиопластика легочной артерии.

Методика. Анализ медицинской документации, данных анамнеза, жалоб, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Результаты. Представлен клинический случай пациента, перенесшего новую коронавирусную инфекцию COVID-19, на фоне которой развилась рецидивирующая форма тромбоза легочной артерии. В последствии была выполнена тромбэндартерэктомия из системы легочных артерий, а затем – транслюминальная баллонная ангиопластика легочной артерии в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии (ФГБУ НМИЦ ССХ) им. А.Н.Бакулева.

Данный пациент перенес новую коронавирусную инфекцию в конце декабря 2021 года. Обратился с жалобами на одышку и повышенную температуру тела в Ярцевскую ЦРБ. Была идентифицирована новая коронавирусная инфекция, в связи с чем пациент с 17.11.21 по 28.12.21 находился в инфекционном отделении клинической больницы №1 г. Смоленска. Течение данного заболевания осложнилось двусторонней деструктивной пневмонией. Так как состояние было со слабоположительной динамикой, мазок на COVID-19 от 24.12.21 отрицательный, пациент по согласованию госпитализирован в торакальное отделение СОКБ г. Смоленск. Спустя месяц госпитализации пациент отметил ухудшение состояния, когда проснулся утром и стал ощущать в покое чувство нехватки воздуха, выраженную одышку и слабость. По результатам обследования выявлены КТ-признаки двусторонней массивной ТЭЛА, инфаркт пневмонии с полостями деструкции, УЗИ признаки тромбоза вен нижних конечностей. Учитывая наличие тромбоза вен нижних конечностей была выполнена имплантация в инфраренальную позицию кава-фильтра. Проведена телемедицинская консультация, по завершению которой установлен диагноз: двусторонняя массивная тромбоза легочной артерии и рекомендована госпитализация в НМИЦ ССХ им. Бакулева, где была выполнена операция: тромбэндартерэктомия из системы легочных артерий. В послеоперационный период развилась рецидивирующая форма ТЭЛА, в связи с этим была проведена транслюминальная баллонная ангиопластика легочной артерии слева. В настоящее время пациент находится в удовлетворительном состоянии и продолжает наблюдаться амбулаторно у своего лечащего врача.

Заключение. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 спровоцировала у пациента развитие рецидивирующей формы тромбоза легочной артерии. На основании результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, а также с учетом жалоб и клинического течения заболевания была проведена тромбэндартерэктомия из системы легочных артерий. В связи с развитием рецидивирующей тромбоза легочной артерии была назначена транслюминальная баллонная ангиопластика. По окончании операции состояние пациента улучшилось, осложнений оперативного вмешательства не наблюдается.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, тромбоза легочной артерии, ТЭЛА, тромбэндартерэктомия, транслюминальная баллонная ангиопластика

CLINICAL CASE OF PULMONARY EMBOLISM AS A COMPLICATION OF COVID-19

Chudaeva O.V.¹, Lagutina N.M.¹, Chernousova E.M.¹, Zhukova N.A.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²“Out-patients Department N2”, 15, Stroiteley prospect, 214031, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To analyze the medical history of a patient who underwent a new coronavirus infection COVID-19, against which a recurrent form of pulmonary embolism developed, as a result of which a thrombendarterectomy from the pulmonary artery system was performed first, and then a transluminal balloon angioplasty of the pulmonary artery.

Methods. Analysis of medical records, medical history, complaints, laboratory and instrumental research methods.

Results. A clinical case of a patient who suffered from a new coronavirus infection COVID-19, against which a recurrent form of pulmonary embolism developed, is presented. Subsequently, a thrombendarterectomy was performed from the pulmonary artery system, and then a transluminal balloon angioplasty of the pulmonary arterioles was performed by the National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery (FSBI NMIC SSH) named after A.N. Bakulev.

This patient suffered a new coronavirus infection at the end of December 2021. He complained of shortness of breath and elevated body temperature to the Yartsevskaya CRH, where he was hospitalized in KB No. 1 with a positive smear for Covid-19. During hospitalization, bilateral destructive pneumonia was detected. Due to the presence of weakly positive dynamics of the condition, as well as a negative smear on Covid-19, the patient was hospitalized in the thoracic department of the Smolensk Regional Medical Center in connection with bilateral destructive pneumonia. After a month of hospitalization, the patient noted a deterioration in his condition when he woke up in the morning and began to feel at rest a feeling of lack of air, pronounced shortness of breath and weakness. The results of the examination revealed CT signs of bilateral massive pulmonary embolism, pneumonia infarction with destruction cavities; ultrasound signs of thrombosis of the superficial femoral vein on the left. Taking into account the ultrasound result, implantation into the infrarenal position of the cava filter was performed. Based on the results of the examination and the course of the disease, surgical treatment for massive PE was recommended. The patient was hospitalized at the Bakulev Federal State Medical University, where the operation was performed: thrombendarterectomy from the pulmonary artery system, the postoperative period was complicated by heart and respiratory failure. Due to the development of recurrent pulmonary embolism. Transluminal balloon angioplasty of the pulmonary artery on the left was performed. Currently, the patient is in a satisfactory condition and continues to be monitored on an outpatient basis by his attending physician.

Conclusion. The new coronavirus infection COVID-19 provoked the patient to develop a recurrent form of pulmonary embolism. Based on the results of laboratory and instrumental examination methods, as well as taking into account complaints and the clinical course of the disease, a thrombendarterectomy from the pulmonary artery system was performed. Due to the development of recurrent pulmonary embolism, transluminal balloon angioplasty was prescribed. After the operation, the patient's condition improved, and there were no complications of surgery.

Keywords: new coronavirus infection, pulmonary embolism, PE, thrombendarterectomy, transluminal balloon angioplasty

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – острая окклюзия тромбом или эмболом ствола, одной или нескольких ветвей легочной артерии. В структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний она занимает третье место после инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. В экономически развитых странах 0,1% населения ежегодно погибает от ТЭЛА. По мере изучения влияния SARS-CoV-2 на организм было выявлено, что вирус проникает в клетки и прикрепляется к белку ACE2. Данный белок имеется в эндотелии сосудов, в легких, сердце и других органах.

Так как данные клетки участвуют в контроле тромбообразования, можно предположить, что в случае повреждения эндотелия вирусом SARS-CoV-2 нарушается регуляция системы свертываемости крови, вследствие чего происходит образование тромбов. Хотя точная частота развития венозного тромбоза при COVID-19 в настоящее время неизвестна, можно утверждать, что риск указанной патологии повышен. По данным литературы, риск развития при COVID-19-ассоциированной пневмонии венозного тромбоза составляет от 1% – у лиц, госпитализированных

в общие отделения, до 31% – у пациентов отделений интенсивной терапии, при этом частота тромбоза легочной артерии составляет 13%, а в отделениях интенсивной терапии – до 19%.

Цель работы – проанализировать историю болезни пациента, перенесшего новую коронавирусную инфекцию COVID-19, на фоне которой развилась рецидивирующая форма тромбоэмболии легочной артерии, вследствие чего сначала была проведена тромбэндартерэктомия из системы легочных артерий, а затем – транслюминальная баллонная ангиопластика легочной артерии.

Методика

Медицинская документация: эпикриз выписной оперированного больного, эпикриз выписной неоперированного больного ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», выписка из амбулаторной карты; данные объективного исследования; данные лабораторных методов исследования: общий анализ крови, коагулограмма; данные инструментальных методов исследования: компьютерная томография (КТ), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ), мультиспектральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, дуплексное сканирование вен нижних конечностей, рентгенологическое исследование.

Описание клинического случая

Пациент С. 1982 года рождения считает себя больным с начала ноября, когда появилась температура, одышка, обратился в Ярцевскую ЦРБ. Была идентифицирована новая коронавирусная инфекция, в связи с чем пациент с 17.11.21 по 28.12.21 находился в инфекционном отделении клинической больницы №1 г. Смоленска. Течение данного заболевания осложнилось двусторонней деструктивной пневмонией. Так как состояние было со слабopоложительной динамикой, мазок на COVID-19 от 24.12.21 отрицательный, пациент по согласованию госпитализирован в торакальное отделение СОКБ г. Смоленск. За время госпитализации отмечалась небольшая положительная динамика. Осмотрен клиническим фармакологом, терапевтом, кардиологом, реаниматологом. Ухудшение с 06.01.22, когда проснулся утром и стал ощущать в покое чувство нехватки воздуха, выраженную одышку, слабость. По результатам обследования выявлены КТ-признаки двусторонней массивной ТЭЛА, инфаркт пневмонии с полостями деструкции; УЗИ признаки тромбоза вен нижних конечностей, выставлен диагноз: двусторонняя массивная тромбоэмболия легочных артерий. Из-за ухудшения состояния пациент был переведен в отделение анестезиологии и реанимации. Было назначено внутривенное введение гепарина под контролем АЧТВ, антибиотикотерапия и терапия ГКС (дексаметазон). 10.01.22 с учетом состояния пациента, решением врачебного консилиума (клиническим фармакологом, кардиологом, реаниматологом) лечение пациента продолжена в условиях отделения кардиологии ОИМ и ОКС. Учитывая наличие тромбоза вен нижних конечностей 21.01.2022 г. выполнена имплантация в инфраренальную позицию кава-фильтра. Проведена телемедицинская консультация, по завершению которой было рекомендовано оперативное лечение по поводу массивной ТЭЛА в НМИЦ ССХ им. Бакулева, куда пациент был доставлен в условиях реанимобиля в сопровождении реаниматолога на кресле-каталке в тяжелом состоянии. При поступлении проведен осмотр и ряд исследований для определения дальнейшей тактики лечения пациента.

ОАК: лейкоциты – $13,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $2,82 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 85 г/л, тромбоциты – $254 \times 10^9/\text{л}$. Коагулограмма: АЧТВ – 33,8 сек, МНО – 2,15.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 92 в мин. Вертикальная ЭОС. Повышение электрической активности левого желудочка. ЭХО-КГ: Дилатация правых камер сердца. Умеренная легочная гипертензия (СДЛА 48 мм рт.ст.). Парадоксальное движение МЖП. D-образный левый желудочек. Умеренная трикуспидальная регургитация (I-II). Глобальная систолическая функция левого желудочка сохранена. ФВ 70%. Уплотнение стенок аорты. Небольшая митральная (0-I) и легочная регургитация. Нарушение диастолической функции левого желудочка по 1 типу.

МСКТ ОГК: Двусторонняя массивная тромбоэмболия главных, долевых и сегментарных ветвей легочной артерии. Участки инфаркт-пневмонии с обеих сторон с полостями деструкции. Двусторонний гидроторакс (малый).

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: в просвете поверхностной бедренной вены левой нижней конечности визуализируются гиперэхогенные тромботические массы, занимающие

80-90% просвета сосуда, в просвете малоберцовой вены правой нижней конечности в верхней и средней трети визуализируются гиперэхогенные тромботические массы, полностью окклюзирующие просвет.

Была проведена операция: тромбэндартерэктомия из системы легочных артерий, в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармакоолодовой кардиopleгии, на остановленном сердце, из срединной стернотомии. В послеоперационный период прослеживалась положительная динамика, однако на 7 сутки состояние ухудшилось. Выполнен контроль инструментально-лабораторных показателей.

ОАК: лейкоциты – $12,2 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $2,53 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 75 г/л, тромбоциты – $426 \times 10^9/\text{л}$ Коагулограмма: АЧТВ – 36,1 сек, МНО – 1,48, фибриноген – 10,19, D-димеры – 2797 мкг/л

Рентгенологическое исследование: слева определяется треугольная тень, широким основанием обращенная к плевре негетогенная с ровными контурами, в нижней доле справа линейные участки уплотнения легочной ткани, жидкость в левой плевральной полости.

МСКТ: состояние после тромбэндартерэктомии из ЛА, КТ-картина ТЭЛА (справа – по сегментарным ветвям нижней доли; слева – окклюзия/тромбоз нижнедолевой артерии), изменения в легких, более выражено слева (воспалительные/поствоспалительные), с наличием полостей по нижним долям и слева в верхней доле (вероятно, дренирующие абсцессы), пневмония слева (септическая), более выражена в нижней доле.

Поставлен диагноз: Рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, асептический инфаркт-пневмония слева в нижней доле тромбоэмболического характера.

Рекомендовано продолжать интенсивную комплексную консервативную терапию для стабилизации состояния пациента, включающую: спиронолактон 50 мг 2 раза в сутки, фуросемид 60 мг 2 раза в сутки, дексаметазон 4 мг 2 раза в сутки, калий магний аспарагинат в/в капельно 3 раза в сутки, варфарин 3,75 мг 1 раз в сутки, гепарин по 2750 Ед 6 раз в сутки.

Принимая во внимание выраженную степень тяжести пациента и высокий риск послеоперационных осложнений возможных в результате проведения повторной тромбэндартерэктомии, было принято решение выполнить эндоваскулярную селективную ангиопульмонографию с последующим осуществлением транслюминальной баллонной ангиопластики легочной артерии.

После проведения консервативной и оперативной терапии был произведен контроль лабораторных и инструментальных показателей.

ОАК: лейкоциты – $12,19 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $3,675 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 100 г/л, тромбоциты – $358,2 \times 10^9/\text{л}$. Коагулограмма: АЧТВ – 60,7 сек, МНО – 1,11, фибриноген – 6,71, D-димеры – 5774 нг/мл

ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 120 в мин. Вертикальная ЭОС. Повышение электрической активности левого желудочка. Признаки гипертрофии правого желудочка. ЭхоКГ: Жидкости в полости перикарда и плевральных полостях нет. ЛЖ: КДР – 4,8 см. ФВ – 56%

Ультразвуковая диагностика венозной патологии нижних конечностей: при УЗДС вен нижних конечностей справа – глубокие и поверхностные вены проходимы, сжимаемы во всех сегментах с двух сторон, слева – УЗ признаки восходящего, облитерирующего тромбоза V. parva, подколенной вены и поверхностной бедренной вены до уровня средней трети.

Диагноз при выписке: Основной диагноз: Рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии. Асептический инфаркт-пневмония слева в нижней доли, тромбоэмболического характера. Состояние после тромбэндартерэктомии из системы легочных артерий. Состояние после транслюминальной баллонной ангиопластики легочной артерии слева; попытка реканализации легочной артерии слева.

Осложнения: Дыхательная недостаточность 1 степени. Синусовая тахикардия. Недостаточность кровообращения 2А, функциональный класс NYHA 2.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, с рекомендацией продолжить комплексную консервативную терапию и динамический контроль клинично-инструментально-лабораторных показателей амбулаторно по месту жительства. Даны следующие рекомендации при выписке: ивабрадин 5 мг 1 раз в сутки, спиронолактон 50 мг 1 раз в сутки, варфарин 5 мг 1 раз в сутки, клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки.

При посещении кардиолога по месту жительства у пациента сохранились жалобы на слабость, сердцебиение и смешанную одышку при умеренной физической нагрузке.

Было проведено плановое обследование: ОАК: эритроциты $5,54 \times 10^{12}/л$; гемоглобин 131 г/л; лейкоциты $7,8 \times 10^9/л$. Коагулограмма: ПТВ 32,2 с, протромбиновый индекс 24%, МНО 2,66.

ЭКГ: синусовая тахикардия 104 в мин. Электрическая ось сердца не отклонена. Снижение восстановительных процессов в области нижней стенки левого желудочка. ЭхоКГ: камеры сердца не расширены, сократимость миокарда левого желудочка снижена за счет гипокинезии межжелудочковой перегородки, ФВ 50%, нарушение диастолической функции по 1 типу, клапанный аппарат сердца визуально не изменен, недостаточность трикуспидального клапана I степени.

В настоящее время пациенту установлен диагноз: состояние после ТЭЛА, асептический инфаркт пневмония слева в нижней доле тромбоэмболического характера, состояние после операции тромбэндартерэктомии из системы легочных артерий, состояние после транслюминальной баллонной ангиопластики легочной артерии. Назначена следующая терапия: ивабрадин 5 мг 1 раз в сутки, спиронолактон 50 мг 1 раз в сутки, варфарин 5 мг 1 раз в сутки. Пациент находится в удовлетворительном состоянии под диспансерным наблюдением кардиолога, регулярно принимает препараты, выполняет ежедневный самоконтроль артериального давления, ведет активный образ жизни.

Обсуждение клинического случая

В настоящее время новая коронавирусная инфекция является значимым фактором в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Осложнения Covid-19 характеризуются негативным влиянием на весь организм, не зависят от тяжести перенесенной инфекции, могут значительно ограничить повседневную и профессиональную жизнь человека, а также стать причиной смерти. Одним из таких грозных осложнений является ТЭЛА. Несмотря на проводимую консервативную терапию для его профилактики, у части пациентов наблюдается развитие данного заболевания, в лечении которого оперативное вмешательство является основным для спасения жизни.

На примере нашего пациента мы видим, что терапия гепарином не дала положительной динамики из-за чего врачебным консилиумом было принято решение провести оперативное лечение. Поставлен диагноз: двусторонняя массивная тромбоэмболия легочных артерий и выбрана тактика лечения: тромбэндартерэктомия из системы легочных артерий. Операция завершилась успешно и без осложнений, однако на 7 сутки при рентгенологическом исследовании обнаружился рецидив ТЭЛА. Из чего можно сделать вывод, что нарушения носили более системный и грубый характер, что требовало также комплексного подхода, то есть сочетания хирургического и консервативного метода лечения. Была проведена операция: эндоваскулярная селективная ангиопульмонография с последующим осуществлением транслюминальной баллонной ангиопластики легочной артерии. Данное вмешательство было направлено на спасение жизни пациента, но оно не устраняло первопричину развития тромбоэмболии легочной артерии. Требовалась консервативная терапия, которая нормализовала бы работу свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Стоит обратить внимание, что у пациента был установлен тромбоз вен нижних конечностей, вследствие этого приняли решение поставить кава-фильтр, чтобы предотвратить дальнейшее распространение тромбов по организму. Однако это не решало проблему радикально, а только на время. После операции продолжили назначение антикоагулянтов прямого и непрямого действия, которые как раз-таки ликвидировали тромбы в венах нижних конечностях и, следовательно, устранили источник тромбоэмболии легочной артерии.

Пациент в настоящее время находится в удовлетворительном состоянии и продолжает принимать варфарин, который предотвращает образование тромбов. Несмотря на успешное выполнение операции и проведения консервативного лечения благоприятный исход также зависит и от самих пациентов. Они должны соблюдать диету, режим приема препаратов, проводить профилактику инфекционных заболеваний, повышать толерантность к физической нагрузке, в плановом порядке проходить обследования и наблюдаться у кардиолога по месту жительства. Помимо этого таким пациентам, необходима психологическая, физическая и социальная реабилитация. Понимание механизмов развития ТЭЛА, применение соответствующих мер для их предотвращения, а также грамотно назначенное лечение имеют решающее значение для снижения смертности и улучшения прогноза этого заболевания у пациентов, перенесших Covid-19.

Литература (references)

1. Болотоков Х.Л., Гаврилов Е.К., Садовой С.В., Хубулава Г.Г. Диагностика и хирургическое лечение эмболоопасных тромбозов системы нижней полой вены и их эмболических последствий // Флебология. – 2019. – Т.13, №4. – С. 335-344. [Bolotokov H.L., Gavrilov E.K., Sadovoj S.V., Hubulava G.G. *Flebologija. Phlebology*. – 2019. – V.13, N4. – P. 335-344. (in Russian)]
2. Диденко Н.С., Дулуб И.П., Кабак С.Л., Каленчиц Т.И., Хаустович А.Ю. Осложнения COVID-19-ассоциированной пневмонии: тромбоз ветвей легочных артерий (клинический случай) // Пульмонология. – 2021. – Т.31, №4. – С. 211-232. [Didenko N.S., Dulub I.P., Kabak S.L., Kalenich T.I., Haustovich A.Ju. *Pul'monologija. Pulmonology*. – 2021. – V.31, N4. – P. 211-232. (in Russian)]
3. Дупляков Д.В., Муллова И.С., Павлова Т.В., Подлипаева А.А., Ушакова Е.В. Новые биологические маркёры диагностики и прогнозирования риска смерти у пациентов с тромбозом лёгочной артерии // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, №4. – С. 39-45. [Dupljakov D.V., Mullova I.S., Pavlova T.V., Podlipaeva A.A., Ushakova E.V. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. Russian cardiology journal*. – 2020. – V.25, N4. – P. 39-45. (in Russian)]
4. Захарчук Н.В., Крукович А.А., Мокшина М.В., Примак Н.В. Тромбоз лёгочной артерии: вопросы диагностики и прогноза // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – №4. – С. 31-37. [Zaharchuk N.V., Krukovich A.A., Mokshina M.V., Primak N.V. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal. Pacific medical journal*. – 2017. – N4. – P. 31-37. (in Russian)]
5. Капранов С.А., Прокубовский В.И., Савельев В.С., Яблоков В.Г. Эндovasкулярная катетерная тромбэктомия из нижней полой вены // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. – 2000. – Т.6, №1. – С. 61-71. [Kapranov S.A., Prokubovskij V.I., Savel'ev V.S., Jablovkov V.G. *Angiologija i sosudistaja hirurgija. Zhurnal imeni akademika A.V. Pokrovskogo. Angiology and vascular surgery. Journal named after academician Pokrovsky*. – 2000. – V.6, N1. – P. 61-71. (in Russian)]
6. Кокова Л.С. Тромбоз лёгочной артерии. Классическая диагностика, новейшие методы профилактики и лечения. Руководство для врачей. – Москва.: РАН, 2022. – 378 с. [(in Russian)]
7. Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Тромбоз лёгочной артерии // Учебное пособие. – 2023. – № 4. – С. 6-10. [Kokova L.S. *Rukovodstvo dlja vrachej. Guide for doctors*. – Moscow.: RAS, 2022. – 378 p. (in Russian)]
8. Мельник М.В., Санодзе И.Д., Сиротина И.Л., Шилов А.М. Тромбоз ветвей лёгочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение // Российский медицинский журнал. – 2003. – №9. – С. 14-26. [Mel'nik M.V., Sanodze I.D., Sirotina I.L., Shilov A.M. *Rossijskij medicinskij zhurnal. Russian medical journal*. – 2003. – N9. – P. 14-26. (in Russian)]
9. Митьков В.В., Рыбакова М.К., Худорожкова Е.Д. Эхокардиография в диагностике сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенёсших COVID-19, и алгоритм эхокардиографического исследования у данной категории больных // Медицинский алфавит. – 2021. – Т.17, №2. – С. 20-31. [Mit'kov V.V., Rybakova M.K., Hudorozhkova E.D. *Medicinskij alfavit. Medical alphabet*. – 2021. – V.17, N2. – P. 20-31. (in Russian)]
10. Панченко Т.В. Диагностика и лечение тромбоза лёгочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – №1. – С. 44-77. [Panchenko T.V. *Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. Eurasian cardiology journal*. – 2021. – N1. – P. 44-77. (in Russian)]
11. Хубутия М.Ш. Ультразвуковое исследование сосудов в оценке отдалённых результатов имплантации кава-фильтра // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – №2. – С. 38-49. [Hubutija M.Sh. *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. Ultrasound and functional diagnostics*. – 2010. – N2. – P. 38-49. (in Russian)]
12. Dellas C., Lobo JL., Rivas A. et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT // International Journal of Cardiology. – 2018. – N265. – P. 223-228.
13. Hulle T., Cheung WY., Kooij S. et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism: a prospective, multicentre, cohort study // The Lancet. – 2017. – N390. – P. 289-297.
14. Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology; ESC Scientific Document Group // European Heart Journal. – 2020. – V.4, N41. – P. 543-603.
15. Rodger M.A., Maser E., Stiell I. et al. The inter observer reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism // Thrombosis Research. – 2005. – N116. – P. 101-107.
16. Singh G., Alshareef S., Meka M. Deep Vein Thrombosis Secondary to Extrinsic Compression: A Case Report // Cureus Journal of Medical Science. – 2020. – V.10, N12. – P. 56-63.

17. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses // The New England Journal of Medicine. – 2005. – V.17, N352. – P. 1791-1798.
18. Talay F., Ocak T., Alcelik A. et al. A New Diagnostic Marker For Acute Pulmonary Embolism In Emergency Department: Mean Platelet Volume // African Health Sciences. – 2014. – V.1, N14. – P. 94-98.

Информация об авторах

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

Лагутина Надежда Михайловна – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nadeschda.lagutina@yandex.ru

Черноусова Елизавета Максимовна – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: chernousovasm@mail.ru

Жукова Наталья Алексеевна – врач-кардиолог высшей категории ОГБУЗ поликлиника №2. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616.24-001+616.24-002

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.11 EDN: ENWMOP

ВЕЙП-АССОЦИИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ. РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ© Пунин А.А.¹, Пикалова О.С.², Орехова А.О.¹, Хуторова Е.А.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Клиническая больница №1, Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40*Резюме*

Цель. Разбор клинического случая вейп ассоциированного поражения легких у девушки 23-х лет для демонстрации клинических проявлений заболевания, диагностического алгоритма обследования и соответствия полученных результатов диагностическим критериям EVALI синдрома (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury или повреждение легких, связанное с использованием электронных сигарет или вейпинга).

Методика. Анализ клинического течения вейп ассоциированного поражения легких по данным анамнеза, общеклинического обследования пациентки, результатам лабораторных, рентгенологических и инструментальных методов исследования.

Результаты. В демонстрируемом описании представлен клинический случай поражения легких на фоне курения вейпов у девушки 23 лет. Диагноз EVALI синдрома выставлен на основании полного соответствия клинических проявлений заболевания, а также на основании соответствия параклинических и рентгенологических данных диагностическим критериям вейп ассоциированного поражения легких, предложенных Центром по контролю и профилактике заболеваний федерального агентства министерства здравоохранения США для использования в общеврачебной практике: использование электронных сигарет в течение 90 дней, затемнение в легких при рентгенологических методах оценки органов грудной клетки, исключение легочной инфекции, включая полимеразную цепную реакцию на вирусы, анализы мочи на антигены легионеллы и пневмококка, культуральные посевы крови и мокроты, отсутствие вероятного альтернативного диагноза, включая сердечно-сосудистые заболевания и онкологическую патологию.

Заключение. Данный клинический случай вейп ассоциированного поражения легких является ярким примером негативного влияния вейпинга на здоровье человека.

Ключевые слова: болезнь вейперов, EVALI синдром, поражение легких вейпами

VAPE-ASSOCIATED LUNG DISEASE. CLINICAL CASE ANALYSISPunin A.A.¹, Pikalova O.S.², Orekhova A.O.¹, Khutorova E.A.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Clinical Hospital N1, 40, Frunze, St., 214006, Smolensk, Russia*Abstract*

Objectives. To analyze a clinical case of vape associated lung injury in a 23-year-old girl to demonstrate clinical manifestations of the disease, diagnostic algorithm of examination and compliance of the obtained results with the diagnostic criteria of EVALI syndrome (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury or lung damage associated with the use of electronic cigarettes or vaping).

Methods. Analysis of the clinical course of vape-associated lung injury according to the data of anamnesis, general clinical examination of the patient, results of laboratory, radiological and instrumental methods of investigation.

Results. The demonstrated description presents a clinical case of lung lesions on the background of vape smoking in a 23-year-old girl. The diagnosis of EVALI syndrome was made on the basis of full compliance of clinical manifestations, paraclinical and radiologic findings with the diagnostic criteria for vape-associated lung disease proposed by the Center for Disease Control and Prevention, a federal agency of the U.S. Department of Health for use in general medical practice: use of e-cigarettes for 90 days; pulmonary shading on chest radiologic evaluation; exclusion of pulmonary infection, including by active anti-tobacco campaign has significantly influenced public attitudes towards tobacco smoking.

Conclusion: This clinical case of vape-associated lung damage is a clear example of the negative impact of vaping on human health.

Keywords: vape disease, EVALI syndrome, lung damage by vaping

Введение

Активная антитабачная кампания существенно повлияла на отношение населения к курению табака. В ряде стран мира введен полный запрет на курение в общественных местах, появились антитабачные кампании на телевидении и в печатных средствах массовой информации, на упаковках сигарет стали размещать информацию о вреде курения для здоровья, повсеместно запрещена реклама табака, введен запрет на продажу табачных изделий лицам моложе 18 лет, повышены акцизные сборы на табачную продукцию - это далеко не полный перечень мер, который побудил население пересмотреть свое отношение к курению табака, и как следствие, негативно повлиял на табачный бизнес. Крупные международные корпорации, производители сигарет, вынуждены были искать возможные пути для сохранения прибыли, результатом чего стала широкая популяризация альтернативных методов доставки никотина в легкие под ширмой их безопасности, комфорта и удобства применения. Наибольшего успеха они добились в продвижении различных вариаций электронных сигарет. Первые разработки прототипов электронных испарителей появились еще в начале XX века, когда американский учёный Джозеф Робинсон запатентовал устройство для вдыхания лекарственных средств или для иного индивидуального использования. Однако отсутствие препятствий по продаже обычных сигарет не способствовало развитию данного направления.

Для привлечения к курению преимущественно молодого населения были усовершенствованы системы доставки никотина, в состав курительных смесей введены ароматические добавки и под ширмой сохранения здоровья электронные сигареты постепенно стали завоевывать умы молодежи и к началу 2014 года их уже насчитывалось 466 брендов. Ведущие табачные компании активно развивали бизнес электронных сигарет при отсутствии ограничений в его продвижении. Вопрос безопасности применения электронных сигарет не стоял на повестке дня, так как отсутствовала (или умышленно скрывалась?) информация о негативном влиянии компонентов курительных смесей на организм человека [7]. По мере распространения курения электронных сигарет стали появляться данные о поражении легких, и возникли естественные вопросы о наличии взаимосвязи развившихся пневмонитов с вдыхаемым агентом. Первые сообщения о заболеваниях лёгких с респираторными симптомами у потребителей электронных сигарет появились как минимум с 2012 года. В 2018 году Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов министерства здравоохранения и социальных служб США объявило вейпинг эпидемией. В международной медицинской литературе в обиход вошел термин «болезнь вейперов» или повреждение легких, ассоциированное с курением электронных сигарет и вейпов в аббревиатуре EVALI, VAPI (от английского Vaping-associated pulmonary injury и vaping-associated lung injury). На февраль 2020 года в Центр по контролю и профилактике заболеваний США поступило более 2600 сообщений о случаях поражения легких, связанных с вейпингом, из них 68 случаев со смертельными исходами [2]. В МКБ 10 расстройство, связанное с вейпингом, получило код U 07.0, и включает в себя повреждение легких, связанное с dabbing (курение высококонцентрированной формы марихуаны); расстройство, связанное с dabbing; повреждение легких, связанное с электронной сигаретой; травма легких, связанная с электронной сигаретой; травма легких, связанная с dabbing; e-cigarette - расстройство, связанное с электронной сигаретой и EVALI – электронная сигарета, или вейпинг продукт, связанный с травмой легких. Поражение легких признано неинфекционным респираторным заболеванием, которое сходно с экзогенной липидной пневмонией или химическим пневмонитом.

Цель исследования – разбор клинического случая вейп ассоциированного поражения легких у девушки 23-х лет для демонстрации клинических проявлений заболевания, диагностического алгоритма обследования и соответствия полученных результатов диагностическим критериям EVALI синдрома (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury или повреждение легких, связанное с использованием электронных сигарет или вейпинга).

Методика

Обследование пациентки проведено согласно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «пульмонология» в соответствии с клиническими рекомендациями министерства здравоохранения РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», с учетом рекомендаций Центра по контролю и профилактике заболеваний федерального агентства министерства здравоохранения

США для использования в общеврачебной практике по диагностике EVALI синдрома. Было проведено общеклиническое обследование, выполнены необходимые для диагностики и дифференциальной диагностики лабораторные, функциональные и рентгенологические методы обследования.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациентка Р., 23-х лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи 18.09.23 в отделение пульмонологии ОГБУЗ «Клиническая больница №1», г. Смоленск с жалобами на выраженную одышку, сухой непродуктивный кашель, периодически до рвоты, боль в грудной клетке справа, выраженную утомляемость, слабость, существенное снижение повседневной активности. Симптоматика нарастает последние 3 месяца, за неделю до госпитализации отмечала однократное повышение температуры тела до 39° С.

Профессиональный анамнез: работает пять лет мастером маникюра на дому. В анамнезе отмечает гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит. Привычные интоксикации: употребление алкоголя с 13 лет, предпочитает крепкие напитки, курение сигарет с 13 лет в среднем по 10 штук в день. В возрасте 17 лет курила табак в виде самокруток по 8 штук в день в течение 4 месяцев, затем перешла на курение электронных сигарет по 20 штук в день. Последние три года курит вейпы каждые 30 минут, заменяя их обычными сигаретами при ухудшении самочувствия (при вдыхании аэрозоля стал появляться приступообразный кашель, тяжесть в груди, «ощущении воды в легких», утомляемость). При объективном обследовании: избыточная масса тела (ИМТ 32,9, соответствует ожирению 2 степени). При перкуссии определяется легочный звук, при аускультации над всей поверхностью легких выслушивается жесткое дыхание и сухие, грубые, низкотоновые хрипы. Сатурация крови 96%. В приемном отделении выполнена рентгенография легких: в паренхиме легких S9 слева деформация и обогащение легочного рисунка, уплотнение интерстиция, нечетко очерченные панлобулярные очаги низкой плотности до 0,6 см в диаметре.

Учитывая клиническую картину заболевания, в качестве предварительного диагноза рассматривались версии: очаговая бактериальная бронхопневмония слева, различного вида вирусные респираторные инфекции, в том числе коронавирусная, бронхиальная астма, ГЭРБ, которые могли сочетаться между собой, определяя полиморбидность клинических проявлений.

Выполненные исследования методом ПЦР позволили исключить грипп, коронавирусную, микоплазменную, хламидийную, парагриппозную, риновирусную, респираторно-синцитиальную инфекции. В связи с подозрением на бронхиальную астму выполнена спирометрия, продемонстрировавшая отсутствие бронхиальной обструкции и приростов функциональных показателей после приема 400 мкг Сальбутамола (ОФВ1=90% от нормы, ФЖЕЛ 100% , ОФВ1/ФЖЕЛ =86%). В связи с длительно сохраняющимся надсадным, до рвоты, кашлем в план дифференциальной диагностики были включены коклюш и паракоклюш, однако ДНК Bordetella pertussis, paraptussis, bronchiseptica обнаружены не были.

Диагноз пневмония не получил подтверждения в связи с отсутствием критериев этого заболевания (нормальные показатели лейкоцитарной формулы крови, отрицательный тест на прокальцитонин (<0,5) и минимальный уровень повышения С-реактивного белка (7,3). В период обследования и проведения дифференциальной диагностики лечение проводилось в соответствии с предварительным диагнозом – бактериальная пневмония, по поводу которой пациентка получала Левифлоксацин 0,5 г в сутки внутривенно. При контрольном исследовании органов грудной клетки методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) обнаружены: в правом и левом легких (верхние и нижние доли) участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», расположенные субплеврально, а также перибронховаскулярные участки уплотнения легочной ткани. Процент поражения легочной ткани 10%.

На фоне лечения однократно отмечалось повышение уровня эозинофилов до 26% с повышением общего числа лейкоцитов до 23 тысяч, что потребовало исключения синдрома Чарджа-Стросса. Отсутствие нарушений функции внешнего дыхания, периферической полинейропатии и практически нормальные значения СОЭ позволили отказаться от версии васкулита. Причина изменений общего анализа крови в дальнейшем получала свое объяснение: после нескольких дней перерыва в курении пациентка вновь прибегла к вдыханию вейпов, результатом чего стал приступ длительно не прекращающегося удушающего кашля, повышение температуры до субфебрильных цифр, последующий анализ крови, вероятно, отреагировал на интоксикацию соответствующими изменениями.

Исходя из анамнестических данных, и на основании выполненных исследований была рассмотрена версия EVALI синдрома. Критериями подтвержденного случая являются: 1) Использование электронной сигареты в течение предыдущих 90 дней (однократное или регулярное); 2) Снижение пневматизации легких на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (диффузное снижение пневматизации или консолидация) или КТ (симптом «матового стекла» или консолидация); 3) Исключение легочной инфекции на основании отрицательного результата ПЦР на грипп или экспресс-теста; отрицательного результата исследования на ОРВИ; отрицательного теста на наличие клинически подозреваемых респираторных инфекций; отрицательного результата тестирования на оппортунистические респираторные инфекции, связанные с ВИЧ (при необходимости); 4) Отсутствие альтернативного диагноза.

Критериями вероятного случая являются: 1) Использование электронной сигареты в течение предыдущих 90 дней (однократное или регулярное); 2) Снижение пневматизации легких на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (диффузное снижение пневматизации или консолидация) или КТ (симптом «матового стекла» или консолидация); 3) Инфекция идентифицирована с помощью бактериологического исследования или ПЦР, но консилиум считает, что эта инфекция не является единственной причиной основного повреждения легких, ИЛИ несоблюдение минимальных критериев исключения легочной инфекции (тестирование не проводилось) и консилиум считает, что инфекция не является единственной причиной основного поражения легких; 4) Отсутствие альтернативного диагноза.

В данной клинической ситуации были все признаки подтвержденного случая поражения легких, ассоциированного с курением вейпов при исключении всех подозреваемых инфекций и альтернативных диагнозов. Клинический эффект достигнут при включении в лечение системных глюкокортикостероидов.

Имеющиеся в литературе данные указывают на широкий набор возможных клинических симптомов повреждения легких при вейпинге, что, вероятно, обусловлено химическим составом вдыхаемой смеси. У 95% больных выделяют респираторные симптомы (кашель, боль в груди, бронхоспазм, одышка, сухие свистящие хрипы), в 50% случаев наблюдается снижение сатурации. У 85% больных имеют место выраженные интоксикационные проявления (потеря веса, лихорадка, озноб, лейкоцитоз, слабость, миалгия, головная боль, ночная потливость). У 77% – желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея, боли в животе). При инструментальных исследованиях характерно выявление рентгенологических изменений в виде диффузных двусторонних затемнений с наибольшей локализацией в нижних долях легких, наличие линий Керли. При выполнении МСКТ типичными признаками поражения легких при EVALI синдроме являются двусторонние изменения по типу «матового стекла», иногда – зоны консолидации, уплотнения с преимущественной локализацией в субплевральных областях (V-образные, Y-образные) [1].

Механизм поражения легких при EVALI синдроме еще требует своего уточнения, однако очевидно, что заболевание связано с поступлением в бронхолегочную систему высокодисперсного аэрозоля электронной сигареты или жидкости, генерируемой вейпом. В состав жидкости для вейпов и пропиток для электронных сигарет входят глицерин, пропиленгликоль, ацетат витамина Е, никотин, ароматизаторы. Состав заправляющей жидкости определяется законодательством страны производителя и в нее также может входить тетрагидроканнабиол – психоактивное вещество, производное конопли, определяющее сильное привыкание, зависимость и изменения психики. Имеющие место изменения в паренхиме легких объясняют токсическим воздействием ацетата витамина Е, который широко используется в вейпах в качестве разбавителя и вызывает развитие липоидной пневмонии, ранее считавшейся одной из наиболее редко встречающихся заболеваний. За счет гидрофобного алифатического «хвоста» витамин Е проникает глубоко в слой фосфолипидов, составляющих 70-80% сурфактанта, а под воздействием токоферолов натяжение альвеол и препятствуя диффузии газов в легких. Кроме того, при нагревании устройства главные компоненты жидкости – глицерин и пропиленгликоль разлагаются с высвобождением опасных компонентов – акролеина и формальдегида, вызывающих токсическое повреждение бронхов [1,3].

Заключение

Представленный случай EVALI повреждения легких базируется на характерной клинической картине заболевания, данных анамнеза по употреблению пациенткой вейпов в течение 3 лет, характерной рентгенологической картине при исключении других заболеваний с аналогичными клиническими проявлениями (вирусные инфекции, бронхиальная астма, бактериальная

пневмония). Широкое распространение вейпов среди населения неизбежно будет сопровождаться ростом числа случаев поражения легких, что требует настороженности врача в плане выявления EVALI синдрома в числе лиц с клинически схожими заболеваниями. Тщательный сбор анамнеза, знание о потенциальном вреде вейпов и правильно выстроена диагностическая тактика являются надежными инструментами дифференциальной диагностики.

Литература (references)

1. Абрамова А.А., Ветлужская М.В., Гарифуллина К.И. и др. Вейпинг и Вейп-ассоциированное поражение легких // Терапевтический архив. – 2023. – Т.95, №7. – С. 591-596. [Abramova A.A., Vetluzhskaja M.V., Garifullina K.I. i dr. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic Archive. – 2023. – V.95, N7. – P. 591-596. (in Russian)]
2. Зиннатуллина А.Р., Кулакова Е.В., Пальмова Л.Ю., Поражения легких, вызванные вейпами: новые вызовы и новые решения (обзор литературы) // Лечащий врач. – 2022. – С. 10. [Zinnatullina A.R., Kulakova E.V., Palmova L.Y. *Lechashhij vrach*. Attending Physician. – 2022. – P. 10. (in Russian)]
3. Мнихович М.В., Михалева Л.М., Марачева Н.Ю. и др. Хроническая экзогенная липидная пневмония // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2015. – №2. – С. 38-43. [Mnihovich M.V., Mihaleva L.M., Maracheva N.Ju. i dr. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja morfologija*. Clinical and experimental morphology. – 2015. – N2. – P. 38-43 (in Russian)]
4. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Электронные системы доставки никотина и нагревания табака (обзор литературы) // Наркология. – 2019. – Т.18, № 9. – С. 77-100. [Salagaj O.O., Saharova G.M., Antonov N.S. *Narkologija*. Narcology. – 2019. – V.18, N9. – P. 77-100. (in Russian)]
5. Лучникова Т.А., Войцеховский В.В., Михайловский А.И. Влияние жидкостей для электронных сигарет на дыхательную систему человека (клиническое наблюдение пациента с EVALI) // Бюллетень физиология и патология дыхания. – 2022. – №84. – С. 93-94. [Luchnikova T.A., Voitsekhovskij V.V., Mikhailovskij A.I. *Respiratory Physiology and Pathology Bulletin*. Bulletin of physiology and pathology of respiration. – 2022. – V.84, – P. 93-94. (in Russian)]
6. Горянская И.Я., Ермакова Д.Э., Солдатова О.В. и др. EVALI – болезнь вейперов: что известно на сегодняшний день? // Журнал Лечебное дело. – 2023. – №3 – С. 127-131. [Goryanskaya I.Y., Ermakova D.E., Soldatova O.V. i dr. *Journal of Medicine*. Journal of Medical business. – 2023. – N3. – P. 127-131. (in Russian)]
7. Артюх Л.Ю., Оппедизано М.Д., Вейпинг как иллюзия ухода от курения. Новая опасность под маской безопасности // Forcipe – 2021. – Т.4, №4. – С. 26-34. [Artyukh L.Y., Oppedizano M.D. *Forcipe*. – 2021. – V.4, N4. – P. 26-34 (in Russian)]
8. Зайцева Т.А., Кокорина Л.В., Медведева С.Н. Исследование содержание никотина в аэрозоле ЭСДН различных конструкций // Новые технологии. – 2021. – Т.17, №1. – С. 33-45. [Zaitseva T.A., Kokorina L.V., Medvedeva S.N. *New Technologies*. New technologies. – 2021. – V.17, N1. – P. 33-45. (in Russian)]
9. Belok S. H., Bernardo J., Parikh R., E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury: a review // *Pneumonia*. – 2020. – V.33. – P. 657-663.
10. Layden ., Meiman J.G., Schier J.G., Severe pulmonary disease associated with electronic-cigarette-product use – interim guidance // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2019. – V68. – P. 787-790.

Информация об авторах

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

Орехова Анастасия Олеговна – клинический ординатор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nastyhin997@mail.ru

Пикалова Ольга Сергеевна – врач-пульмонолог ОГБУЗ «Клиническая больница №1» Смоленск. E-mail: p1ckalova.j@yandex.ru

Хуторова Елена Александровна – врач-пульмонолог ОГБУЗ «Клиническая больница №1» Смоленск. E-mail: smollena@rambler.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.03.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616.72

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.12 EDN: EOFFLS

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРЫ КОРРЕКЦИИ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ КРУПНЫХ СУСТАВОВ© **Хисомов К.Х., Ондар В.С., Ахпашев А.А.***Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия**Резюме*

Цель. Настоящая статья исследует использование профилактических мер для коррекции гериатрических факторов риска у пожилых пациентов, страдающих остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. Целью является предоставление понимания комплексных терапевтических и профилактических подходов в ходе эндопротезирования, оптимизируя тем самым результаты лечения и удовлетворяя специфическим потребностям этой категории пациентов.

Методика. Проведено комплексное гериатрическое исследование для выявления ключевых характеристик и факторов риска у пожилых и старческих пациентов с остеоартрозом. Среди них: болевой синдром, ограничение подвижности сустава, отек сустава, радиологические признаки остеоартроза, когнитивные нарушения, риск мальнутриции, синдром депрессии, высокие уровни боли и снижение качества жизни.

Результаты. Полученные результаты подчеркивают значимость комплексной гериатрической оценки для понимания механизмов развития остеоартроза у пожилых пациентов. На основе выявленных факторов риска сформулированы рекомендации для руководства медицинского персонала в обращении с этой категорией пациентов. Целью этих рекомендаций является предотвращение негативных последствий и улучшение результатов лечения путем учета базового уровня активности, когнитивных нарушений, мальнутриции, управления болевым синдромом и качества жизни.

Заключение. Исследование подчеркивает важность мультимодального подхода к коррекции гериатрических факторов риска у пациентов пожилого и старческого возраста с остеоартрозом. Путем интеграции комплексной гериатрической оценки и внедрения профилактических мер медицинские работники могут индивидуализировать стратегии лечения и улучшить результаты пациента. Результаты способствуют разработке индивидуализированных вмешательств и предоставляют ценные идеи для улучшения ухода, предоставляемого этой уязвимой категорией пациентов.

Ключевые слова: остеоартроз, пожилые, старческий возраст, гериатрические факторы риска, профилактические меры, комплексная гериатрическая оценка, эндопротезирование, результаты лечения

PREVENTIVE MEASURES FOR THE CORRECTION OF GERIATRIC FACTORS IN OSTEOARTHRITIS OF LARGE JOINTS**Khisomov K.H., Ondar V.S., Akhpashev A.A.***Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia**Abstract*

Objective. This article explores the use of preventive measures to correct geriatric risk factors in elderly patients suffering from osteoarthritis of the knee and hip joints. The aim is to provide an understanding of complex therapeutic and preventive approaches during endoprosthesis, thereby optimizing treatment results and meeting the specific needs of this category of patients.

Methods. A comprehensive geriatric study was conducted to identify key characteristics and risk factors in elderly and senile patients with osteoarthritis. Among them: pain syndrome, limited joint mobility, joint

edema, radiological signs of osteoarthritis, cognitive impairment, risk of malnutrition, depression syndrome, high levels of pain and decreased quality of life.

Results. The obtained results emphasize the importance of a comprehensive geriatric assessment for understanding the mechanisms of osteoarthritis in elderly patients. Based on the identified risk factors, recommendations are formulated for the management of medical personnel in dealing with this category of patients. The purpose of these recommendations is to prevent negative consequences and improve treatment outcomes by taking into account the basic level of activity, cognitive impairment, malnutrition, pain management and quality of life.

Conclusion. The study highlights the importance of a multimodal approach to the correction of geriatric risk factors in elderly and senile patients with osteoarthritis. By integrating comprehensive geriatric assessment and implementing preventive measures, healthcare professionals can individualize treatment strategies and improve patient outcomes. The results contribute to the development of individualized interventions and provide valuable insights to improve the care provided to this vulnerable category of patients.

Keywords: osteoarthritis, elderly, senile age, geriatric risk factors, preventive measures, comprehensive geriatric assessment, endoprosthesis, treatment results

Введение

Остеоартроз (ОА) представляет собой распространенное дегенеративное заболевание суставов, преимущественно поражающее пожилое население и вызывающее боль, ограничения в функциональности и снижение качества жизни. Распространенность ОА увеличивается с возрастом, что делает его значительной проблемой здравоохранения среди населения пожилого и старческого возраста. Пожилые люди, особенно те, кто в старческой возрастной группе, часто сталкиваются с множеством сопутствующих заболеваний и возрастных изменений, что дополнительно усложняет управление ОА. Таким образом, разработка эффективных профилактических мер для коррекции гериатрических факторов риска и оптимизации результатов лечения для этой уязвимой группы пациентов имеет первостепенное значение [1, 2, 3].

В последние годы все более осознается важность комплексной гериатрической оценки в управлении пациентами пожилого и старческого возраста с ОА. Комплексная гериатрическая оценка предполагает всестороннюю оценку различных областей, включая медицинские, функциональные, когнитивные, психологические и социальные аспекты, с целью выявления и решения специфических потребностей пожилых людей. Этот подход учитывает многофакториальную природу ОА и рассматривает влияние гериатрических факторов риска на прогрессирование заболевания и результаты лечения [4, 5, 6, 7]. Для создания основы внедрения профилактических мер критически важно понимать характерные особенности и факторы риска, связанные с ОА в гериатрической популяции. Исследования показывают, что у пожилых и старческих пациентов с ОА часто встречается болевой синдром, характеризующийся интермиттирующей или постоянной болью. Они часто сообщают о начальной боли после продолжительного отдыха, например, при пробуждении или после длительного сидения. Ограничение движения сустава является еще одним частым жалобным симптомом у этих пациентов, что приводит к трудностям в повседневных активностях, таких как подъем по лестнице или ходьба на большие расстояния. Отек сустава усиливает болевые ощущения и ограничивает движение, дополнительно ухудшая их функциональный статус. Клиническое обследование пациентов с ОА выявляет характерные симптомы, включая болезненность сустава, деформации и признаки атрофии периартикулярных мышц [8, 9, 10].

Рентгенологическое исследование играет решающую роль в подтверждении диагноза и оценке степени тяжести ОА. Типичные рентгенологические признаки включают области повышенной плотности, сужение суставного пространства, склероз и образование остеофитов. В некоторых случаях может возникнуть подвывих сустава из-за нарушения отношений между суставными поверхностями. Эти рентгенологические данные предоставляют ценные сведения о структурных изменениях, связанных с ОА, и направляют выбор соответствующих стратегий лечения [11, 12, 13]. Помимо клинических и рентгенологических оценок, комплексная гериатрическая оценка выдвигается в ранг ценного инструмента для выявления и решения гериатрических факторов риска у больных пожилого и старческого возраста с ОА. Таким образом, оцениваются различные области, включая функциональный статус, когнитивные нарушения, питательный статус,

управление болевым синдромом и качество жизни. У пациентов пожилого возраста базовый и инструментальный уровень активности играют ключевую роль в поддержании их функциональной независимости и общего благополучия. Когнитивные нарушения, такие как нарушения памяти и дефицит исполнительных функций, могут существенно влиять на их способность следовать планам лечения и участвовать в заботе о себе. Распространенная недостаточность питания и синдром депрессии среди пациентов пожилого и старческого возраста могут дополнительно усложнить управление ОА. Высокий уровень болевого синдрома существенно воздействует на их ежедневные активности и качество жизни. Следовательно, крайне важно проводить всестороннюю оценку этих гериатрических факторов риска и разрабатывать индивидуализированные меры для их решения [14, 15, 16].

Цель работы – применение профилактических мер для коррекции гериатрических факторов при остеоартрозе крупных суставов, в частности, коленных и тазобедренных, у больных пожилого и старческого возраста.

Методика

Мы провели исследование с участием 50 больных пожилого и старческого возраста с диагнозом остеоартроза коленных и тазобедренных суставов. Средний возраст участников составил $74,8 \pm 8,8$ года, они находились в возрастном диапазоне от 60 до 87 лет. В исследовании приняли участие как мужчины (30%), так и женщины (70%). Каждому пациенту была проведена комплексная гериатрическая оценка перед эндопротезированием, а также через 3, 6 и 12 месяцев после неё. На основе результатов данного анализа был разработан комплекс профилактических мероприятий, направленных на коррекцию факторов риска и предотвращение осложнений. Критериями включения в исследование являлись: наличие остеоартроза коленных и тазобедренных суставов 3-4 стадии по классификации Келлгрена, легкие нарушения когнитивных функций, компенсированные хронические сопутствующие заболевания, а также возраст от 60 до 87 лет. Критериями исключения были: стадии остеоартроза 1 или 2, вторичный остеоартроз, серьезные нарушения когнитивных функций, декомпенсированные сопутствующие заболевания, отказ от участия в исследовании, возраст младше 60 лет и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Для представления количественных данных использовались средние значения с указанием стандартного отклонения в формате «M±S». Для сравнения двух групп по количественным показателям применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Оценка статистической значимости различий между группами по бинарным и категориальным показателям проводилась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Для анализа динамики показателей и сравнения двух периодов использовался непараметрический критерий Уилкоксона, а для трех и более периодов – критерий Фридмана. Данные вводились с помощью электронных таблиц в программе «Excel», а статистическая обработка проводилась с использованием программы «Statistica» версии 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании полученных результатов комплексной гериатрической оценки пациентов, мы предложили метод комплексных профилактических мер, направленных на коррекцию гериатрических факторов риска у больных пожилого и старческого возраста с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов при эндопротезировании.

В рамках данного клинического исследования были выявлены несколько характеристик у больных пожилого и старческого возраста, у которых был поставлен диагноз остеоартроза коленных и тазобедренных суставов. Большинство пациентов испытывали синдром боли, проявляющийся как прерывистая, так и постоянная боль. Кроме того, пациенты сообщали о начальной боли после продолжительного отдыха, например, после пробуждения или после длительного сидения положения. Ограничение движений в суставах также было распространенной жалобой среди пациентов, многие из которых отмечали трудности в выполнении повседневных действий, таких как подъем по лестнице или ходьба на длительные расстояния. Также было выявлено отечность суставов, усиливающая ощущения боли и ограничивающая движение. При обследовании локального статуса у пациентов с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов выявлены характерные симптомы, включая болезненность при пальпации сустава, деформацию сустава, приводящую к ограничению диапазона движения и дискомфорту, а также признаки атрофии параартикулярных мышц у некоторых пациентов.

В ходе рентгенологического исследования у большинства пациентов были выявлены типичные признаки остеоартроза, включая области склерозирования субхондральной пластины, сужение суставной щели и образование остеофитов. В некоторых случаях нарушение отношения поверхности сустава приводило к подвывиху сустава.

Анализ и применение комплексной гериатрической оценки в периоперационном периоде позволили выявить значительные факторы риска у больных пожилого и старческого возраста с диагнозом остеоартроза коленных и тазобедренных суставов, подвергавшихся эндопротезированию. Среди выявленных факторов риска особое внимание заслуживали недостаточная базовая и инструментальная активность, нарушения когнитивных функций, повышенный риск развития недоедания и синдрома депрессии, высокий уровень болевого синдрома и снижение качества жизни. Эти результаты значительно способствуют пониманию механизмов развития остеоартроза у больных пожилого и старческого возраста, предоставляя возможность оптимизировать и индивидуализировать стратегии лечения для этой категории пациентов. На основе выявленных факторов риска были разработаны рекомендации для медицинских работников, занимающихся лечением больных пожилого и старческого возраста с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. Эти рекомендации направлены на предотвращение негативных последствий и улучшение результатов лечения.

Таким образом, результаты данного исследования представляют собой важный шаг в развитии комплексной гериатрической оценки для пациентов с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов, подвергавшихся эндопротезированию. Эта оценка позволяет выявить ключевые факторы риска и вызовы, с которыми сталкиваются эти пациенты, и способствует разработке более эффективных мер предупреждения.

Изучение гериатрических факторов риска является ключевым направлением в современной медицине, поскольку люди пожилого возраста представляют собой пациентов в группе риска высокой степени. Исследования показали, что несколько факторов, таких как нарушения когнитивных функций, нарушения сна, нарушения равновесия и наличие хронических заболеваний, увеличивают риск осложнений и смертности у больных пожилого возраста.

На основе результатов комплексной гериатрической оценки для предупреждения и коррекции гериатрических факторов риска был разработан мультимодальный подход, включающий следующие меры: 1) Диагностика и лечение хронических заболеваний: Рекомендуется своевременное выявление и лечение хронических заболеваний, таких как диабет, ишемическая болезнь сердца, гипертония и другие. Тщательное мониторинговое и соответствующие медицинские вмешательства помогают смягчить их влияние на общее здоровье. 2) Питание: Рекомендуется контроль качества и количества потребляемых продуктов питания, включая увеличение потребления фруктов, овощей и белковых продуктов. Сбалансированное питание обеспечивает достаточное питание, поддерживает оптимальное состояние суставов и помогает предотвратить осложнения. 3) Активный образ жизни: Рекомендуется заниматься физической активностью, такой как ходьба, йога, плавание и велосипед, чтобы улучшить физическую форму, снизить риск заболеваний и повысить качество жизни. 4) Психологическая поддержка: Рекомендуется оказание психологической поддержки, включая консультирование и психотерапию, чтобы помочь справиться со стрессом и тревожностью. 5) Мониторинг когнитивных функций: Регулярное отслеживание когнитивных функций помогает выявить проблемы с памятью и ориентацией, что позволяет своевременно вмешаться при необходимости. 6) Образование пациентов и опекунов: Проведение образовательных программ помогает пациентам и их опекунам понять здоровые образы жизни и меры безопасности. Образование дает знания и навыки для активного участия в собственном уходе.

Поэтому внедрение мультимодального подхода к коррекции гериатрических факторов риска может помочь снизить частоту осложнений и увеличить вероятность благоприятных исходов у больных пожилого возраста. Внедрение этих профилактических мер в уход за больными пожилого и старческого возраста с остеоартрозом позволяет медицинским работникам улучшить их общее здоровье, повысить качество жизни и эффективно управлять гериатрическими факторами, способствующими прогрессированию заболевания. Для оценки эффективности мер качество жизни пациентов в группе вмешательства оценивалось через 3, 6 и 12 месяцев после операции. Группе исследования было предоставлено комплексное лечение с использованием комплексной гериатрической оценки, которая включала внедрение упомянутых профилактических мер (табл.).

Согласно результатам исследования, в течение года после проведения оперативного лечения наблюдалось значительное улучшение некоторых показателей. В частности, скорость ходьбы увеличилась в среднем на 23,5%, время выполнения теста «Встань и иди» сократилось в среднем

на 21,9%, а самооценка состояния здоровья по шкале ВАШ улучшилась в среднем на 12,2%. Однако, индекс Бартел в течение исследуемого периода значимо не изменялся.

Таблица. Динамика показателей функционального статуса и качества жизни у больных основной группы на фоне применения КГО и профилактических мероприятий в периоперационном периоде. Изменение среднего в % по отношению к данным при поступлении

Показатели	Через 3 мес после оперативного лечения	Через 6 мес после оперативного лечения	Через 12 мес после оперативного лечения	P
Индекс Бартел, баллы	-1,1%	0,1%	0,7%	0,3086
Скорость ходьбы, м/с	20,1%	-11,9%	23,5%	<0,0001
Тест «Встань и иди», сек	36,0%	-6,6%	-21,9%	<0,0001
Самооценка состояния здоровья, ВАШ %	5,8%	10,6%	12,2%	<0,0001

Примечание: * $p < 0,05$ в динамике относительно исходных значений

Результаты исследования показали, что у пациентов основной группы, которые прошли операцию, наблюдалось заметное улучшение функционального статуса (рис.). Те, кто получил комплексное лечение, также имели меньше осложнений после операции, восстанавливались быстрее и имели более высокую оценку функционального статуса, что благоприятно сказывалось на качестве их жизни. Следовательно, применение мультимодального подхода к коррекции гериатрических факторов риска с целью снижения частоты осложнений и улучшения исходов может быть эффективным в повышении качества жизни у пациентов пожилого и старческого возраста с остеоартрозом крупных суставов.



Рис. Общее изменение показателей функционального статуса за 12 мес.

Заключение

В заключение, результаты данного исследования подчеркивают значимость внедрения профилактических мер для учета гериатрических факторов риска у больных пожилого и старческого возраста с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. Путем применения мультимодального подхода, который включает в себя диагностику и лечение хронических заболеваний, питание, физическую активность, психологическую поддержку, меры безопасности, мониторинг когнитивных функций, а также образование пациентов и их опекунов, медицинские работники могут улучшить качество жизни больных пожилого возраста и повысить результаты лечения.

Литература (references)

1. Алексеева Л.И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. – 2019. – Т.13. – №2. – С. 9-21. [Aleksееva L.I. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019. – V.13. – N2. – P. 9-21. (in Russian)]
2. Заболотских И.Б. Периоперационное ведение гериатрических пациентов. Проект клинических рекомендаций ФАР // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. – №1. – С. 60-74. [Zabolotskih I.B. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova*. – 2018. – N1. – P. 60-74. (in Russian)]

3. Наумов А.В. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования Эвкалипт // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т.93. – №12. – С. 1482-1490. [Naumov A.V. *Terapevticheskij arhiv*. – 2021. – V.93. – N12. – P. 1482-1490. (in Russian)]
4. Паникар В.И. Комплексная гериатрическая оценка остеоартроза коленных суставов в старческом возрасте // *Научные результаты биомедицинских исследований*. – 2019. – Т.5. – №1. – С. 131-139. [Panikar V.I. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskih issledovanij*. – 2019. – V.5. – N1. – P. 131-139. (in Russian)]
5. Плотникова П. А. Остеоартрит: аспекты эпидемиологии, этиологии // *Аллея науки*. – 2021. – Т.1 – №12. – С. 384-387. [Plotnikova P. A. *Alleya nauki*. – 2021. – V.1 – N12. – P. 384-387. (in Russian)]
6. Ткачева О.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения» // *Российский журнал гериатрической медицины*. – 2020. – №1. – С. 11-46. [Tkacheva O.N. *Rossijskij zhurnal geriatricheskoj mediciny*. – 2020. – N1. – P. 11-46. (in Russian)]
7. Чуловская И.Г. Периоперационное ведение пациентов пожилого и старческого возраста на основе комплексной гериатрической оценки при плановых ортопедических оперативных вмешательствах (эндопротезирование суставов по поводу гонартроза) // *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. – 2018. – №3–4. – С. 46-49. [Chulovskaya I.G. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina i farmaciya*. – 2018. – N3–4. – P. 46-49. (in Russian)]
8. Якушин А.А. Суставосохраняющие методы лечения пациентов с деформирующим остеоартрозом в современной гериатрической практике // *Московская медицина*. – 2019. – №6. – С. 112. [Yakushin A.A. *Moskovskaya medicina*. – 2019. – N6. – P. 112. (in Russian)]
9. Ansari M.Y. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols // *Biomedicine pharmacotherapy*. – 2020. – P. 129.
10. Chen L. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: impact of mechanical loading // *Journal of Orthopaedic Translation*. – 2020. – V.24. – P. 66-75.
11. Couderc A.L. Preoperative simplified geriatric assessment in planned hip and knee arthroplasty // *European Geriatric Medicine*. – 2020. – V.11. – P. 623-633.
12. Dhesi J. Comprehensive Geriatric Assessment in Perioperative Medicine // *Comprehensive Geriatric Assessment*. – 2018. – P. 149-157.
13. Dhesi J. Perioperative Medicine for Older People: Translating a Geriatrician–Led Perioperative Care Model From an Inner London Teaching Hospital to a District General Hospital // *In Perioperative Quality Improvement*. – 2023. – P. 341-348.
14. Evans J.T. How long does a hip replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up // *The Lancet*. – 2019. – V.393. – N10172. – P. 647-654.
15. Huskisson E.C. Measurement of pain // *Lancet*. – 1974. – V. 2. – P. 1127-1131.
16. Sinatti P. Effects of patient education on pain and function and its impact on conservative treatment in elderly patients with pain related to hip and knee osteoarthritis: a systematic review// *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – V.19. – N10. – P. 6194.

Информация об авторах

Хисомов Камариддин Хуршиедович – аспирант кафедры травматологии и ортопедии академии постдипломного образования ФМБА «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Минздрава России. E-mail: dr.khisomov@gmail.com

Ондар Вячеслав Судер-оолович – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии академии постдипломного образования ФМБА «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Минздрава России. E-mail: ondar-vs@mail.ru

Ахпашев Александр Анатольевич – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии академии постдипломного образования ФМБА «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Минздрава России. E-mail: Akhpashev@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.05.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 617.55-056.52-055.2

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.13 EDN: FFDKTA

ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ САРКОПЕНИИ, ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И ОСТЕОПЕНИИ У ЖЕНЩИН СТАРШЕ 40 ЛЕТ

© Баженова Д.С., Дехнич С.Н., Михалик Д.С., Шилина А.А., Куцевалова О.Е.

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

Цель. Изучить распространенность некоторых гериатрических синдромов (саркопении, остеопении), висцерального ожирения и их сочетания у лиц женского пола от 40 до 74 лет в амбулаторной практике.

Методика. Обследовано 111 женщин в амбулаторных условиях в возрасте 40-59 лет (n=43) – 1 группа, в возрасте 60-74 лет (n=68) – 2 группа с различной коморбидной патологией. Исследовались антропометрические данные (рост, вес, ИМТ); для диагностики саркопении использовали алгоритм F-A-C-S (EWGSOP 2) с определением мышечной силы (МС) на динамометре ТВЕС–ДМЭР–120, мышечной массы (ММ), безжировой массы тела, уровня висцерального жира (УрВЖ) с помощью биоимпедансометрии (анализатор «Multiscan BC-Oxi», Россия). Оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводилась по данным ультразвуковой денситометрии пяточной кости («FURUNO CM-200 light», Япония) с определением показателей скорости прохождения ультразвука (SOS м/с), Т – критерия.

Результаты. Частота встречаемости саркопении и остеопении у женщин была одинаковой в среднем (30,3% и 33,7%) и пожилым (58,5% и 56,5%) возрасте в исследуемой выборке. Висцеральное ожирение в пожилом возрасте встречалось в 2 раза чаще (82,4%), чем в среднем (41,9%). В среднем возрасте выделялась «группа риска» неблагоприятного профиля композиционного состава тела (КСТ): сочетание сниженной ММ (< 30% от КСТ) и повышенного УрВЖ (> 9%) – фенотип «саркопенического ожирения». В пожилом возрасте количество таких пациенток увеличивалось, что требует персонализированных подходов к профилактике и лечению. При изучении показателей МПКТ (Т-критерия) не было выявлено линейной взаимосвязи между остеопенией и сниженными значениями ММ в данной выборке, однако с уменьшением ИМТ прослеживалась тенденция к увеличению частоты встречаемости остеопении у женщин как среднего, так и пожилого возраста.

Заключение. Исследование КСТ с помощью биоимпедансометрии у пациенток старше 40 лет в амбулаторных условиях позволяет выделить «группу высокого риска» по развитию саркопенического ожирения при снижении ММ и увеличении УрВЖ, что требует в дальнейшем углубленного обследования и наблюдения профильных специалистов (эндокринологов, гериатров).

Ключевые слова: саркопения, висцеральное ожирение, остеопения, профилактика

PROBLEMS OF THE RELATIONSHIP OF SARCOPENIA, VISCERAL OBESITY AND OSTEOPENIA IN WOMEN OVER 40 YEARS OLD

Bazhenova D.S., Dekhnich S.N., Mikhailik D.S., Shilina A.A., Kutsevalova O.E.

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

Objective. To study the prevalence of certain geriatric syndromes (sarcopenia, osteopenia), visceral obesity and their combination in females aged 40 to 74 years in outpatient practice.

Methods. 111 women were examined on an outpatient basis, aged 40-59 years (n=43) – group 1, aged 60-74 years (n=68) – group 2 with various comorbid pathologies. Anthropometric data (height, weight, BMI) were studied; we used the F-A-C-S algorithm (EWGSOP 2) to diagnose sarcopenia, with determination of muscle strength (MS) on the TVES-DMER-120 dynamometer, muscle mass (MM), lean body mass, visceral fat level (VF) using bioimpedancemetry (Multiscan BC-Oxi analyzer, Russia). Bone mineral density (BMD) was assessed using ultrasonic densitometry of the calcaneus (FURUNO CM-200 light, Japan) with determination of ultrasound speed (SOS m/s) and T-criterion.

Results. The incidence of sarcopenia and osteopenia in women was similar in middle (30.3% and 33.7%) and elderly (58.5% and 56.5%) age in the study sample. Visceral obesity in old age was 2 times more common (82.4%) than on average (41.9%). In middle age, a “risk group” was identified for an unfavorable body composition profile (BCM): a combination of reduced MM (< 30% of BCM) and increased BWL (>9%) – the “sarcopenic obesity” phenotype. In old age, the number of such patients increased, which requires personalized approaches to prevention and treatment. There was no linear relationship between osteopenia and reduced MM values when studying BMD indicators (T-score) in this sample, however, with a decrease in BMI, there was a tendency towards an increase in the incidence of osteopenia in both middle-aged and elderly women.

Conclusion. The study of BCM using bioimpedansometry in patients over 40 years of age in an outpatient setting allows us to identify a “high-risk group” for the development of sarcopenic obesity with a decrease in MM and an increase in VF, which requires further in-depth examination and observation of specialists (endocrinologists, geriatricians).

Keywords: sarcopenia, visceral obesity, osteopenia, prevention

Введение

Прогнозы демографов свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни как в мировом масштабе, так и в нашей стране – до 77,5 лет к 2035 году по среднему прогнозу для мужчин и женщин (по данным бюллетеня Росстата «Предположительная численность населения РФ») [15]. Процессы старения неизбежно сочетаются с многообразными изменениями состава тела. Можно выделить 3 важных основных процесса, сопровождающих старение: снижение минеральной плотности костной ткани (остеопения и остеопороз), прогрессирующее уменьшение мышечной массы (саркопения), нарастание жировой массы с ее перераспределением в сторону центрального (висцерального) накопления жира [4]. Остеопороз очень затратен для здравоохранения из-за высокой стоимости лечения переломов, которые сопровождаются существенным снижением качества жизни, инвалидизацией пациентов и летальностью [3]. Ранний скрининг населения на остеопению, состояние предшествующее остеопорозу – важный момент профилактики этого социально значимого заболевания. Начинать раннюю диагностику остеопении следует уже в возрасте 40-45 лет, особенно у женщин, в связи с формированием у них постменопаузального синдрома.

Саркопения, состояние связанной с уменьшением мышечной массы (ММ) также является дополнительным фактором, увеличивающим риск падений и низкоэнергетических переломов, существенно повышает частоту госпитализаций и их стоимость, увеличивает смертность в пожилом и старческом возрасте [4]. Взаимосвязь между костной и мышечной тканью очень тесная. С одной стороны, снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) нередко наблюдается на фоне сокращения ММ, что приводит к развитию остеосаркопии. Так, по данным Reiss J. и соавт. в выборке из 148 пациентов старшего возраста (в среднем 80,6 года) у 15,6% из них выявлялся только остеопороз, у 13,5% – только саркопения, тогда как у 14,2% – сочетание того и другого (остеосаркопия) [14]. И в тоже время, доказано, что при увеличении ММ возрастает нагрузка на кость, что способствует ее укреплению. Увеличение ММ приводит к удлинению коллагеновых волокон и гипертрофии надкостницы в месте прикрепления мышц, что стимулирует рост кости в этой области. Приток крови к конечностям увеличивается пропорционально ММ, а повышение притока крови к кости способствует, очевидно, увеличению прочности кости. Мышцы выполняют также эндокринную функцию, синтезируя биологически активные молекулы, способные влиять на регуляцию костной ткани [9]. Ранняя диагностика саркопии не только в пожилом и старческом, но и в среднем возрасте, особенно у женщин, будет оказывать значительное влияние на профилактику поражения костно-мышечной системы в будущем. Старение связано не только с повышением, но и с перераспределением жировой ткани в организме – от подкожных депо к другим отложениям, включая внутренние органы и мышцы. Увеличение висцерального жира (ВЖ), внутриклеточное накопление липидов в печени и мышцах связано с возрастной дисрегуляцией метаболизма липидов в подкожных адипоцитах. К централизации жира в организме приводит сочетание нескольких факторов, ассоциированных с возрастом: уменьшение уровня половых гормонов и увеличение потребления жирных кислот, снижение физической активности, резистентность к лептину и др. [12]. При висцеральном накоплении жира повышение уровня свободных жирных кислот в крови сопровождается увеличением факторов риска смерти от всех причин, и от сердечнососудистых заболеваний (ССЗ) в том числе. Следует отметить, что накопление ВЖ начинается в среднем возрасте с наступлением менопаузы. Представляется целесообразным дифференцировать фенотипы висцерального и

подкожного ожирения в контексте саркопении. В качестве основных методов диагностики саркопенического ожирения отдается предпочтение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) или биоэлектрическому импедансному анализу (БИА) с определением процентного соотношения массы жира и безжировой массы тела (БМТ). У пожилых пациентов снижение ММ и низкая физическая активность ведут к более низкому метаболизму, что приводит к набору массы тела и увеличению абдоминального жира. Фенотип «саркопенического ожирения» ассоциируется с воспалением, повышенным риском переломов, худшим метаболическим профилем в целом: подобные неблагоприятные явления наблюдаются у пациентов с висцеральным ожирением (ВО), в то время как у больных с избыточным накоплением подкожного жира имеет место более низкая смертность, что укладывается в понятие так называемого «парадокса ожирения» [2, 13]. Результаты российского исследования «Хрусталь» показали, что ИМТ ≥ 25 кг/м² ассоциирован с более низким риском смерти от всех причин у людей в возрасте от 65 лет и старше; больший объем скелетной мускулатуры является независимым фактором, ассоциированным со снижением риска смертности от всех причин на 7,4% в течение 5 лет наблюдения в популяции людей в возрасте от 65 лет и старше [5]. Представляется актуальным анализ частоты встречаемости саркопении, ВО, остеопении и их сочетания у женщин среднего и пожилого возраста при обследовании в амбулаторных условиях для выделения групп риска по развитию гериатрических синдромов с целью разработки стратегий их ранней профилактики.

Цель работы – изучить распространенность некоторых гериатрических синдромов (саркопении, остеопении), ВО и их сочетания у лиц женского пола от 40 до 74 лет в амбулаторной практике.

Методика

Обследовано 111 пациенток, наблюдаемых на терапевтических участках ОГБУЗ «Поликлиника № 3», «Поликлиника №4» г. Смоленска, сотрудников ТФОМС, разделенных на группы по возрасту: 1 группа 40–59 лет (n=43; ср. возраст 54,6±6,0 лет), 2 группа 60-74 года (n=68, ср. возраст 67,1±3,9 лет). Исследование носило случайный выборочный поперечный характер без группы контроля. Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие. Критерии исключения: ИБС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) и острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев, хроническая сердечная недостаточность 2Б – 3 ст., острая печеночная и почечная недостаточность, переломы в области голеностопного сустава, наличие электрокардиостимулятора. У всех пациентов проанализированы амбулаторные карты; проведено антропометрическое исследование (рост, вес, ИМТ – масса тела (кг)/рост (м²), окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), их соотношение (ОТ/ОБ)). Всем пациенткам была выполнена ультразвуковая денситометрия пяточной кости с использованием денситометра «FURUNO SM-200 light» (Япония) с определением скорости прохождения ультразвука (SOS м/с), Т-критерия. Оценка снижения МПКТ определялась по SOS м/с (SOS > 1503 м/с – норма, от 1451 до 1503 м/с – остеопения, < 1451 м/с – остеопороз), Т-критерию, значения которого в пределах от -1,0 до -2,5 SD расценивались как остеопения, если более – 2,5, как предиктор остеопороза. Для диагностики вероятной саркопении использовали предложенный EWGSOP 2 алгоритм F-A-C-S: использовался опросник SARC-F, в дальнейшем определялась мышечная сила (МС) – на кистевом динамометре ТВЕС–ДМЭР–120. При получении значений МС менее пороговых (< 16 кг для женщин) пациентки проходили тест на «скорость ходьбы на 4 метра» и биоимпедансометрию для определения снижения ММ. Критериями саркопении считалось снижение ММ менее их индивидуальной нормы (в среднем, < 30% от КСТ). Определялся уровень БМТ в относительных (%) значениях, а также уровень висцерального жира (УрВЖ, %). За норму принимался УрВЖ < 9%.

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

Результаты исследования

На рис. 1 представлена частота встречаемости саркопении, остеопении и висцерального ожирения у женщин среднего и пожилого возраста в сравнении.



Рис. 1. Распространенность саркопении, остеопении и УрВЖ у пациенток среднего (I) и пожилого (II) возраста в выборке (%)

Анализ представленных данных показывает, что у женщин среднего возраста остеопения встречалась у каждой третьей пациентки, а частота ее встречаемости в пожилом возрасте была более 55%. Аналогичным образом распределилась частота встречаемости саркопении в исследуемой выборке: 30,3% женщин имели снижения ММ в среднем возрасте, тогда как в пожилом этот показатель был более 50%. Что касается данных по распространенности ВО, следует отметить, что в среднем возрасте оно встречалось чаще, чем остеопения и саркопения, возможно, это связано с развитием постменопаузального метаболического синдрома и связанного с ним изменения гормонального профиля. В пожилом возрасте ВО встречалось фактически у 4 из 5 женщин в полученной выборке. Согласно онтогенетической модели развития организма по В.М. Дильману «возрастное ожирение у женщин можно рассматривать и как включение «программы старения», сопровождающейся снижением способности к размножению и переключением энергетического обмена с углеводного на жировой».

При анализе взаимосвязи саркопении с УрВЖ были выявлены 3 группы комбинаций этих показателей у пациенток как среднего, так и пожилого возраста. 1-я гр. – с нормальными значениями ММ и УрВЖ, 2-я гр. – с нормальными значениями ММ, но с повышенным УрВЖ, 3-я группа – с пониженными значениями ММ и повышенным УрВЖ. Частота их встречаемости представлена на рис. 2.



Рис. 2. Частота распространенности (%) различных вариантов сочетания (группы 1, 2, 3) показателей ММ с УрВЖ у пациенток среднего и пожилого возраста. 1 – N ММ и N УрВЖ, 2 – N ММ и ↑ УрВЖ, 3 – ↓ ММ и ↑ УрВЖ)

Полученные данные показывают, что в среднем возрасте более чем у половины женщин отсутствует саркопения и повышение УрВЖ. Однако уже в этой возрастной группе у каждой 3-ей пациентки в выборке (3-я группа) наблюдается неблагоприятное сочетание изменений КСТ, а именно: снижение ММ и повышение УрВЖ, что потребует в дальнейшем активных профилактических мероприятий, направленных на сохранение ММ и борьбу с ВО. Эти пациентки могут войти в группу риска по развитию метаболического синдрома и его осложнений. В пожилом возрасте резко возрастает частота встречаемости женщин с повышенным УрВЖ (более чем у 80%

– группа 2 и 3). Только у 18% сохраняются нормальные показатели и ММ, и УрВЖ. Важно отметить, что в пожилом возрасте распространенность саркопении составила 41% , т.е. у большей половины женщин в данной выборке еще сохраняется нормальная ММ. Антропометрические показатели (рост, вес, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ) и показатели КСТ (БМТ, УрВЖ и ММ) у женщин среднего и пожилого возраста в 3-х группах в сравнении представлены в таблице (Me ± СКО).

Таблица 1. Антропометрические и композиционные показатели состава тела в зависимости от возраста и группы распределения по уровню ММ и УрВЖ

Показатель	Средние (45-60 лет)			Пожилые (61-74 года)		
	1	2	3	1	2	3
Рост, см	165±4,2	164±1,5	162±1,0	158±4,5	165±6,8	159±8,6
Вес, кг	64±3,5	80±5,1*	87±9,8*	62±7,6	77,5±14,3	92±15,1*
ИМТ, кг/м ²	24,24±3,2	29,4±3,5	33,15±3,9*	24,2±2,0	28,7±3,3	36,4±3,9*
ОТ, см	83±11,5	101,5±9,4*	100,5±7,2*	84±8,8	99±13,2	115,5±13,9*#
ОБ, см	103,5±8,6	110±13,5*	113±9,6*	103±4,7	100±5,9	121,5±13,6*#
ОТ/ОБ	0,8±0,13	1±0,3	0,9±0,06	0,8±0,06	1±0,7	0,9±0,6
БМТ, %	72±5,2	63±2,0*	56,4±4,6*	70,7±3,1	64,35±3,4*	52,4±6,8*
УрВЖ, %	5±3,0	12,7±5,3*	12±2,3*	7,8±4,0	13,1±3,9*	16,4±3,1*#
ММ, %	44,7±4,9	35,5±1,8*	28,3±5,2*	44,5±4,2	37,95±7,3*	22,3±6,1*#

Примечание: р* < 0,05 сравнение 1 группой внутри возрастной группы, р# < 0,05 сравнение показателей между группами по возрасту

Исследование показало, что все 3 группы как в среднем, так и в пожилом возрасте были сопоставимы по значениям роста. Таким образом, КСТ зависел от соотношения мышечной/жировой массы. Следует отметить, что у пациенток 3 группы значения ИМТ в среднем возрасте соответствовали ожирению 1 ст., а в пожилом возрасте – ожирению 2 ст. Значения БМТ были наибольшими у пациенток 1 группы в обеих возрастных выборках в сравнении с 3 группой (72±5,2 и 56,4±4,6, 70,7±3,1 и 52,4±6,8, р<0,05 соответственно). УрВЖ прогрессивно увеличивался с возрастом параллельно с уменьшением ММ в каждой группе и принимал наибольшее значение у пожилых пациенток в 3-й группе (16,4%). У женщин с саркопенией (3 гр.) значения ММ составляли меньше 30% от КСТ как в среднем, так и в пожилом возрасте (28,3% и 22,3%, соответственно).

При исследовании показателей МПКТ, Т-критерия, SOS (по данным ультразвуковой денситометрии пяточной кости) не было выявлено прямой линейной взаимосвязи между снижением МПКТ и снижением ММ в данной выборке. Частота встречаемости остеопении составила 36% в среднем возрасте и 41,6% в пожилом в группах с нормальной ММ и средними значениями ИМТ 24,2% и 24,06%, р<0,05, соответственно. В группах с саркопенией и ВО в обеих выборках распространенность остеопении была значительна ниже и составила 23% и 14,3% при средних значениях ИМТ – 33,1 и 36,4 кг/м². Таким образом, наличие остеопении имело более тесную связь с ИМТ, а не со снижением ММ (по крайней мере в возрасте до 75 лет). В наших предыдущих исследованиях снижение МПКТ (Т-критерий < - 1,58 SD) ассоциировалось с ИМТ 22,9 кг/м², в то время как у пациенток с избыточной массой тела (ИМТ 27,9) Т-критерий составил 0,24 SD – остеопения отсутствовала [1].

Обсуждение результатов исследования

Хорошо известно, что при одинаковом ИМТ у разных людей может быть различное соотношение жировой и мышечной массы. При анализе распространенности ожирения это соотношение изучается сравнительно редко и при описании контингента обследуемых, как правило, используется классификация ожирения по ИМТ. В основном изучается влияние массы тела на смертность. Исследования последних лет демонстрируют, что пожилые люди с избыточной массой тела и даже ожирением 1-2 ст. имеют такой же или даже более низкий риск смерти, чем пожилые люди с нормальным и сниженным ИМТ [2]. Большинство исследований, показавших положительное влияние избыточной массы тела на снижение смертности у пожилых, были проведены в Канаде, США и Европе. Изучение частоты встречаемости различных значений ИМТ в Российском исследовании «Хрусталь» показало, что у пожилых нормальные значения его имели только 19,5% участников (n=119). Анализ влияния ИМТ на выживаемость выявил, что худший показатель выживаемости был у участников исследования с ИМТ ≤ 24,9 кг/м² в течение 2,5, 5 и 9 лет наблюдения [5]. Однако Т. Fukuda и соавт. (2018) в исследовании с участием 716 человек

выявили, что саркопеническое ожирение, определяемое при помощи ДРА, было в значительной степени связано с ССЗ при висцеральном фенотипе ожирения [8].

Проведение крупномасштабных исследований, ориентированных на выделение диагностических критериев фенотипов саркопенического ожирения (висцерального и подкожного) обеспечат персонализированный подход к терапии и профилактике этого синдрома. По нашим данным, распространенность фенотипа саркопениции и ВО встречалась в среднем возрасте практически у каждой третьей в исследуемой выборке, а в пожилом достигала 41%. Можно предположить, что у пациенток с таким КСТ по мере старения организма будет возрастать вероятность развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и в последующей кардиоренальной патологии. Соответственно, в этой группы риска уже в среднем возрасте следует принимать активные меры по снижению УрВЖ и поддержанию ММ. При изучении взаимосвязи ожирения со снижением МПКТ в литературе имеется много противоречивых данных. В крупном поперечном исследовании, проведенном в США, изучалась взаимосвязь между висцеральным и подкожным жиром и МПКТ в поясничном отделе позвоночника на большой когорте участников (10455) в возрасте от 20 до 59 лет. Исследование продемонстрировало, что между МПКТ и ВО наблюдалась нелинейная, U-образная зависимость в молодом и среднем возрасте [11].

В другом систематическом обзоре и метаанализе была выявлена отрицательная связь между жировой массой и МПКТ только у мужчин и у лиц в возрасте до 25 лет [7]. Поперечное исследование 344 малайзийских женщин в возрасте от 50 лет и старше, направленное на изучение взаимосвязи между МПКТ (определялось с помощью ультразвука пяточной кости по скорости звука SOS и показателя Т-критерия) и КСТ (по данным БИА) продемонстрировало тот факт, что «неоптимальное здоровье костей» женщин среднего и пожилого возраста было связано с количеством беременностей, возрастом и низким весом [6]. В этом исследовании также было показано, что 43% малайзийских женщин в возрасте 50+ имели средний и высокий риск развития остеопороза, что согласуется с нашими данными – распространенность остеопении составляла 33,7% в среднем и 56,6% в пожилом возрасте в исследуемой нами выборке. При изучении взаимосвязи между МПКТ и КСТ среди Катарских женщин оказалось, что ММ являлась более сильным положительным предиктором для МПКТ по сравнению с висцеральным жиром. Авторы предполагают, что ВО не может являться «защитным» фактором для костей у женщин с тяжелым ожирением и делают вывод, что этот вопрос требует дальнейшего изучения [10].

Выводы

1. Частота встречаемости остеопении и саркопениции у женщин была сопоставима в среднем (33,7% и 30,3%) и пожилом (56,5% и 58,5%) возрасте в исследуемой выборке. Однако висцеральное ожирение в пожилом возрасте было распространено в 2 раза чаще (82,4%), чем в среднем (41,9%). В среднем возрасте можно выделить группу риска неблагоприятного профиля композиционного состава тела: сочетание сниженной мышечной массы и повышенного уровня висцерального жира (фенотип саркопенического ожирения). В пожилом возрасте количество пациенток с саркопеницией и висцеральным ожирением увеличивается в сравнении со средним возрастом, но сохраняется еще достаточное количество женщин с нормальной мышечной массой, что требует персонализированных подходов к профилактике и лечению.
2. При изучении показателей МПКТ (Т-критерия) по данным ультразвуковой денситометрии пяточной кости не было выявлено линейной взаимосвязи между остеопенией и сниженными значениями мышечной массы в данной выборке, однако с уменьшением ИМТ прослеживалась тенденция к увеличению частоты встречаемости остеопении у женщин как среднего, так и пожилого возраста. Данный вопрос требует последующего более детального изучения. Однако ранний скрининг на остеопению следует начинать уже в среднем возрасте.

Литература (references)

1. Баженова Д.С., Айрапетян К.Э., Голованова Е.Д., Михалик Д.С. Старение костной ткани у женщин зрелого и пожилого возраста // Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2022. – №1. – С. 39-46. [Bazhenova D.S., Ajrapetjan K.J., Golovanova E.D., Mihalik D.S. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy medicinskoy akademii*. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – N1. – P. 39-46. (in Russian)]
2. Бернс С. А., Шептулина А. Ф., Мамутова Э. М., Киселев А. Р., Драпкина О. М. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2023. – Т. 22, №6. – С. 78-85. [Berns S. A., Sheptulina A. F., Mamutova E. M., Kiselev A. R.,

- Drapkina O. M. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2023. – V.22, №6. – P.78-85. (in Russian)]
3. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П. 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.Yu., Gladkova E.N., Evstigneeva L.P. et al. *Travmatologiya i ortopediya Rossi*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2018. – V.24, N1. – P. 155-168. (in Russian)]
 4. Тополянская С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость // Сеченовский вестник, 2020. – Т.11, №4. – С. 23-35. [Topolyanskaya S.V. *Sechenovskii vestnik*. Sechenov Medical Journal. – 2020. – V.11, N4. – P. 23-35. (in Russian)]
 5. Турушева А.В., Фролова Е.В. Влияние избыточного веса и ожирения на смертность у пожилых: результаты девятилетнего проспективного исследования ХРУСТАЛЬ. Российский журнал гериатрической медицины, 2021. – Т.1, №5. – С. 44-52. [Turusheva A.V., Frolova E.V. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. Russian Journal of Geriatric Medicine. – 2021. – V.1, N5. – P. 44-52. (in Russian)]
 6. Chin KY, Low NY, Dewiputri WI, Ima-Nirwanaa S. Factors Associated with Bone Health in Malaysian Middle-Aged and Elderly Women Assessed via Quantitative Ultrasound // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2017. – V.14, N7. – P. 736-749.
 7. Dolan E, Swinton PA, Sale C, Healy A, O'Reilly J. Influence of adipose tissue mass on bone mass in an overweight or obese population: systematic review and meta-analysis // Nutrition Reviews. – 2017. – V.75, N10. – P. 858-870.
 8. Fukuda, T., Bouchi, R., Takeuchi, T., Tsujimoto, K., Minami, I. et al. Sarcopenic obesity assessed using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) can predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a retrospective observational study // Diabetic Medicine. – 2020. – V.37. – P. 105-113.
 9. Kaji H. Interaction between Muscle and Bone. Journal Bone Metabolism, 2014. – V.21. – P. 29-40.
 10. Kerkadi A, Lathief S, Khial Y, Teleb T, Attieh G et al. The Relationship Between Bone Mineral Density and Body Composition Among Qatari Women With High Rate of Obesity: Qatar Biobank Data // Frontiers in Nutrition, 2022. – V.9.
 11. Lin Y, Zhong X, Lu D, Yao W, Zhou J et al. Association of visceral and subcutaneous fat with bone mineral density in US adults: a cross-sectional study // Scientific Reports. – 2023. – V.13.
 12. Mancuso P, Boucharde B. The Impact of Aging on Adipose Function and Adipokine Synthesis // Frontiers of Endocrinology (Lausanne). – 2019. – V.11, N10. – P.137-139.
 13. Perna S, Spadaccini D, Rondanelli M. Sarcopenic obesity: time to target the phenotypes // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. – 2019. – V.10, N3. – P. 710-711.
 14. Reiss J, Iglseeder B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C et al. Sarcopenia and osteoporosis are interrelated in geriatric inpatients // Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie. – 2019. – V.52. – P. 688-693.
 15. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>

Информация об авторах

Баженова Дарья Сергеевна – аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Врач-терапевт ОГБУЗ «Смоленская ЦРБ». E-mail: benbarnes2014@yandex.ru

Дехнич Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oz.smolensk@yandex.ru

Михалик Дмитрий Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

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

Куцевалова Оксана Евгеньевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kucevalovaoksana8@gmail.co

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616.61/63:616.12

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.14 EDN: FJFCMA

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ© Базина И.Б.¹, Козырев О.А.¹, Акуленок Е.В.¹, Сидоренко К.В.¹, Хохлова Ю.А.^{1,2},
Зубков С.К.¹, Павлова М.В.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Городская клиническая больница №1, Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40*Резюме*

Цель. Проанализировать течение хронических форм ИБС, ее осложнений у больных с бессимптомной гиперурикемией и без гиперурикемии, оценить коррекцию уровня мочевой кислоты в кардиологической практике.

Методика. Проанализированы материалы историй болезни пациентов, находившихся на лечении в кардиологическом отделении ОГБУЗ «Городская клиническая больница №1» с хроническими формами ИБС.

Результаты. Обследовано 64 больных с хроническими формами ИБС в возрасте от 34 до 84 лет. Пациенты с гиперурикемией (42 человека) составили 1-ю группу; пациенты без гиперурикемии (22 человека) – 2 группу. В 1-й группе чаще отмечались сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, нарушения ритма), сахарный диабет 2 типа, более высокие значения общего холестерина ($p \leq 0,05$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($p \leq 0,01$), С-реактивного белка ($p \leq 0,001$). Индекс SCORE2 в 1-й группе составил $15,1 \pm 6,7$, во 2-й группе $12,5 \pm 7,8$. Больные с очень высоким сердечно-сосудистым риском в 1-й группе составили 54,8%, с высоким риском – 23,7%; во 2-й группе 40,9% и 22,7% соответственно. Показатели внутрисердечной гемодинамики в обеих группах достоверно не отличались. Толщина комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии преобладала у пациентов с гиперурикемией ($p \leq 0,05$). В 1-й группе аллопуринол был назначен 16,7% пациентов. Больные с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском составили 78,5%, что свидетельствует о недостаточной коррекции уровня мочевой кислоты у кардиологических больных.

Заключение. У пациентов с гиперурикемией отмечается более тяжелое течение сердечно-сосудистых заболеваний за счет значительных метаболических нарушений, воспалительных реакций, ремоделирования сердца и сосудов, снижения скорости клубочковой фильтрации. У кардиологических больных недостаточно активно проводится коррекция уровня мочевой кислоты с достижением ее целевых уровней ниже 300 мкмоль/л.

Ключевые слова: гиперурикемия, сердечно-сосудистые заболевания, аллопуринол

THE COURSE OF CHRONIC FORMS OF CORONARY HEART DISEASE IN ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIABazina I.B.¹, Kozyrev O.A.¹, Akulenok E.V.¹, Sidorenko K.V.², Khokhlova Yu.A.^{1,2}, Zubkov S.K.¹,
Pavlova M.V.¹¹Smolensk State Medical University, Krupskoj St., 28, 214019, Smolensk, Russia²City Clinical Hospital N1, 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To analyze the course of chronic forms of coronary artery disease, its complications in patients with asymptomatic hyperuricemia and without hyperuricemia, evaluate the correction of uric acid levels in cardiac practice.

Methods. The materials of medical histories of patients who were treated in the cardiology department of the OGBUZ "City Clinical Hospital N1" with chronic forms were analyzed of chronic forms of coronary artery disease.

Results. 64 patients with chronic forms of coronary artery disease aged 34 to 84 years were examined. Patients with hyperuricemia (42 subjects) comprised Group 1; patients without hyperuricemia (22

people) – group 2. In group 1, cardiovascular complications (myocardial infarction, stroke, rhythm disturbances), type 2 diabetes mellitus, higher values of total cholesterol ($p \leq 0.05$), low-density lipoprotein cholesterol ($p \leq 0.01$), C-reactive protein ($p \leq 0.001$). The SCORE2 index in the 1st group was 15.1 ± 6.7 ., In the 2nd group 12.5 ± 7.8 . Patients with a very high cardiovascular risk in group 1 amounted to 54.8%, with a high risk – 23.7%; in group 2, 40.9% and 22.7%, respectively. Intracardiac hemodynamics in both groups did not differ significantly. The thickness of the intima-media complex of the common carotid artery prevailed in patients with hyperuricemia ($p \leq 0.05$). In Group 1, allopurinol was prescribed to 16.7% of patients. Patients with very high and high cardiovascular risk amounted to 78.5%, which indicates insufficient correction of uric acid levels in cardiac patients.

Conclusion. Patients with hyperuricemia have a more severe course of cardiovascular diseases due to significant metabolic disorders, inflammatory reactions, remodeling of the heart and blood vessels, and a decrease in GFR. In cardiac patients, the correction of the MC level is not actively carried out with the achievement of its target levels below 300 $\mu\text{mol/L}$.

Keywords: hyperuricemia, cardiovascular diseases, allopurinol

Введение

Бессимптомная гиперурикемия – повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови без подагрического артрита, тофусов или уратных камней в почках [1]. Ее распространенность в Российской Федерации составляет 16,8-25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин в возрасте от 25 до 64 лет [4, 11]. Уровень мочевой кислоты более 360 $\mu\text{mol/L}$, при котором возможен процесс ее кристаллизации в физиологических условиях, рассматривается как гиперурикемия, причем независимо от пола [3]. В основе гиперурикемии лежат снижение экскреции мочевой кислоты, повышение ее продукции и сочетание данных факторов. На сегодняшний день не вызывает сомнений большое значение наследственной предрасположенности к гиперурикемии, вклад которой может составлять 30-60% и реализуется в основном, в первой половине жизни [14]. С возрастом ведущие позиции в развитии гиперурикемии начинают занимать приобретенные факторы: артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром, хроническая болезнь почек (ХБП), прием диуретиков и аспирина, ожирение, злоупотребление алкоголем, менопауза у женщин [3]. С другой стороны, известно, что гиперурикемия является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда (ОИМ), сердечной недостаточности (СН), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистой и общей смерти [10]. К настоящему времени накоплено огромное количество работ, подтверждающих взаимосвязь между гиперурикемией и АГ, гипертрофией левого желудочка, фибрилляцией предсердий, инсультом, сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом, ХБП [12]. В основе неблагоприятного воздействия повышенного уровня мочевой кислоты: избыточная активность ксантиноксидазы, окислительный стресс, сниженная продукция оксида азота, эндотелиальная дисфункция, активация ренин-ангиотензиновой системы, воспаление в стенке сосудов и канальцев (в том числе индуцированное депозитами кристаллов мононатрия уратов), инсулино-резистентность, окисление липопротеинов низкой плотности и другие [7, 8]. Несмотря на известные патологические влияния мочевой кислоты, вокруг принципов и подходов к коррекции гиперурикемии ведется много споров.

Цель исследования – проанализировать течение хронических форм ИБС, ее осложнений у больных с гиперурикемией и без гиперурикемии, оценить коррекцию гиперурикемии в кардиологической практике.

Методика

Изучены материалы историй болезни 64 пациентов, находившихся на лечении в кардиологическом отделении ОГБУЗ «Городская клиническая больница №1» с хроническими формами ИБС. Всем выполнялось ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА) на аппарате «Philips EPIQ CVx», эхокардиографию (ЭхоКГ) – на аппарате «УЗ-сканер VIVI D-q». Биохимические исследования выполнялись в клинической лаборатории по стандартным методикам. Массу миокарда левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка вычисляли по формулам на основании рекомендаций по ЭхоКГ [17]. Сердечно-сосудистый риск (ССР) определяли с использованием шкалы SCORE2 и SCORE2-OP. Полученные данные на каждого пациента внесены в таблицу Excel и в последующем проведен статистический анализ с помощью программы SPSS 20.0. Проведено вычисление частот встречаемости признаков, 95% ДИ; определение средних значений (M) и стандартной ошибки среднего (m) для количественных признаков. Сравнение частот выполнено с помощью критерия χ^2 . Сравнение количественных

показателей выполнено с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок (в случае нормального распределения показателя).

Результаты исследования

Обследовано 64 больных с хроническими формами ИБС в возрасте от 34 до 84 лет. Пациенты с гиперурикемией (42 человека) составили 1-ю группу; пациенты без гиперурикемии (22 человека) – 2 группу. В 1-й группе средний возраст составил 66,9 (13,7) лет. Мужчин было 19 чел. (45,2%), женщин – 23 чел. (54,8%). Индекс массы тела (ИМТ) – 32,9 (8,8) кг/м². ИМ перенесли 8 чел. (19%), ОНМК – 3 чел. (7,1%), СД отмечался у 12 чел. (28,6%), фибрилляция предсердий (ФП) – у 14 чел. (33,3%), АГ – 100%. Во 2-й группе больных средний возраст 67,1 (10,3) лет. Мужчин было 8 чел. (36,4%), женщин – 14 чел. (63,6%). ИМТ 28,9 (5,1) кг/м². ИМ перенесли 3 чел. (15%), ОНМК – 2 чел. (9%), СД страдали 5 чел. (22,7%), ФП – 7 чел. (31,8%), АГ – 100%. Полученные цифры в обеих группах сопоставимы, однако, в 1-й группе отмечается больше мужчин, чаще встречаются СД и сердечно-сосудистые осложнения. В 1-й группе больных достоверно выше уровни общего холестерина и ХС ЛПНП, а также СРБ (табл. 1). Имеется тенденция к снижению СКФ в 1-й группе, по сравнению со 2-й.

Таблица 1. Биохимические показатели крови у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатели	1-я группа (N = 42)	2-я группа (N = 22)
Общий холестерин (ммоль/л)	4,6 (1,1)	3,8 (0,8)**
Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (ммоль/л)	2,9 (0,8)	2,6 (0,7)*
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (ммоль/л)	1,1 (0,3)	0,9 (0,3)
Триглицериды (ТГ) (ммоль/л)	0,9 (0,3)	1,1 (0,9)
Коэффициент атерогенности (КА)	3,1 (1,6)	3,4 (1,3)
Глюкоза (ммоль/л)	6,0 (1,4)	6,2 (1,2)
Мочевая кислота (мкмоль/л)	475,0 (89,7)	296,0 (44,9)
С-реактивный белок (СРБ) (ЕД/л)	1,5 (0,6)	0,8 (0,6)***
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин)	75,9 (23,9)	82,9 (26,5)

Примечание * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$

Индекс SCORE2 в 1-й группе составил 15,1 (6,7). В этой группе очень высокий ССР (наличие доказанного сердечно-сосудистого заболевания, СД, перенесенный ИМ, ОНМК) отмечался у 23 чел. (54,8%), высокий риск – у 10 чел. (23,7%), средний риск – у 7 чел. (16,7%), низкий риск – у 2 чел. (4,8%). Индекс SCORE2 во 2-й группе составил 12,5 (7,8). Очень высокий ССР встречался у 9 чел. (40,9%), высокий риск – у 5 чел. (22,7%), средний риск – у 8 чел. (36,4%). Пациенты с низким риском отсутствовали. Таким образом, в 1-й группе преобладают больные с очень высоким ССР, их больше, чем во 2-й группе. Во 2-й группе число больных с очень высоким и средним риском было почти одинаковым. Низкого ССР не отмечено. Показатели внутрисердечной гемодинамике достоверно не отличались. Толщина комплекса «интима-медиа» слева достоверно больше у пациентов 1-й группы (табл. 2).

В 1-й группе выявлена обратная корреляция между СКФ и задней стенкой левого желудочка (коэффициент корреляции (КК) – 0,36; $p \leq 0,05$), между СКФ и толщиной комплекса «интима-медиа» справа (КК – 0,43; $p \leq 0,05$), между СКФ и толщиной комплекса «интима-медиа» слева (КК – 0,45; $p \leq 0,05$). Выявлена прямая корреляция между общим холестерином и СРБ (КК 0,58; $p \leq 0,001$), ХС ЛПНП и толщиной задней стенки левого желудочка (КК 0,40; $p \leq 0,05$), ХС ЛПНП и толщиной межжелудочковой перегородки (КК 0,31; $p \leq 0,05$), ХС ЛПВП и фракцией выброса левого желудочка (КК 0,41; $p \leq 0,05$), между уровнем мочевой кислоты и толщиной задней стенки левого желудочка (КК 0,32; $p \leq 0,05$).

Во 2-й группе выявлена обратная корреляционная зависимость между СКФ и СРБ (КК – 0,44; $p \leq 0,05$), между СКФ и толщиной комплекса «интима-медиа» слева (КК – 0,44; $p \leq 0,05$). Найдена прямая корреляция между СКФ и ИМТ (КК 0,51; $p \leq 0,001$), СКФ и толщиной задней стенки левого желудочка (КК 0,46; $p \leq 0,05$), СКФ и ОХ (КК 0,47; $p \leq 0,05$), уровнем мочевой кислоты и КА (КК 0,45; $p \leq 0,05$), СРБ и SCORE2 (КК 0,45; $p \leq 0,05$). Учитывая связь между гиперурикемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, важным вопросом является коррекция уровня мочевой кислоты и назначение урикодепрессантов. В 1-й группе с гиперурикемией аллопуринол был

назначен 16,7% пациентов, в то время как очень высокий ССР отмечался у 54,8%, а высокий риск – у 23,7%. Лозартан получали 69% больных, лизиноприл 23,8%.

Таблица 2. Показатели центральной гемодинамики и сосудистого ремоделирования

Показатели ЭхоКГ и УЗИ БЦА	1-я группа (N = 42)	2-я группа (N = 22)
Фракция выброса левого желудочка (%)	57,1 (6,9)	57,1 (5,6)
Левое предсердие (мм)	42,4 (9,0)	42,9 (6,3)
Конечно-систолический размер левого желудочка (мм)	35,8 (10,7)	36,6 (7,1)
Конечно-диастолический размер левого желудочка (мм)	54,4 (12,5)	49,6 (8,6)
Толщина межжелудочковой перегородки (мм)	11,8 (2,2)	11,4 (2,9)
Толщина задней стенки левого желудочка (мм)	11,3 (2,2)	11,2 (2,7)
Индекс массы миокарда левого желудочка (г/м ²)	131,4 (30,8)	134,4 (30,3)
Толщина комплекса «интима-медиа» в области бифуркации внутренней сонной артерии справа (мм)	1,1 (0,15)	1,1 (0,1)
Толщина комплекса «интима-медиа» в области бифуркации внутренней сонной артерии слева (мм)	1,1 (0,17)	1,0 (0,1)*
Стеноз в области бифуркации общей сонной артерии (%)	26,3 (12,3)	23,6 (9,2)

Примечание * – $p \leq 0,05$

Обсуждение результатов исследования

Несмотря на продемонстрированные в экспериментальных исследованиях антиоксидантные свойства МК и возможные кардиопротективные эффекты, гиперурикемия – фактор неблагоприятного прогноза в общей популяции, у больных АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Гиперурикемия у больных АГ рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [5]. У всех обследованных пациентов встречалась АГ и хронические формы ИБС. Возраст больных 1-й и 2-й группы сопоставим. В обеих группах преобладали женщины, вероятно, это связано с возрастом пациентов (средний возраст старше 65 лет). В 1-й группе больных с бессимптомной гиперурикемией отмечалась тенденция преобладания сердечно-сосудистых осложнений и развития СД.

Поскольку мочевая кислота стимулирует образование ангиотензина II, окислительный стресс и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [9, 13], ее концентрация напрямую коррелирует с выраженностью сердечной недостаточности и является маркером развития ИМ [3]. В 1-й группе обследованных нами пациентов ИМ перенесли 19% больных, во 2-й группе 15%. Гиперурикемия, безусловно, ассоциируется с ХБП [2]. В нашем исследовании средние значения СКФ снижены в обеих группах: в 1-й группе СКФ составила $75,9 \pm 23,9$ мл/мин, во 2-й группе $82,9 \pm 26,5$ мл/мин. Имеется тенденция к более низким показателям СКФ в 1-й группе.

По данным литературы, гиперурикемия способствует развитию эндотелиальной дисфункции [18], окислению ХСЛНП [6]. При сравнении показателей липидограммы наших пациентов выявлено достоверное повышение уровней общего холестерина и ХС ЛПНП у больных 1-й группы (табл. 1). Известна взаимосвязь между гиперурикемией и маркерами воспаления [16]. В нашей работе при бессимптомной гиперурикемии у больных ИБС и АГ выявлена прямая корреляция между уровнем общего холестерина и СРБ (КК 0,58; $p \leq 0,001$). В этой же группе пациентов (1-я группа) значения мочевой кислоты и ХС ЛПНП напрямую коррелировали с показателями центральной гемодинамики, способствуя процессам ремоделирования миокарда и развитию сердечной недостаточности. Таким образом, более частое развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных 1-й группы с бессимптомной гиперурикемией, по сравнению со 2-й группой, связано с преобладанием гиперлипидемии, ХС ЛПНП, СРБ. Кроме этого, мочевая кислота может проникать через поврежденный эндотелий и дополнительно способствовать развитию атеросклеротических бляшек. Процессы сосудистого ремоделирования доказаны у всех обследованных больных на примере толщины комплекса «интима-медиа» в области бифуркации сонной артерии (табл. 2), достоверно они более выраженные в 1-й группе. Процент стенозирования БЦА в обеих группах пациентов не отличался.

Многие врачи общей практики, кардиологи часто сталкиваются с больными, у которых повышен уровень мочевой кислоты. При этом возникает сомнение в необходимости коррекции бессимптомной ГУ. Некоторые специалисты не знают, до каких значений нужно снижать МК и что делать с ГУ. Согласно консенсусу ESC и РКО, при бессимптомной гиперурикемии и высоком

ССР должна проводиться уратснижающая терапия [1], необходимо оценивать наличие сопутствующих заболеваний и считать целевым уровень мочевого кислоты в сыворотке крови ниже 300 мкмоль/л. Нами оценивался ССР по индексу SCORE2. Средние значения индекса SCORE2 в 1-й группе составили $15,1 \pm 6,7\%$. В этой группе очень высокий ССР (наличие доказанного ССЗ, СД, перенесенный ИМ, ОНМК) отмечался у 54,8%, высокий риск – у 23,7% больных. Следовательно, лечение урикодепрессантами должны были получать 78,5% больных с ГУ. Однако, в 1-й группе аллопуринол, как основной урикодепрессант, назначался только 16,7% больных. Доказано, что аллопуринол снижает риски развития не только хронической сердечной недостаточности, но и ИМ, инсульта, благоприятно влияет на артериальное давление, ИР и уровни ключевых цитокинов у больных с метаболическими нарушениями, уменьшает активацию ренин-ангиотензиновой системы [2]. При выписке нашим пациентам с бессимптомной гиперурикемией не рекомендовался контроль уровня мочевого кислоты и достижение ее целевых уровней.

Больные 1-й группы (69%) получали лозартан, 23,8% – лизиноприл в составе антигипертензивной терапии и терапии сердечной недостаточности. По данным исследований, ингибиторы АПФ, в частности лизиноприл, обладают способностью увеличивать почечную экскрецию мочевого кислоты за счет снижения реабсорбции в проксимальных канальцах [15]. Лозартан обладает способностью снижать концентрацию мочевого кислоты как у здоровых, так и у пациентов с АГ, в том числе, на фоне лечения диуретиками [5]. Однако эти плеiotропные свойства препаратов не позволяют врачу достичь целевых уровней мочевого кислоты. Тактика ведения больных с бессимптомной гиперурикемией с использованием урикодепрессантов по показаниям должна шире применяться в практическом здравоохранении.

Заключение

У пациентов с бессимптомной гиперурикемией отмечается более тяжелое течение сердечно-сосудистых заболеваний за счет значительных метаболических нарушений, воспалительных реакций, ремоделирования сердца и сосудов, снижения скорости клубочковой фильтрации. У кардиологических больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском не достаточно активно проводится коррекция уровня мочевого кислоты и достижение ее целевого уровня ниже 300 мкмоль/л. Назначение урикодепрессантов позволит снизить количество коронарных осложнений, замедлить прогрессирование хронической болезни почек и системного атеросклероза.

Литература (references)

1. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С. и др. Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17. – N7. – С. 32-38. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Petrova M.S. i dr. *Effektivnaya farmakoterapiya. Effective Pharmacotherapy.* – 2021. – T.17. – N7. – P. 32-38. (in Russian)]
2. Бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск: отдельные пазлы или единая картина? // Лечащий Врач. – 2021. – Т.24. – N12. – С. 85-89. [*Lechashchij Vrach. Attending Physician.* – 2021. – T.24. – N12. – P. 85-89. (in Russian)]
3. Елисеева М.Е., Елисеев М.С. Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции // Кардиология Терапия. Доктор.Ру. – 2019. – Т.157. – N2. – С. 47-54. [Eliseeva M.E., Eliseev M.S. *Kardiologiya Terapiya. Doktor.Ru.* Cardiology Therapy. Dr. Ru. – 2019. – T.157. – N2. – P. 47-54. (in Russian)]
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т.2. – N10. – С. 153-159. [SHal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. i dr. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2014. – T.2. – N10. – P. 153-159. (in Russian)]
5. Шостак Н.А., Аничков Д.А. Рациональный выбор антигипертензивного препарата у больных метаболическим синдромом с гиперурикемией или подагрой // Клиницист. – 2006. – N1. – С. 38-43. [Shostak N.A., Anichkov D.A. *Klinicist. Clinician.* – 2006. – N 1. – P. 38-43. (in Russian)]
6. Bagnati M., Perugini C., Cau C. et al. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. // *Biochemical Journal.* – 1999. – N340 (Pt 1). – P. 143-152.

7. Borghi C., Agabiti-Rosei E., Johnson R.J. et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. // European Journal of Internal Medicine. – 2020. – N80. – P. 1-11.
8. Borghi C., Domienik-Karłowicz J., Tykarski A. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update // Cardiology Journal. – 2021. – V.1. – N28. – P. 1-14.
9. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system // Journal of Hypertension. – 2008. – V.26. – N2. – P. 269-275.
10. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet. – 2002. – V. 359. – N9311. – P. 995-1003.
11. Dalbeth N., House M.E., Aati O. et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2015. – V.4. – N5. – P. 908-911.
12. Grassi G, Vanoli J, Facchetti R, Mancia G. Uric Acid, Hypertensive Phenotypes, and Organ Damage: Data from the Pamela Study // Current Hypertension Reports. – 2022. – V.2. – N24. – P. 29-35.
13. Hongsha Wang, Haifeng Zhang, Lin Sun, Weieing Gup. Am // Journal of Translational Medicine. – 2018. – V.10. – N9. – P. 2749-2763.
14. Ko Y.L. Genetics of hyperuricemia and gout: Insights from recent genome-wide association studies and Mendelian randomization studies // Tzu Chi Medical Journal. – 2022. – V.3. – N34. – P. 261-269.
15. Leonetti G. Comparison of metabolic and hemodynamic effects of hydrochlorothiazide in monotherapy and in association with lisinopril. An Italian multicenter study // Minerva Cardioangiologia. – 1995. – V.43. – N9. – P. 389-398.
16. Leyva F., Anker S.D., Godsland I.F. et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation // European Heart Journal. – 1998. – N19. – P. 1814-1822.
17. Owens P., Kelly L., Nallen R. et al. Comparison of antihypertensive and metabolic effects of losartan and losartan in combination with hydrochlorothiazide – a randomized controlled trial // Journal of Hypertension. – 2000. – N18. – P. 339-345.
18. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J. Effect of local hyperuricaemia on endothelial function in the human forearm vascular bed // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2000. – N49. – P. 511.

Информация об авторах

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

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

Акуленок Екатерина Викторовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sokaterakul@gmail.com

Сидоренко Катерина Викторовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kristinochas@mail.ru

Хохлова Юлия Анатольевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии ОГБУЗ «Городская Клиническая больница №1», доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kho.julia@list.ru

Зубков Сергей Константинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zub2104@gmail.com

Павлова Марина Владимировна – ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: wedmashka007@rambler.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.05.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616.12-008.331.1

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.15 EDN: GDGPBZ

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
В СОЧЕТАНИИ С ТАХИКАРДИЕЙ**

© Янковая Т.Н., Кулешов Н.С., Деревянкина А.В.

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

Цель. Предоставить клинический случай лечения пациентки с артериальной гипертензией в сочетании с тахикардией.

Методика. Анализ лечебно-диагностической тактики ведения пациентки с артериальной гипертензией в сочетании с тахикардией. Проанализирована доступная литература по влиянию тахикардии и артериальной гипертензии на прогноз и риск сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты. Представлен клинический случай лечения пациентки с артериальной гипертензией и тахикардией. Проанализировано влияние гипотензивной терапии на клиническую симптоматику, показатели артериального давления и пульса, описаны результаты лечения.

Заключение. Правильный выбор антигипертензивных препаратов является чрезвычайно важным элементом терапии больных АГ, протекающей на фоне тахикардии. Адекватная комбинация антигипертензивных препаратов у таких пациентов позволяет снизить риск смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Существует необходимость дифференцированного подхода к подбору гипотензивной терапии, для пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с тахикардией, для улучшения прогноза и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тахикардия, гипотензивная терапия

**A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF HYPERTENSION IN COMBINATION
WITH TACHYCARDIA IN A POLYCLINIC**

Yankovaya T.N., Kuleshov N.S., Derevyankina A.V.

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

Objective. To provide a clinical case of treatment of a patient with arterial hypertension in combination with tachycardia.

Methods. Outpatient follow-up, analysis of therapeutic and diagnostic tactics for the management of a patient with arterial hypertension in combination with tachycardia. The available literature on the effect of tachycardia and hypertension on the prognosis and risk of cardiovascular complications has been analyzed.

Results. A clinical case of outpatient management of a patient with arterial hypertension and tachycardia is presented. The effect of antihypertensive therapy on clinical symptoms, blood pressure and pulse parameters is analyzed, and treatment results are described.

Conclusion. The correct choice of antihypertensive drugs is an extremely important element of the therapy of patients with hypertension, occurring against the background of tachycardia. An adequate combination of antihypertensive drugs in such patients reduces the risk of mortality from cardiovascular complications. A differentiated approach to the selection of antihypertensive therapy is necessary for patients with arterial hypertension in combination with tachycardia, to improve the prognosis and reduce the risk of cardiovascular complications.

Keywords: arterial hypertension, tachycardia, hypotensive therapy

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частым сердечно-сосудистым заболеванием в Российской Федерации, согласно данным полученным в ходе исследования ЭССЕ-РФ («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации»), в которое включены 20 652 жителя РФ в возрасте 25–65 лет из 12 различных регионов. АГ диагностирована у 50,2% участников, при этом среди всех больных АГ лишь 61,1% принимали гипотензивные препараты. Более того, анализ соответствия проводимой антигипертензивной терапии современным рекомендациям [1] установил, что доля эффективно леченных больных АГ составила только 11,3% среди женщин и 7,6% среди мужчин [2,3,4,7]. Низкий контроль АГ в РФ тесно связан не только с низким качеством медикаментозного лечения, но и с такими модифицируемыми факторами риска, как потребление алкоголя, ожирение, высокий уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС), гипергликемия [5, 12].

По данным исследования у 31% больных АГ отмечается сочетание повышения артериального давления и тахикардии [5]. Впервые в 1945 г установлена связь между повышением ЧСС и артериального давления (АД). Было выявлено, что в условиях стресса и активации симпатoadреналовой системы развиваются тахикардия и АГ [2]. Связь между тахикардией и стойким повышением АД, а также влияние ЧСС на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) изучались в целом ряде исследований [3-7]. Стойкая тахикардия (ЧСС более 90 в 1 мин) повышает риск смерти не только у больных АГ, но и в общей популяции, поэтому она считается самостоятельным фактором риска и важной точкой приложения антигипертензивных препаратов [9]. В исследовании HARVEST была выявлена корреляция между высокой ЧСС и повышением АД у пациентов с АГ I стадии [12]. В этом когортном исследовании у пациентов с АГ и стойкой тахикардией после учета влияния всех других факторов риска вероятность развития осложнений за 6,4 года наблюдения оказалась вдвое выше, чем у лиц с низкой ЧСС. По данным Фремингемского исследования, более высокая ЧСС ассоциирована с увеличением в 2 раза суммарного риска ССО, включая смерть от сердечно-сосудистых причин [10]. Это может быть связано с дополнительным нарушением функции эндотелия и уменьшением продолжительности сердечной диастолы вследствие тахикардии. По данным международного регистра CLARIFY, медикаментозное снижение ЧСС способствует улучшению эндотелиальной функции и диастолической функции сердца [13]. Еще в одном исследовании была выявлена связь между повышением ЧСС и ремоделированием и увеличением показателя комплекса интима–медиа у пациентов с АГ. При этом величина ЧСС оказалась более существенным фактором риска, чем уровень систолического АД [11].

В последнее время, было выявлено, что у лиц с тахикардией чаще развиваются нарушение толерантности к глюкозе, ожирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа [10, 11]. Современные данные позволяют считать, что чем ниже ЧСС при АГ, тем ниже вероятность развития метаболических нарушений. Описанный ниже клинический случай успешного лечения АГ в сочетании с тахикардией демонстрирует не только актуальность данной проблемы, но и пути ее успешного решения.

Целью исследования явилось предоставление клинического случая лечения пациентки с артериальной гипертензией в сочетании с тахикардией.

Методика

Анализ лечебно-диагностической тактики ведения пациентки с артериальной гипертензией в сочетании с тахикардией. Проанализирована доступная литература по влиянию тахикардии и артериальной гипертензии на прогноз и риск сердечно-сосудистой осложнений.

Описание клинического случая

Пациентка А., в возрасте 45 лет, (09.11.2023) обратилась к терапевту в связи с жалобами на тяжесть в затылке, шум в голове, головную боль, сердцебиение, чувство перебоев в области сердца, которые появлялись при повышении уровня АД >160/98 мм. рт. ст.

Из анамнеза заболевания выявлено, что страдает АГ в течение 3 лет максимальные значения АД – 163/97 мм рт. ст. Гипотензивную терапию постоянно не принимает, только при повышении АД использует 12,5 мг каптоприла. АД регулярно не измеряет и не контролирует. Последние 1,5 года

отмечает сердцебиение и чувство перебоев в работе сердца, которые купирует приемом 20 мг анаприлина пару раз в неделю. С сентября 2024 года отмечает повышение АД >160/90 мм. рт. ст. – до 3-4 раз в неделю, прием 12,5 мг каптоприла мало эффективен. Два дня назад после эмоционального напряжения отмечалось повышение АД 165/98 мм. рт. ст., которое сопровождалось выраженной клинической картиной (головная боль, мелькание «мушек» перед глазами, тошнота), была вызвана бригада СМП. Эпизод повышения АД купирован с использованием сублингвального приема 25 мг каптоприла, врач рекомендовал обратиться в поликлинику по месту жительства для оптимизации медикаментозного лечения АГ.

Анамнез жизни: образование – среднее специальное, в настоящее время работает статистом (сидячая работа, характеризует ее пациентка как «нервную»). Вредные привычки (курение, алкоголь) отрицает. Питается регулярно (4-5 раз в день), любит консервы, соленые и копченые мясные продукты, соусы. Употребляет 3-4 чашки кофе в день. Перенесенные заболевания: двусторонняя вирусная пневмония во время пандемии COVID-19. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ): отец страдал гипертонической болезнью, в 50 лет перенес ИМ.

Данные физического исследования: состояние удовлетворительное, рост – 171 см, вес – 75 кг; индекс массы тела (ИМТ) – 25,7 кг/м²; окружность талии – 88 см. Кожные покровы обычной окраски, влажности, чистые. Отеков нет. Частота дыхательных движений – 17 в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс – 105 уд/мин, регулярный, АД на левой руке – 156/90 мм рт. ст. на правой – 158/92 мм рт. ст. Перкуторно: сердце расширено влево. Тоны сердца несколько приглушены, ритм правильный, акцент 2 тона в зоне аорты. Язык – влажный, чистый. Живот – мягкий безболезненный, печень по краю реберной дуги, безболезненна. Селезенка не увеличена. Поколачивание в области почек безболезненно с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена, безболезненна, не уплотнена. Глазных симптомов тиреотоксикоза, эмоциональной лабильности и тремора рук нет. Уровень суммарного СС риска по шкале SCORE-2 – <2,5%. Шкала глобальной оценки 10-летнего СС риска – умеренный.

Поставлен диагноз: Гипертоническая болезнь, I стадии. Артериальная гипертензия 1-й степени. Риск 2 (средний).

Таким образом, в результате проведенного обследования у пациентки выявлены следующие факторы риска развития ССО: модифицируемые: неконтролируемая АГ 1-й степени, избыточная масса тела и увеличение объема талии >80 см; немодифицируемые: отягощенный наследственный анамнез по ССЗ: отец страдал гипертонической болезнью, в 50 лет перенес ИМ и ЧСС (в покое >80 ударов в минуту).

Целью лечения больной АГ является снижение риска развития ССО, что требует контроля всех параметров, определяющих его (факторы риска, поражение органов-мишеней и синдромы) прогноз [7]. Данный подход к ведению пациентки обусловил назначение следующих дополнительных обследований: клинический анализ крови; общий анализ мочи, биохимический анализ крови (фракции холестерина, глюкоза крови; креатинин, мочевиная кислота; печеночные трансаминазы); тиреотропный гормон (ТТГ), свободные трийодтиронин (Т3) и тирозин (Т4); электрокардиография (ЭКГ); эхокардиография (ЭхоКГ); Суточное мониторирование АД (СМАД); Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру; дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, Ультразвуковое исследование почек и надпочечников; УЗИ щитовидной железы; консультация гинеколога-эндокринолога. До получения результатов дополнительных методов обследования назначено следующее лечение: диета с пониженным содержанием животного жира, легкоусвояемых углеводов и калоража; соблюдение режима физической активности и отдыха; бисопролол 2,5 мг/сут (по контролем АД и ЧСС); периндоприл 2,5 мг/сутки; при повышении АД – каптоприл 25 мг (под язык); повторный визит – через 10 дней с результатами обследования.

Через 10 дней пациентка вновь пришла на прием к врачу. При проведении опроса установлено, что её самочувствие улучшилось, однако сохраняется шум в голове, периодически сердцебиение. Данные физикального исследования: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, влажности, чистые. Отеков нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс – 87 уд/мин, регулярный. АД на правой руке – 137/93 мм рт. ст. Тоны сердца звучные, ритм правильный, акцент 2 тона в зоне аорты. Язык – влажный, чистый. Живот – мягкий безболезненный, печень по края реберной дуги, безболезненна. Селезенка не увеличена. Поколачивание в области почек безболезненно с обеих сторон. Отеков нет.

Заключение ЭКГ (11.11.2023): ритм синусовый ЧСС 98-108 уд/мин, признаки гипертрофии левого желудочка. ЭхоКГ (11.11.2023) – фракция выброса левого желудочка (62%) сохранена; конечный

диастолический объем – 67 мл; конечный систолический объем – 30 мл; ударный объем – 47 мл; масса ЛЖ – 136 г; индекс массы левого желудочка – 82 г/м².

При оценке суточного профиля АД (13.11.2023) выявлены изменения по систолическому варианту дневного гипертензивного типа с достаточной степенью ночного снижения АД, с повышенной вариабельностью АД утром и повышенной величиной утреннего подъема АД. Среднее суточное АД 128/81 мм рт. ст.; среднее АД в дневные часы 144/88 мм рт. ст.; среднее АД в ночные часы 115/73 мм рт.ст; среднее пульсовое давление 50 мм рт. ст.; средняя вариабельность САД и ДАД не нарушена; скорость и величина утреннего подъема САД повышены; максимальное значение САД 167 мм рт. ст. при ЧСС 110 уд/мин в 12:30; максимальное значение ДАД 115 мм рт. ст. при ЧСС 99 уд/мин в 12:30; индекс времени АД повышен (45%). По результатам суточного мониторирования по Холтеру (14.11.2023) выявлено: за сутки 405 одиночных и 12 парных суправентрикулярных экстрасистол; желудочковые нарушения ритма не зарегистрированы; ST-T: без патологии. По результатам ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (11.11.2023): признаки начального атеросклеротического изменения экстракраниальных отделов БЦА; толщина комплекса интима-медиа 1,1 мм с обеих сторон; гипоплазия правой позвоночной артерии; тромботических масс не выявлено.

УЗИ почек и надпочечников (11.11.2023) показало диффузные изменения в паренхиме обеих почек; область надпочечников без структурной патологии; очаговой патологии почек и нарушений уродинамики не выявлено. Исследование щитовидной железы включало в себя УЗИ и анализ крови на гормоны. На УЗИ щитовидной железы (11.11.2023) отмечаются незначительные диффузные изменения и повышение васкуляризации; структурной патологии не выявлено. Анализ крови на гормоны щитовидно железы (10.11.2023): свободный Т3 4,5 пмоль/л; свободный Т4 12,93 пмоль/л; ТТГ 1,76 мЕД/л. Консультация гинеколога-эндокринолога (16.11.2023): ранняя менопауза.

В результате проведенных дополнительных исследований у пациента выявлены следующие факторы риска развития ССО: поражение органов-мишеней: гипертрофия миокарда левого желудочка, субклинический атеросклероз экстракраниальных артерий головы и шеи. Поставлен диагноз: Гипертоническая болезнь, 2 стадии. Артериальная гипертензия 1-й степени. Риск высокий. ГЛЖ. Субклинический атеросклероз экстракраниальных артерий головы и шеи. Ранняя менопауза. Риск развития ССО – 2 (умеренный). Проведена коррекция лечения: диета с пониженным содержанием животного жира, легкоусвояемых углеводов и калоража; соблюдение режима труда и отдыха; фиксированная комбинация бисопролола (5 мг) и периндоприла (5 мг) 1 раз в день (под контролем АД и ЧСС); при повышении АД – каптоприл (Капотен) 25 мг (под язык); повторный визит – через 1 мес с результатами обследования

Повторный визит пациентки к врачу состоялся через 1 мес. АД стабилизировалось на целевом уровне (123-130/80-85 мм рт. ст.), пульс – 68 ударов/мин., эпизодов тахикардии нет. На фоне выполнения диетических рекомендаций отмечается снижение массы тела на 1,5 кг, окружности талии – на 2 см. Результаты контроля за терапией представлены в таблице.

Таблица. Основные результаты лабораторного исследования пациентки с артериальной гипертензией на фоне тахикардии

Параметры	Результаты при обращении	Результаты контроля	Референтные значения
Эритроциты	3,9×10 ¹²	4,0×10 ¹²	3,7-4,7×10 ¹²
Лейкоциты	6,1×10 ⁹	5,9×10 ⁹	4-12,5×10 ⁹
Тромбоциты	280×10 ⁹	283×10 ⁹	180-320×10 ⁹
Гемоглобин	136 г/л	138 г/л	120-150 г/л
Общий билирубин	10,4 мкмоль/л	10,1 мкмоль/л	3,4-17,1 мкмоль/л
АЛТ	24 ЕД/л	20 ЕД/л	<31 ЕД/л
АСТ	25 ЕД/л	21 ЕД/л	<31 ЕД/л
Мочевая кислота	276 мкмоль/л	274 мкмоль/л	150-350 мкмоль/л
К	3,7 ммоль/л	3,8 ммоль/л	3,5-5,2 ммоль/л
Na	138 ммоль/л	139 ммоль/л	136-145 ммоль/л
СКФ	87 мл/мин	90 мл/мин	80-130 мл/мин
Глюкоза	5,3 ммоль/л	5,1 ммоль/л	4,1-6,0 ммоль/л
Общий холестерин	4,7 ммоль/л	4,4 ммоль/л	<5,0 ммоль/л
ЛПВП-холестерин	1,0 ммоль/л	0,9 ммоль/л	0,86-2,28 ммоль/л
ЛПНП- холестерин	2,3 ммоль/л	2,1 ммоль/л	1,9-4,5 ммоль/л
Триглицериды	1,4 ммоль/л	1,2 ммоль/л	0,5-2,2 ммоль/л

Из данных, представленных в таблице, следует, что нежелательных побочных влияний на метаболические процессы нет.

Пациентке рекомендовано продолжить лечение с повторным контролем состояния через 6 месяцев (биохимический анализ крови, ЭКГ, дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, консультации невролога, окулиста).

Обсуждение клинического случая

Рациональная комбинация лекарственных препаратов, персонализированная терапия АГ в сочетании с тахикардией, согласно современным рекомендациям, позволила стабилизировать клиническую картину, достичь целевых цифр АД, нормализовать ЧСС у данной пациентки в условиях поликлиники. Назначение фиксированной комбинации позволяет регулярно принимать препарат, не делать перерывов в лечении, что повышает комплаентность больного к проводимой терапии и улучшает качество жизни больного с АГ в сочетании с тахикардией. К преимуществам фиксированной комбинации, также можно отнести, удобство в назначении и простоту процесса титрования дозы, что снижает частоту возникновения побочных эффектов.

Лечение пациентов с АГ проводится в амбулаторных условиях и требует назначения пероральной антигипертензивной терапии (АГТ) в соответствии с современным алгоритмом медикаментозного лечения АГ [1]. Согласно мнению экспертов, обоснованным представляется следующий подход к лечению пациентов АГ в сочетании с тахикардией без клинически явного поражения органов-мишеней, сопровождающегося субъективной симптоматикой при необходимости контроля ЧСС в качестве компонентов АГТ рекомендуется назначать бета-адреноблокаторы (БАБ) или недигидропиридиновые антагонисты кальция.

Было рекомендовано не назначать БАБ, особенно в комбинации с диуретиками, в качестве стартовой терапии у больных АГ с метаболическими нарушениями [1]. В то же время, применение БАБ в качестве компонента АГТ считается обязательным (при отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости) при любых формах ишемической болезни сердца ИБС и при аритмиях, поскольку при этих заболеваниях указанный класс препаратов способен улучшать прогноз [1].

В статье представлен разбор клинического случая, который демонстрирует, что своевременное индивидуально подобранное лечение АГ приводит к стабилизации состояния больного. Возможности современных фармакологических препаратов позволяют достичь основной цели лечения – улучшить прогноз жизни благодаря как удержанию значений АД на целевом уровне, так и положительному влиянию на тахикардию и другие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Обязательным компонентом ведения пациента с АГ являются выявление и эффективный контроль всех факторов риска, способствующих прогрессированию ССЗ. Возможности современных фармакологических препаратов и их комбинаций позволяют достичь основной цели лечения – улучшение прогноза жизни, за счет не только удержания значений АД на целевом уровне, но и контроль ЧСС и других факторов риска развития ССЗ.

Заключение

Правильный выбор антигипертензивных препаратов является чрезвычайно важным элементом терапии больных АГ, протекающей на фоне тахикардии. Адекватная комбинация антигипертензивных препаратов у таких пациентов позволяет улучшить прогноз и снизить риск смертности от ССО.

Вышеизложенный клинический пример позволяет сделать вывод о необходимости дифференцированного подхода к выбору антигипертензивных препаратов у больных АГ, протекающей на фоне тахикардии, кроме того, надо учитывать и другие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, для улучшения прогноза жизни и снижения риска ССО.

Литература (references)

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2022 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.25, №3. – С. 155. [Rossijskij kardiologičeskij zhurnal. Russian Journal of Cardiology. – 2022. – V.25, N3. – P.155. (in Russian)].

2. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах российской федерации). Десять лет спустя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т.20, №5 – С. 143-152. [Bojcov S.A., Drapkina O.M., Shljahto E.V. et al. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2021. – V.20, N5 – P. 143-152. (in Russian)]
3. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики // Кардиология. – 2019 – Т.59, №6 – С. 5-11. [Erina A.M., Rotar' O.P., Solntsev V.N., et al. *Kardiologija*. Cardiology. – 2019 – V.59, N6 – P. 5-11. (in Russian)]
4. Кохан Е.В., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Повышенная частота сердечных сокращений у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: маркер тяжести заболевания или корригируемый фактор риска при сохраненной фракции выброса левого желудочка // Артериальная Гипертензия. – 2019 – Т.25, №4 – С. 389-406 [Kohan E.V., Kiyakbaev G.K., Kobalava J.D. *Arterial'naja Gipertenzija*. Arterial Hypertension. – 2019 – V.25, N.4 – P. 389-406. (in Russian)]
5. Чазова И.Е., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертензии) // Терапевтический Архив. – 2019 – Т.91, №1 – С. 4-12. [Chazova I.E., Aksenova A.V., Oschepkova E.V. *Terapevticheskiy Arkhiv*. Therapeutic Archive. – 2019 – V.91, N1 – P. 4-12. (in Russian)]
6. Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А., и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т.17, №4 – С. 53-60 [Shal'nova S.A., Konradi A.O., Balanova Ju.A., et al. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2018 – V.17, N.4 – P. 53-60. (in Russian)]
7. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. – 2016 – V.387, N.10022 – P. 957–67.
8. Fox K., Borer J.S., Camm A.J., et al. Resting heart rate in cardiovascular disease // *Journal of American College Cardiology*. – 2007 – V.50, N.9 – P. 823-830.
9. Gillman M.W., Kannel W.B., Belanger A., D'Agostino R.B. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study // *American Heart Journal*. – 1993 – V.125, N.4 – P. 1148–1154.
10. Korshunov V.A., Berk B.C. Strain-dependent vascular remodeling: the “Glagov phenomenon” is genetically determined // *Circulation* – 2004 – V.110, N.2 – P. 220-226.
11. Palatini P., Graniero G.R., Mormino P., et al. Relation between physical training and ambulatory blood pressure in stage I hypertensive subjects. Results of the HARVEST Trial. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study // *Circulation* – 1994 – V.90, N.6 – P. 2870-2876.
12. Steg P.G. Heart rate management in coronary artery disease: the CLARIFY registry // *European Heart Journal*. – 2009 – V.11, Suppl. D – P. D13-D18.
13. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. – 2018 – V.39, N.33 – P. 3021-3104.
14. Zhou B., Bentham J., Di Cesare M., et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants // *Lancet* – 2017 – V.389, N.10064. – P. 37-55.

Информация об авторах

Янковая Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет МЗ РФ». E-mail: danko3969@gmail.com

Кулешов Никита Сергеевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nika_kuleschow@mail.ru

Деревянкина Анна Владимировна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aderewyankina@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.05.2024

Принята к печати 29.05.2024

УДК 616-018.2

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.16 EDN: GGAVIH

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА МАРФАНА

© Чудаева О.В., Самылова А.Р., Власова Д.В., Корчева В.С., Айрапетов К.В.

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

Цель. Рассмотреть клинический случай течения семейной формы синдрома Марфана, современные возможности диагностики заболевания, прогноз при своевременно проведенной терапии.

Методика. Статья посвящена клинической диагностике и лечению пациентки Н., 1983 г.р. с семейной формой синдрома Марфана (у отца расширение брюшной аорты, у двоюродной сестры отца отмечаются внешние признаки синдрома Марфана).

Результаты. Диагноз впервые выставлен в возрасте 4 лет. У пациентки выявлены поражения: сердечно-сосудистой системы (расширение аорты, аортальная недостаточность, признаки легочной гипертензии, недостаточность клапанов сердца, пароксизмальная брадикардия), опорно-двигательного аппарата (плоскостопие, килевидная грудь, сколиоз), нервной системы (ТИА, хроническая цереброваскулярная недостаточность).

Заключение. В связи с прогрессированием заболевания перенесла операции: Bentall-de Bono, протезирование восходящей аорты с наложением соустья по Karbol; пластика правой стопы; резекция аневризмы дуги аорты с протезированием дуги и проксимального отдела нисходящей грудной аорты. Данные хирургические вмешательства способствовали положительной динамике заболевания.

Ключевые слова: синдром Марфана, аневризма аорты, пролапс митрального клапана, механический клапан, гибридный экплантант

CLINICAL CASE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF A PATIENT WITH MARFAN SYNDROME

Chudaeva O.V., Samylova A.R., Vlasova D.V., Korcheva V.S., Airapetov K.V.

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

Objective. To consider the clinical case of the course of the familial form of Marfan syndrome, modern diagnostic possibilities of the disease, prognosis with timely therapy.

Methods. The article is devoted to the diagnosis and treatment of a patient N., 1983 year of birth with the family form of Marfan syndrome (Father's abdominal aorta dilation, the father's cousin shows signs of Marfan syndrome).

Results. The diagnosis was first set at the age of four years. The patient showed lesions of the damage to the cardiovascular system (aortic enlargement, aortic failure, signs of pulmonary hypertension, failure of heart valves, paroxysmal bradycardia), lesions of the musculoskeletal system (flat foot, keeled chest wall deformation, scoliosis), damage to the nervous system (TIA, chronic cerebrovascular insufficiency).

Conclusion. In connection with the progression of the disease had received surgery Bentall-de Bono, prosthetic repair of the ascending aorta with the addition of sauce on Karbol; The right foot surgery. Resection of aortic aneurysm with prosthetic and roximal parts descending thoracic aortic. These surgery allowed the patient has contributed to a positive dynamics.

Keywords: Marfan syndrome, aortic aneurysm, mitral valve prolapse, mechanical valve, hybrid explant

Введение

Впервые это заболевание описал французский педиатр Антуан Бернар-Жан Марфан. В 1896 году он обследовал 5-летнюю девочку с непропорционально удлиненными конечностями и патологией органов зрения и обнаружил множественные нарушения со стороны костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем. В настоящее время синдром Марфана (СМ) выявляется у 1 из 5 тысяч человек (в других источниках у 1 из 50 тыс.). В 75% случаев заболевание наследуется от родителей (если болен один из родителей, шансы ребенка 50:50). В 25% случаев имеет место спонтанная мутация генов. Могут наследоваться отдельные признаки (например, типичный внешний вид, дислокация хрусталиков и нарушения кровообращения), в том числе через поколение.

Причиной является повреждение гена FBN1 15-й пары хромосом. Ген отвечает за продукцию белка фибриллина – одного из компонентов соединительной ткани, формирующего ее эластичность и сократимость. В результате мутаций нарушается синтез фибриллина. Признаки заболевания могут проявляться еще в раннем детстве, и тогда же, чаще всего, устанавливается диагноз. В настоящее время встречаются два типа синдрома Марфана: с ярко выраженными симптомами и со слабыми внешними проявлениями. Слабовыраженный тип заболевания считается более опасным из-за сложностей в диагностировании.

Классификация симптомов производится по большим и малым диагностическим критериям. В критерии постановки диагноза Синдром Марфана включены деформации скелета, патология сердечно-сосудистой системы, нарушения со стороны органов зрения, дыхательной системы, поражения кожи, твердой мозговой оболочки, а также генетические данные. Самое частое и грозное осложнение это аневризма и расслоение аорты.

Цель исследования – рассмотреть клинический случай течения семейной формы синдрома Марфана, современные возможности диагностики заболевания, прогноз при своевременно проведенной терапии.

Методика

Представлены материалы истории болезни пациентки Н., 1983 г.р., которая обратилась в клинику с жалобами на эпизоды слабости, головокружения, нестабильности АД: повышение до 150/100 мм рт.ст., понижения АД до 80/50 мм рт.ст., учащенное сердцебиение при минимальных физических нагрузках. Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощен, у отца расширение брюшной аорты. У двоюродной сестры отца отмечаются внешние признаки синдрома Марфана, но диагноз не подтвержден.

Из анамнеза заболевания. Росла и развивалась до 3-х лет соответственно возрасту. В связи с быстрым ростом в раннем детстве наблюдалась участковым педиатром и ортопедом. Изменения со стороны органов и систем на тот момент не выявлялись. В возрасте 4 лет рост стал 117 см. При обращении к ортопеду было обнаружено плоскостопие, килевидная грудь и сколиоз.

Тогда же по заключениям генетиков было установлено, что мутация произошла по линии отца. По данным ЭхоКГ было обнаружено расширение аорты, аортальная недостаточность II степени и был выставлен диагноз синдром Марфана. На тот момент оперативное лечение не требовалось. Дважды в год проходила обследование ЭхоКГ, лекарственные препараты не принимала. С 10 лет установили группу инвалидности по поводу синдрома Марфана.

В возрасте 13 лет в больнице г. Тамбова наблюдалась генетиком, рентгенологом и кардиологом. Рост на тот момент составлял 185 см и размер ноги 43. В 1998 г. по данным рентгенологического исследования был поставлен диагноз S-образный сколиоз грудного и поясничного отделов III степени, килевидная деформация передней поверхности грудной клетки, с умеренным нарушением статико-динамических функций.

ЭхоКГ 2003 г.: расширение аорты 4,3 см, сократимость миокарда удовлетворительная (ФВ, % 61), наблюдаются признаки легочной гипертензии (СДЛА 30 мм рт.ст.). Допплерокардиография: выявлены признаки недостаточности митрального (I ст.), Аортального (I ст.), трикуспидального (II ст.), легочного клапана (I-II ст.). Дилатация аорты.

В период с 2004 г. находится на «Д» учете в 3 поликлиники г. Смоленска. Наряду со стандартными исследованиями в 2008 г. была проведена рентгенография стопы. По ее данным: высота левой стопы 5 мм (<172°), высота правой стопы 13 мм (<164°), что соответствует III степени плоскостопия. Рост на тот момент составлял 185 см, вес 90 кг.

В течении всего промежутка времени качество жизни пациентки не страдало. В 2006 году вышла замуж, наступила беременность. Расширение аорты на тот момент составляло 4,5 см. Врачи рекомендовали прерывание беременности, но пациентка написала отказ. Беременность протекала без особенностей, но на 33-34 неделе отмечалось повышение АД до 160/90 мм рт. ст. и было принято решение о родоразрешении путем кесарева сечения. Родилась девочка. В месячном возрасте ребёнка обследовали генетики СОКБ Смоленска, синдром Марфана не унаследован.

Пациентка планировала вторую беременность. В 2008 г. после проведения ЭхоКГ дилатация аорты 46 мм, беременность не рекомендовалась. Однако в следующем году наступила вторая беременность. При контроле ЭхоКГ в динамике выявлено увеличение расширения восходящего отдела аорты до 48 мм, в связи с чем было принято решение о прерывании беременности.

Далее была обследована и по данным КТ в сосудистом режиме выявлено аневризматическое расширение проксимальных отделов восходящей аорты (до 5 см) и нисходящей аорты в проксимальном отделе 43 мм, аортальная недостаточность I ст., камеры сердца не увеличены.

В связи с ухудшением состояния (повышение АД, головные боли, сердцебиение) в 2010 г. для обследования и определения тактики лечения была направлена в «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий» г. Санкт-Петербург с диагнозом: синдром Марфана, аневризма восходящего отдела аорты, аортальная недостаточность I степени, гипертоническая болезнь I степени, риск 4.

ЭКГ: синусовая брадикардия с ЧСС 58 в мин. Поворот сердца вокруг продольной оси ЛЖ вперед. Холтеровское мониторирование ЭКГ: ЧСС от 39 до 126. В отдельные моменты наблюдения отмечалась выраженная брадикардия, синусовый ритм, наджелудочковая и желудочковая активность в пределах нормы. Аритмии: одиночные желудочковые экстрасистолы, всего 1. Одиночные предсердные экстрасистолы, всего 11. Достоверные ишемические изменения ЭКГ не обнаружены. По ЭхоКГ данным: диаметр аорты на уровне синусов 48 мм, аортальная недостаточность I ст. Камеры сердца не увеличены, показатели гемодинамики в норме.

По данным проведенных исследований оперативное лечение не показано. Было рекомендовано наблюдение кардиолога и эндокринолога по месту жительства. В течении последующих 4 лет состояние пациентки оставалось стабильным. Выполняла назначения участкового терапевта, кардиолога.

В 2014 г. пациентка неоднократно предъявляла жалобы на головокружение, головные боли, сердцебиение, ТИА, одышку при физической нагрузке, при подъеме на 3 этаж, при ходьбе по ровной поверхности более 200 метров. По данным ЭХО-КГ от 2014 г. – эхо-признаки фенестрации интимы, в просвете дуги и перешейка ОМНК (ноябрь 2014 г.) с правосторонним гемипарезом, с полным восстановлением – неуточненной этиологии.

В связи с чем была направлена в НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева. При поступлении было проведено диагностическое исследование – МСКТ-аортография, по результатам которой была выявлена диссекция аорты (тип В по Стенфорду) с распространением на начальные отделы левой подключичной артерии и расширением нисходящего отдела грудной аорты, аневризма восходящего отдела аорты, недостаточность АК 3 ст. После подготовки к рекомендованному оперативному вмешательству, была проведена операция Bentall-de Bono, протезирование восходящей аорты синтетическим протезом из Carbo-Sealc механическим клапаном Carbomedics №25 с наложением соустья по Karbol, в условиях ИК, гипотермии и ФХКП. После восстановления перенесла операцию – пластику стопы. После выписки пациентке было рекомендовано динамическое наблюдение. После оперативного лечения в течение 8 лет без отрицательной динамики.

В связи с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии была консультирована по службе телемедицины и было рекомендовано госпитализация и дообследование в «НМИЦ ССХ им. Бакулева» в 2022 г. ЭхоКГ: Аневризма нисходящей аорты с признаками расслоения. Недостаточность митрального клапана 1,5 ст. Недостаточность трикуспидального клапана до 2 ст. Признаки начальной легочной гипертензии. Полости сердца дилатированы. Умеренная симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ. По результатам дообследования было принято решение о выполнении открытого хирургического лечения. Была проведена резекция аневризмы дуги аорты с протезированием дуги и проксимального отдела нисходящей грудной аорты гибридным эксплантантом в условиях гипотермического ИК, фармакоологической кардиоopleгии и остановки кровообращения в условиях ИК. Ранний послеоперационный период осложнился проявлением геморрагического шока, постгеморрагической анемией, острая дыхательная недостаточность на фоне синдрома острого поражения легких, острой почечной недостаточности, постгипоксической энцефалопатией, различными нарушениями ритма сердца. После плановой активации по дыханию

была экстубирована. На фоне нарастающей ОДН была реинтубирована. Далее – течение заболевания с положительной динамикой. Была выписана, с рекомендациями под наблюдением кардиолога по месту жительства. Все рекомендации пациентка выполняла. В настоящее время самочувствие удовлетворительное.

Конституционные особенности – строение тела неправильное, умеренно повышено развитие подкожной клетчатки. Рост 183 см, вес 104 кг, ИМТ=31,05 кг/м². Окраска кожных покровов обычная, язык чистый, лимфатические узлы доступные пальпации не увеличены. Грудная клетка диспластическая. ЧДД 16 в мин., дыхание жесткое, проводится во всех отделах. АД на правой руке 118/76 мм рт. ст. ЧСС 78 уд/мин., шумов над сердцем нет. Регулярно проводится комплексное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, холтеровское мониторирование, рентгенологическое исследование, ЭхоКГ, УЗДС нижних конечностей, брациоцефальных сосудов, МСКТ-АГ-аорты, биохимический анализ крови, исследование гемостаза, АГК.

Наблюдается у участкового терапевта, кардиолога, сосудистого хирурга. Принимает Варфарин 5 мг, Конкор 5 мг, Валсартан 80 мг, Индапамид 5 мг. Данные дополнительных методов обследования на настоящий момент: ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 92 в минуту. Положение электрической оси сердца: нормальное. Блокада правой ножки пучка Гиса (БпнпГ). При ЭХОКГ исследовании левое предсердие (ЛП) апикально 41 мм, конечный систолический размер (КСО) 46,0 мл, конечный диастолический размер (КДР) 110,0 мл, ударный объем (УО) 64,0 мл, фракция выброса (ФВ) 58,2%. Митральный клапан: регургитация I степени. Аортальный клапан: протез (Carbomedics №25) градиент давления: пиковый 10,0 мм.рт.ст, регургитация I степени (протезная). Правое предсердие: 37 мм. Правый желудочек: расчетное давление 30 мм. рт.ст. особенности: КДР – 34. Трикуспидальный клапан: регургитация I степени.

Заключение: Функция запирающего элемента осуществляется в достаточном объеме. Недостаточность МК ТК 1,5 ст. Полости сердца не расширены. Сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная.

Обсуждение клинического случая

Благодаря совершенствованию методов выявления и лечения больных с синдромом Марфана, мы можем значительно улучшить качество жизни пациентов, снизить риск скорострительной смерти. В статье представлен клинический случай пациентки Н., 1983 г. р. с семейной формой синдрома Марфана (у отца расширение брюшной аорты, у двоюродной сестры отца отмечаются внешние признаки синдрома Марфана). Диагноз впервые выставлен в возрасте 13 лет и подтвержден результатами дополнительных исследований. У пациентки выявлены поражения: сердечно-сосудистой системы (расширение аорты, аортальная недостаточность, признаки легочной гипертензии, недостаточность клапанов сердца, пароксизмальная брадикардия), опорно-двигательного аппарата (плоскостопие, килевидная грудь, сколиоз), нервной системы (ТИА, хроническая цереброваскулярная недостаточность). В связи с прогрессированием заболевания и ухудшением качества жизни (ТИА, прогрессирование сердечно-сосудистой патологии) перенесла операции: Bentall-de Bono, протезирование восходящей аорты синтетическим протезом из Carbo-Seal с механическим клапаном Carbomedics №25 с наложением соустья по Karbol; через 6 мес. – пластика правой стопы; через 8 месяцев – резекция аневризмы дуги аорты с протезированием дуги и проксимального отдела нисходящей грудной аорты гибридным эксплантантом. Своевременно проведенные хирургические вмешательства способствовали положительной динамике заболевания. Благодаря постоянному наблюдению, лечению, стало возможным сохранение и пролонгирование беременности, и рождение здорового ребенка. Учитывая внушительную роль наследственных факторов данного заболевания, (около 75% случаев СМ носит семейный характер) пациенты с установленным диагнозом СМ могут иметь здоровых детей.

В настоящее время пациентка находится под наблюдением сосудистого хирурга, кардиолога по месту жительства, состояние удовлетворительное, ведет активный образ жизни, в настоящее время работает. Замужем, воспитывает дочь.

Заключение

Ввиду тяжёлых осложнений данного заболевания (риск разрыва аорты, геморрагического инсульта, разрыва сосудистых аневризм, субарахноидальных кровотечений) больные требуют комплексного и мультидисциплинарного подхода, должны находиться под постоянным

наблюдением лечащего врача, следовать рекомендациям консервативного и хирургического лечения по показаниям.

Литература (references)

1. Земцовский Э.В. Сердечно-сосудистый континуум при синдроме Марфана // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.26, №3. – С. 13-19. [Zemtsovskii E.V. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. Siberian Medical Journal. – 2011. – V.26, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
2. Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Березовская Г. А. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №1(99). Приложение 1. – С. 10-13. [Zemcovskij E. V., Malev E. G., Berzovskaya G. A. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Cardiology Journal. – 2013. – N1(99). Annex 1. – P. 10-13. (in Russian)]
3. Осеева О.В., Мироненко С.П., Чернявский А.М., Друк И.В. Клиническая характеристика пациентов с синдромом Марфана, перенесших кардиохирургические вмешательства. // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.26, №3. – С. 81-84. [Oseeva O.V., Mironenko S.P., Chernjavskij A.M., Druk I.V. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. Siberian Medical Journal. – 2011. – V.26, N3. – P. 81-84. (in Russian)]
4. Чипиене Р., Гребелис А., Семениене П., Ногиене Г. Причины повторных операций и их исходы у больных с синдромом Марфана после коррекции аневризмы восходящей аорты и аортальной недостаточности // Кардиология. – 2010. – №10. – С. 32-34. [Chipiene R., Grebelis A., Semeniene P., Nogiene G. *Kardiologija*. Cardiology. – 2010. – N10. – P. 32-34. (in Russian)]
5. Dietz H.C., Pyeritz R.E. Mutations in the Human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders // *Human Molecular Genetics*. – 1995. – N4. – P. 1799-1809.
6. ESC Guidelines for management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) // *European Heart Journal*. – 2010. – V.31, N23. – P. 2915-2957.
7. Keramati Ali R, Sadeghpour Anita, Farahani Maryam M, Arya Mani. The non-syndromic familial thoracic aortic aneurysms and dissections maps to 15q21 locus // *BMC Medical Genetics*. – 2010. – N11. – P. 143.
8. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., Callewaert B.L., De Backer J., Devereux R.B., Hilhorst-Hofstee Y., Jondeau G., Faivre L., Milewicz D.M., Pyeritz R.E., Sponseller P.D., Wordworth P., De Paepe A.M. The Revised Ghent Nosology for the Marfan Syndrome // *Journal of Medical Genetics*. – 2010. – V.47, N7. – P. 476-485.
9. Marfan A.B. Un cas de deformation congenital des quatre membres plus prononcee aux extremities caracterisee par l'allongement des os avec un certain degre d'amincissement // *Bulletins Et Memoires De La Societe Medicale Des Hopitaux De Paris*. – 1896. – V.13. – P. 220-226.
10. Romaniello F., Mazzaglia D., Pellegrino A. Grego S, Fiorito R, Ferlosio A. Chiariello A., Orlandi A. Aortopathy in Marfan syndrome: an update // *Cardiovascular pathology*. – 2014. – V.23, N5. – P. 261-266.

Информация об авторах

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

Самылова Анна Романовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: samylova.anneta@mail.ru

Власова Дарья Викторовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sunny.vorotnikova@bk.ru

Корчева Виктория Сергеевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vikaviktoria2905@gmail.com

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.05.2024

Принята к печати 25.05.2024

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ШЕИ У ДЕТЕЙ, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ СФЕРЫ, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКУЮ ВНУТРИУТРОБНУЮ ГИПОКСИЮ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**© Удовенко А.А., Шестакова В.Н., Сосин Д.В., Евсеев А.В., Глущенко В.А., Индюкова Е.Д. Лямец Л.Л.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Выявить особенности основных показателей при проведении ультразвукового доплерографического исследования сосудов головного мозга и шеи у детей 7-11 лет, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию в антенатальном периоде тактического подхода по оказанию помощи на данном этапе развития.

Методика. В исследовании принимали участие 110 детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних (n=110). В основную группу вошли 60 детей, испытывающих хроническую внутриутробную гипоксию (n=60), остальные 50 детей, без хронической гипоксии в антенатальном периоде, составили группу сравнения (n=50). Ультразвуковое исследование проводилось при помощи аппарата «SIEMENS Acuson X-300». Во время проведения обследования использовались стандартные доступы через височное и окципитальное окно. Ультразвуковое доплерографическое исследование проводилось в положении лежа на спине и лежа на животе, а также исследование сосудов шеи справа и слева: общей сонной, внутренней сонной, наружной сонной и позвоночной артерий. Определялись показатели: линейная скорость кровотока (ЛСК, см/с) и индекс резистентности (RI). Для количественных оценок центральных тенденций анализируемых выборок использовались средние значения.

Результаты. В основной группе детей наблюдались значения пиковой систолической скорости кровотока в передней мозговой артерии – $99,06 \pm 8,78$ см/с, задней мозговой артерии – $84,31 \pm 8,07$ см/с, позвоночной артерии – $76,75 \pm 6,11$ см/с и основной артерии – $88,75 \pm 5,51$ см/с, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, где в указанных артериях пиковая систолическая скорость определялась в интервалах: $93,17 \pm 3,19$ см/с, $70,7 \pm 4,02$ см/с, $58,33 \pm 2,49$ см/с, $83,07 \pm 3,25$ см/с соответственно. При сравнении максимальной конечной диастолической и усредненной по времени скоростей кровотока, интервальные значения которых у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, в средней мозговой артерии – $45,97 \pm 1,95$ см/с и $82,8 \pm 3,63$ см/с, задней мозговой артерии – $40,95 \pm 2,5$ см/с и $62,63 \pm 5,12$ см/с, позвоночной артерии – $38,64 \pm 2,36$ см/с и $57,69 \pm 4,17$ см/с, основной артерии – $41,17 \pm 2,6$ см/с и $64,96 \pm 3,68$ см/с, а у детей, не имевших признаков хронической внутриутробной гипоксии, в аналогичных сосудах: $57,38 \pm 4,57$ см/с и $91,52 \pm 6,94$ см/с, $32,84 \pm 2,03$ см/с и $51,77 \pm 2,97$ см/с, $29,01 \pm 2,09$ см/с и $43,67 \pm 2,06$ см/с, $38,3 \pm 1,83$ см/с и $60,69 \pm 2,34$ см/с соответственно, были выявлены, достоверно более высокие ($p < 0,05$) показатели скорости кровотока у основной группы в задней мозговой, позвоночной и основной артериях, при одновременно достоверно более низких ($p < 0,05$) в средней мозговой артерии, нежели чем в группе сравнения. Достоверно более высокие ($p < 0,05$) значения индексов резистентности и пульсового отмечались у основной группы в средней и передней мозговых артериях, а в группе сравнения в задней мозговой и позвоночной артериях, при этом по основной артерии достоверных различий выявлено не было ($p \geq 0,05$). Анализ результатов ультразвукового доплерографического исследования сосудов шеи показал, что у детей основной группы достоверно более низкие ($p < 0,05$) значения линейной скорости кровотока во внутренней сонной артерии, при значениях справа $76,25 \pm 6,02$ см/с и слева $74,37 \pm 5,49$ см/с против группы сравнения с интервалами $87,83 \pm 3,21$ см/с и $90,5 \pm 3,12$ см/с, одновременно с достоверно более высокими значениями ($p < 0,05$) в позвоночной артерии, где значения в основной группе справа и слева $67,13 \pm 2,34$ см/с и $67,25 \pm 3,3$ см/с, а в группе сравнения $56,33 \pm 1,99$ см/с и $57,53 \pm 2,28$ см/с.

Заключение. Выявленные особенности церебральной гемодинамики при ультразвуковом доплерографическом исследовании сосудов головного мозга и шеи у детей в возрасте 7-11 лет, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, указывают на возможный характер возникновения того или иного варианта психоневрологической симптоматики. Наличие во

внутриутробном периоде хронической гипоксии влияет на процессы кровоснабжения определенных областей головного мозга, при этом эти изменения не несут в себе односторонний характер.

Ключевые слова: обучающие начального этапа образования, хроническая внутриутробная гипоксия плода, ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов шеи

FEATURES OF THE INDICATORS OF ULTRASOUND DOPPLER EXAMINATION
OF THE VESSELS OF THE BRAIN AND NECK IN CHILDREN RAISED IN SOCIAL INSTITUTIONS
WHO HAVE SUFFERED CHRONIC INTRAUTERINE HYPOXIA IN THE ANTENATAL PERIOD
Udovenko A.A., Shestakova V.N., Sosin D.V., Evseev A.V., Glushchenko V.A., Indyukova E.D.,
Lyamec L.L.

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

Abstract

Objective. To identify the features of the main indicators during the ultrasound Doppler examination of the vessels of the brain and neck in children aged 7-11 years who are brought up in social institutions for minors who have suffered chronic hypoxia in the antenatal period of the tactical approach to providing assistance at this stage of development.

Methods. The study involved 110 children of primary school age who were brought up in institutions of the social sphere for minors (n=110). The main group included 60 children experiencing chronic intrauterine hypoxia (n=60), the remaining 50 children, without chronic hypoxia in the antenatal period, made up the comparison group (n=50). The ultrasound examination was performed using a SIEMENS Acuson X-300 device. During the examination, standard accesses through the temporal and occipital windows were used. Ultrasound Dopplerography was performed in the supine and supine position, as well as examination of the vessels of the neck on the right and left: common carotid, internal carotid, external carotid and vertebral arteries. The following indicators were determined: linear blood flow rate (LSC, cm/s) and resistance index (RI). The average values were used to quantify the central trends of the analyzed samples.

Results. In the main group of children, the values of peak systolic blood flow velocity in the anterior cerebral artery were 99.06 ± 8.78 cm/s, the posterior cerebral artery was 84.31 ± 8.07 cm/s, the vertebral artery was 76.75 ± 6.11 cm/s and the main artery was 88.75 ± 5.51 cm/s, which was significantly higher ($p < 0.05$) than in the comparison group, where in these arteries the peak systolic velocity was determined in the intervals: 93.17 ± 3.19 cm/s, 70.7 ± 4.02 cm/s, 58.33 ± 2.49 cm/s, 83.07 ± 3.25 cm/s, respectively. When comparing the maximum final diastolic and time averaged blood flow rates, the interval values of which in children who have suffered chronic intrauterine hypoxia in the middle cerebral artery are 45.97 ± 1.95 cm/s and 82.8 ± 3.63 cm/s, the posterior cerebral artery is 40.95 ± 2.5 cm/s and 62.63 ± 5.12 cm/s, vertebral artery – 38.64 ± 2.36 cm/s and 57.69 ± 4.17 cm/s, the main artery – 41.17 ± 2.6 cm/s and 64.96 ± 3.68 cm/s, and in children who had no signs of chronic intrauterine hypoxia, in similar vessels: 57.38 ± 4.57 cm/s and 91.52 ± 6.94 cm/s, 32.84 ± 2.03 cm/s and 51.77 ± 2.97 cm/s, 29.01 ± 2.09 cm/s and 43.67 ± 2.06 cm/s, 38.3 ± 1.83 cm/s and 60.69 ± 2.34 cm/s, respectively, significantly higher ($p < 0.05$) blood flow rates in the main group in the posterior cerebral, vertebral and main arteries were revealed, while significantly lower ($p < 0.05$) in the middle cerebral artery, rather than in the comparison group. Significantly higher ($p < 0.05$) values of resistance and pulse indices were observed in the main group in the middle and anterior cerebral arteries, and in the comparison group in the posterior cerebral and vertebral arteries, while no significant differences were found in the main artery ($p \geq 0.05$). Analysis of the results of ultrasound Doppler examination of the vessels of the neck showed that the children of the main group had significantly lower ($p < 0.05$) values of linear blood flow velocity in the internal carotid artery, with values on the right 76.25 ± 6.02 cm/s and on the left 74.37 ± 5.49 cm/s versus the comparison group with intervals of 87.83 ± 3.21 cm/s and 90.5 ± 3.12 cm/s, simultaneously with significantly higher values ($p < 0.05$) in the vertebral artery, where the values in the main group on the right and left are 67.13 ± 2.34 cm/s and 67.25 ± 3.3 cm/s, and in the comparison group 56.33 ± 1.99 cm/s and 57.53 ± 2.28 cm/s.

Conclusion. The revealed features of cerebral hemodynamics during ultrasound Dopplerography of the vessels of the brain and neck in children aged 7-11 years who have suffered chronic intrauterine hypoxia indicate the possible nature of the occurrence of one or another variant of neuropsychiatric symptoms. The presence of chronic hypoxia in the prenatal period affects the processes of blood supply to certain areas of the brain, while these changes do not have a unidirectional character.

Keywords: teaching staff of the initial stage of education, chronic intrauterine fetal hypoxia, ultrasound Doppler examination of the vessels of the neck

Введение

Состояние здоровья детей из социальных учреждений для несовершеннолетних имеет отличительные особенности, которые продиктованы влиянием неблагоприятных социальных факторов. Реализуется подобное действие в высокой распространённости (более 90%) перинатальной патологии среди всех поступающих детей в детские дома, среди которых одну из лидирующих позиций занимает хроническая внутриутробная гипоксия [1]. Кроме того, у таких детей в дальнейшем чаще диагностируются нарушения физического и нервно-психического развития, а также патологии различных систем, среди которых выделяется центральная нервная система [1, 13]. В основе многих нарушений со стороны нервной системы лежат цереброваскулярные изменения.

По имеющимся литературным данным в 80% случаев головных болей у детей дошкольного и школьного возраста основным механизмом возникновения является сосудистый компонент [6]. На сегодняшний день к одним из основных методов диагностики состояния церебрального кровотока относится ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов головного мозга и шеи. Такие показатели, как пиковая систолическая, максимальная диастолическая и линейная скорости кровотока, пульсовой и резистивный индексы позволяют определить наличие и характер тех или иных изменений в сосудах головного мозга [3, 7, 10]. В виду того, что при хронической внутриутробной гипоксии кислородная недостаточность сохраняется длительно, что вызывает ряд изменений со стороны мозгового кровообращения, которые в более позднем возрасте могут стать основой возникновения нарушений центральной нервной системы, проведение подобного исследования имеет особую важность [1, 8].

Имеется множество данных о цереброваскулярных нарушениях у взрослого населения, при этом работ об особенностях показателей мозгового кровотока детского возраста намного меньше. Более полно на данный момент описаны перинатальные цереброваскулярные расстройства и отдельно разработаны нормативы для новорожденных и детей до года. Особенности же интракраниального кровотока у детей старшего возраста, в частности 7-11 лет, изучены недостаточно, при том, что в литературе довольно много исследований, доказывающих, что у детей, перенесших перинатальную травму, сосудисто-мозговые расстройства развиваются обычно через 5-10 лет [3, 5, 6]. Обнаружение особенностей церебральной гемодинамики у воспитанников социальных учреждений для несовершеннолетних младшего школьного возраста, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, позволит более совершенно подходить к реализации профилактических и реабилитационных мероприятий у таких детей.

Цель исследования – выявление особенностей основных показателей при проведении ультразвукового доплерографического исследования сосудов головного мозга и шеи у детей 7-11 лет, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию в антенатальном периоде, для тактического подхода по оказанию помощи на данном этапе развития.

Методика

В исследовании принимали участие 110 детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних (n=110). В основную группу вошли 60 детей, испытывающих хроническую внутриутробную гипоксию (n=60), остальные 50 детей, без хронической гипоксии в антенатальном периоде, составили группу сравнения (n=50).

Ультразвуковое исследование проводилось при помощи аппарата «SIEMENS Acuson X-300». Во время проведения обследования использовались стандартные доступы через височное и окципитальное окно. Измерения проводились в положении лежа на спине и лежа на животе. Исследовались следующие артерии: средние мозговые (СМА), передние мозговые (ПМА), задние мозговые (ЗМА), позвоночные (ПА), основная (ОА). Определяемые показатели: пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps} , см/с), максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed} , см/с), усредненная по времени максимальная скорость кровотока ($TAMX$, см/с), индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI). Кроме этого, рассматривались показатели

венозного кровотока в базальной вене. Проводилось и ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов шеи справа и слева: общей сонной, внутренней сонной, наружной сонной и позвоночной артерий. Определялись показатели: линейная скорость кровотока (ЛСК, см/с) и индекс резистентности (RI).

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

Результаты исследования

При проведении транскраниального доплерографического исследования сосудов головного мозга значения пиковой систолической скорости кровотока у детей в возрасте 7-11 лет, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, имели достоверные различия ($p < 0,05$) во всех определяемых артериях, однако одностороннего повышения или уменьшения нами выявлено не было. Так пиковая систолическая скорость кровотока у детей из основной группы при значениях в передней мозговой артерии – $99,06 \pm 8,78$ см/с, задней мозговой артерии – $84,31 \pm 8,07$ см/с, позвоночной артерии – $76,75 \pm 6,11$ см/с и основной артерии – $88,75 \pm 5,51$ см/с достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения. У детей данной группы наблюдения в указанных артериях пиковая систолическая скорость определялась в интервалах: $93,17 \pm 3,19$ см/с, $70,7 \pm 4,02$ см/с, $58,33 \pm 2,49$ см/с, $83,07 \pm 3,25$ см/с соответственно. При этом в средней мозговой артерии у детей основной группы данный параметр показал достоверно более низкие значения ($p < 0,05$), по сравнению с детьми из противоположной группы, и составил $119,63 \pm 7,35$ см/с, что на $6,04 \pm 0,35$ см/с меньше (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей кровотока (Vps, Ved, TAMX, RI, PI) по интракраниальным артериям у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода

Характеристика групп	Группы наблюдения					
	Все дети (n=110)					
Дети с ХВУГ	Основная группа (n=60)					
	артерия	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	RI	PI
	СМА	$119,63 \pm 7,35^*$	$45,97 \pm 1,95^*$	$82,8 \pm 3,63^*$	$0,61 \pm 0,03^*$	$0,88 \pm 0,07^*$
	ПМА	$99,06 \pm 8,78^*$	$40,67 \pm 2,3$	$69,86 \pm 5,01$	$0,58 \pm 0,04^*$	$0,82 \pm 0,07^*$
	ЗМА	$84,31 \pm 8,07^*$	$40,95 \pm 2,5^*$	$62,63 \pm 5,12^*$	$0,5 \pm 0,03^*$	$0,68 \pm 0,05^*$
	ПА	$76,75 \pm 6,11^*$	$38,64 \pm 2,36^*$	$57,69 \pm 4,17^*$	$0,49 \pm 0,02^*$	$0,66 \pm 0,03^*$
	ОА	$88,75 \pm 5,51^*$	$41,17 \pm 2,6^*$	$64,96 \pm 3,68^*$	$0,53 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,48$
Дети без ХВУГ	Группа сравнения (n=50)					
	артерия	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	RI	PI
	СМА	$125,67 \pm 9,89$	$57,38 \pm 4,57$	$91,52 \pm 6,94$	$0,54 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,04$
	ПМА	$93,17 \pm 3,19$	$42,18 \pm 1,66$	$67,67 \pm 2,32$	$0,54 \pm 0,01$	$0,75 \pm 0,02$
	ЗМА	$70,7 \pm 4,02$	$32,84 \pm 2,03$	$51,77 \pm 2,97$	$0,54 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,02$
	ПА	$58,33 \pm 2,49$	$29,01 \pm 2,09$	$43,67 \pm 2,06$	$0,5 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,04$
	ОА	$83,07 \pm 3,25$	$38,3 \pm 1,83$	$60,69 \pm 2,34$	$0,54 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,03$

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

Похожая картина наблюдалась при сравнении максимальной конечной диастолической и усредненной по времени скоростей кровотока, интервальные значения которых у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, находились в средней мозговой артерии – $45,97 \pm 1,95$ см/с и $82,8 \pm 3,63$ см/с, задней мозговой артерии – $40,95 \pm 2,5$ см/с и $62,63 \pm 5,12$ см/с, позвоночной артерии – $38,64 \pm 2,36$ см/с и $57,69 \pm 4,17$ см/с, основной артерии – $41,17 \pm 2,6$ см/с и $64,96 \pm 3,68$ см/с, а также у детей, не имевших признаков хронической внутриутробной гипоксии, в аналогичных артериях: $57,38 \pm 4,57$ см/с и $91,52 \pm 6,94$ см/с, $32,84 \pm 2,03$ см/с и $51,77 \pm 2,97$ см/с, $29,01 \pm 2,09$ см/с и $43,67 \pm 2,06$ см/с, $38,3 \pm 1,83$ см/с и $60,69 \pm 2,34$ см/с соответственно (табл. 1). Таким образом, достоверно более высокие ($p < 0,05$) показатели скорости кровотока были выявлены у

детей из основной группы в задней мозговой, позвоночной и основной артериях, при одновременно достоверно более низких ($p < 0,05$) в средней мозговой артерии, нежели чем в группе сравнения. Отличием здесь выступает то, что достоверных различий выявлено не было ($p \geq 0,05$) по параметрам передней мозговой артерии, где значения максимальной конечной диастолической и усредненной по времени скоростей кровотока в основной группе составили $40,67 \pm 2,3$ см/с и $69,86 \pm 5,01$ см/с, в группе сравнения – $42,18 \pm 1,66$ см/с и $67,67 \pm 2,32$ см/с (табл. 1).

Выявленные различия между двумя группами пиковой систолической, максимальной конечной диастолической и усредненной по времени скоростей кровотока в определяемых артериях сказывается и на расчетных индексах: резистивном и пульсовом. В группе детей с хронической внутриутробной гипоксией индекс резистентности в средней мозговой артерии – $0,61 \pm 0,03$, передней мозговой артерии – $0,58 \pm 0,04$, задней мозговой артерии – $0,5 \pm 0,03$, позвоночной артерии – $0,49 \pm 0,02$, основной артерии – $0,53 \pm 0,03$; у детей из группы без признаков хронической гипоксии: в средней мозговой артерии – $0,54 \pm 0,02$, передней мозговой артерии – $0,54 \pm 0,01$, задней мозговой артерии – $0,54 \pm 0,01$, позвоночной артерии – $0,5 \pm 0,03$, основной артерии – $0,54 \pm 0,02$ (табл. 1). Что касается пульсового индекса, то в средней, передней, задней мозговых, позвоночных и основной артериях его значения составили: в основной группе – $0,88 \pm 0,07$, $0,82 \pm 0,07$, $0,68 \pm 0,05$, $0,66 \pm 0,03$ и $0,73 \pm 0,48$; в группе сравнения – $0,75 \pm 0,04$, $0,75 \pm 0,02$, $0,73 \pm 0,02$, $0,68 \pm 0,04$, $0,74 \pm 0,03$ соответственно (табл. 1). Достоверно более высокие ($p < 0,05$) значения обоих индексов отмечались у основной группы в средней и передней мозговых артериях, а в группе сравнения в задней мозговой и позвоночной артериях, при этом по основной артерии достоверных различий выявлено не было ($p \geq 0,05$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика венозного кровотока по базальной вене (V_{max}) у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода

Группы наблюдения. Все дети (n=110)		
Показатель венозного кровотока по базальной вене		
Дети с ХВУГ	Основная группа (n=60)	
	V_{max} , см/с	$20,75 \pm 2,43$
Дети без ХВУГ	Группа сравнения (n=50)	
	V_{max} , см/с	$21,33 \pm 1,56$

Достоверных различий между основной группой и группой сравнения по показателям венозного кровотока в базальной вене также выявлено не было ($p \geq 0,05$), групповые значения которых составили $20,75 \pm 2,43$ и $21,33 \pm 1,56$ соответственно (табл. 2).

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей кровотока (ЛСК, RI) по экстракраниальным артериям у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода

Характеристика групп	Группы наблюдения				
	Все дети (n=110)				
	Основная группа (n=60)				
Дети с ХВУГ	артерия	ЛСК, см/с		RI	
		справа	слева	справа	слева
	Общая сонная	$83,0 \pm 5,76$	$84,5 \pm 6,49$	$0,59 \pm 0,03^*$	$0,59 \pm 0,03^*$
	Внутренняя сонная	$76,25 \pm 6,02^*$	$74,37 \pm 5,49^*$	$0,52 \pm 0,05^*$	$0,51 \pm 0,04^*$
	Наружная сонная	$68,13 \pm 6,45$	$66,75 \pm 6,3$	$0,48 \pm 0,04^*$	$0,49 \pm 0,04^*$
Позвоночная	$67,13 \pm 2,34^*$	$67,25 \pm 3,3^*$	$0,47 \pm 0,04^*$	$0,49 \pm 0,04^*$	
Дети без ХВУГ	артерия	ЛСК, см/с		RI	
		справа	слева	справа	слева
	Общая сонная	$88,23 \pm 3,31$	$85 \pm 3,47$	$0,64 \pm 0,01$	$0,64 \pm 0,01$
	Внутренняя сонная	$87,83 \pm 3,21$	$90,5 \pm 3,12$	$0,56 \pm 0,01$	$0,56 \pm 0,01$
	Наружная сонная	$68,57 \pm 1,83$	$67,77 \pm 2,45$	$0,67 \pm 0,02$	$0,68 \pm 0,01$
Позвоночная	$56,33 \pm 1,99$	$57,53 \pm 2,28$	$0,55 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,01$	

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

Анализ результатов ультразвукового доплерографического исследования сосудов шеи показал различия по линейной скорости кровотока во внутренней сонной и позвоночной артериях, а по индексу резистентности во всех определяемых артериях. В группе детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, значения линейной скорости кровотока справа и слева составили в общей сонной – $83,0 \pm 5,76$ см/с и $84,5 \pm 6,49$ см/с, во внутренней сонной – $76,25 \pm 6,02$ см/с и $74,37 \pm 5,49$ см/с, наружной сонной – $68,13 \pm 6,45$ см/с и $66,75 \pm 6,3$ см/с, позвоночной – $67,13 \pm 2,34$ см/с и $67,25 \pm 3,3$ см/с. У детей из группы без хронической внутриутробной гипоксии данный параметр в перечисленных артериях справа и слева находился в интервалах: $88,23 \pm 3,31$ см/с и $85 \pm 3,47$ см/с, $87,83 \pm 3,21$ см/с и $90,5 \pm 3,12$ см/с, $68,57 \pm 1,83$ см/с и $67,77 \pm 2,45$ см/с, $56,33 \pm 1,99$ см/с и $57,53 \pm 2,28$ см/с соответственно (табл. 3). Как уже отмечалось, достоверно более низкие значения ($p < 0,05$) линейной скорости кровотока наблюдались во внутренней сонной артерии, при одновременно достоверно более высоких значениях ($p < 0,05$) в позвоночной артерии у детей основной группы, чем в группе сравнения. Достоверно более низкие значения ($p < 0,05$) индекса резистентности были выявлены в группе детей с хронической внутриутробной гипоксией, чем у детей из группы сравнения. По группам индекс резистентности составил справа и слева: в общей сонной у основной группы – $0,59 \pm 0,03$ и $0,59 \pm 0,03$, у группы сравнения – $0,64 \pm 0,01$ и $0,64 \pm 0,01$; во внутренней сонной у основной группы $0,52 \pm 0,05$ и $0,51 \pm 0,04$, у группы сравнения – $0,56 \pm 0,01$ и $0,56 \pm 0,01$; в наружной сонной у основной группы – $0,48 \pm 0,04$ и $0,49 \pm 0,04$, группы сравнения – $0,67 \pm 0,02$ и $0,68 \pm 0,01$; позвоночной артериях у основной группы – $0,47 \pm 0,04$ и $0,49 \pm 0,04$, у группы сравнения – $0,55 \pm 0,02$ и $0,53 \pm 0,01$ (табл. 3).

Обсуждение результатов исследования

В ряде проводимых исследований увеличение пиковой систолической скорости кровотока по сравнению с нормальными возрастными значениями связывают с вазоспазмом, при этом большинство работ касаются взрослого населения, у которого особенности мозговой гемодинамики изучены довольно хорошо [3-7]. В статье Yuanmei Pan et al. (2022), описывающей роль транскраниальной доплерографии в диагностике нарушений мозгового кровообращения, приводятся данные нескольких исследований, где пороговые значения пиковой систолической скорости кровотока имели четкую связь в диагностике неврологических нарушений, связанных с сужением сосудов головного мозга. Однако в работе Бартоша Л.Ф. и соавт. (2010) анализ скоростных показателей кровотока в общих сонных артериях у больных эссенциальной артериальной гипертензией показал обратную связь значений пиковой систолической, а также максимальной диастолической скоростей кровотока и степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Стоит отметить, что при диагностике нарушений мозговой гемодинамики у детей можно лишь косвенно проводить параллель с данными исследования в связи с тем, что во взрослом возрасте имеются свои особенности развития и течения патологии [3, 6]. Поэтому, в работе Абрамовой М.Ф. и соавт. (2014) было выполнено более 6 000 обследований среди детского населения, в результате чего были определены показатели физиологической нормы церебрального кровотока в зависимости от возраста. Представленные данные различных показателей, в том числе динамика пиковой систолической и линейной скоростей кровотока, позволяют более корректно подходить к диагностике патологии центральной нервной системы.

Изменение этих параметров в различных мозговых артериях могут указывать на развитие патологии в определенные возрастные периоды, в том числе и во внутриутробном. Имеющиеся данные анализа результатов, предоставленные Абрахмановой Л.Р. и соавт. (2015) по ультразвуковому доплерографическому исследованию кровотока у плода показывают связь между увеличением пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии и развитием гемолитической болезни плода. В работе же Росина Ю.А. (2011) рассматривается прямое влияние инфекционной патологии на мозговое кровообращение у детей от 6 месяцев до 5 лет, где также повышение пиковой систолической скорости кровотока является признаком вазоспазма и фактором риска развития инфаркта мозга со стойкими двигательными нарушениями. Мы же столкнулись с увеличенными значениями пиковой систолической скорости кровотока у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, практически во всех артериях (передняя и задняя мозговые, позвоночная и общая артерии) кроме средней мозговой артерии. Там отмечалось наоборот снижение при повышенных индексах периферического сопротивления, что может указывать на риски развития определённых психоневрологических нарушений в зависимости от гемодинамики в различных отделах головного мозга. Это подчеркивает и исследование Зиядуллаевой Х.О. (2023), результаты которого говорят о необходимости включения детей, рожденных с хронической внутриутробной гипоксией, в группу риска по патологии нервной системы.

Значения же максимальной диастолической и средней по времени скоростей кровотока рассматриваются как дополнительные и крайне редко, в основном их роль играет в расчёте резистивного и пульсового индексов. Они характеризуют периферическое сосудистое сопротивление, и как отмечено в некоторых работах могут указывать на тот или иной тип кровотока: гипертонический (увеличение более 30%), гипотонический (снижение ниже 30%) и диастолический (колебания значений более чем 20%) [3, 5, 10].

Исследование Рычковой И.В. (2008 г.) по транскраниальному дуплексному сканированию у детей с синдромом головной боли показывает неоднородность изменения показателей при неврологической патологии. Увеличение индексов периферического сопротивления сосудов наблюдается при такой клинической картине, как головные боли и повышенная возбудимость, при этом снижение данных параметров не только сопровождается теми же проявлениями, но и делает их более выраженными. Также нами были выделены определенные изменения по расчетным индексам у детей с хронической внутриутробной гипоксией, при этом и отсутствовала односторонняя картина по определяемым величинам. Увеличение или снижение пульсового и резистивного индексов в зависимости от артериального бассейна в свою очередь может характеризовать особенности тех же неврологических проявлений. В частности, наиболее распространенной в клинической практике является головная боль. В работе Дворяковского В.И. и соавт. (2001 г.) у детей с мигренью и вертеброгенной цефалгией отмечалась асимметрия скорости кровотока (увеличение по одному сосуду и снижение по другому), где наибольшая скорость отмечалась в сосудах с меньшим просветом, а также снижение индекса резистентности во внутренней сонной и позвоночной артериях. В нашем исследовании имеются схожие результаты, где у детей с хронической внутриутробной гипоксией наблюдаются изменения скорости кровотока не только мозговых артериях, но и снижение во внутренней сонной с одновременным повышением в позвоночной артериях, а также сниженных индексах резистентности во всех определяемых артериях при доплеровском исследовании сосудов шеи.

Заключение

Выявленные нами особенности церебральной гемодинамики при ультразвуковом доплерографическом исследовании сосудов головного мозга и шеи у детей в возрасте 7-11 лет, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, указывают на возможный характер возникновения того или иного варианта психоневрологической симптоматики. Наличие во внутриутробном периоде хронической гипоксии влияет на процессы кровоснабжения определенных областей головного мозга, при этом эти изменения не несут в себе однонаправленный характер. Если в передней, задней мозговых, основной и позвоночной артериях наблюдаются признаки вазоспазма, что влияет на приток крови к таким областям головного мозга как медиальная часть лобных и теменных долей, задняя часть коры с медиобазальными отделами височной области, то в средней мозговой артерии отмечается наоборот снижение скорости кровотока, а значит и изменения обменных процессов уже в боковых отделах лобных и теменных областей. Все это может выражаться как в ярких неврологических проявлениях, таких как частые головные боли или повышенная возбудимость, так и в отклонениях со стороны мотивации, побуждения, восприятия, памяти, скорость реакции, а также и речи. В виду этого таких детей стоит рассматривать как особую группу риска по развитию нервной и психоэмоциональной патологии, что в свою очередь подразумевает более полное и корректное проведение профилактических и реабилитационных мероприятий у воспитанников учреждений социальной сферы для несовершеннолетних в возрасте 7-11 лет.

Литература (references)

1. Абдрахманова Л.Р., Токтарова О.А., Ситарская М.В., Мусина Д.М. Анализ результатов ультразвукового доплерометрического исследования – кровотока в средней мозговой артерии у плода при ревакцинации // Практическая медицина. – 2015. – Т.2, №89. – С. 7-9. [Abdrahmanova L.R., Toktarova O.A., Sitar'skaja M.V., Musina D.M. *Prakticheskaja medicina*. Practical medicine. – 2015. – V.2, N89. – P. 7-9. (in Russian)]
2. Абрамова М.Ф., Новоселова С.Н., Степанова И.А. Показатели нормы и особенности проведения ультразвуковых сосудов у детей в возрастном аспекте // Детские болезни сердца и сосудов. – 2014. –

- №4. – С. 15-24. [Abramova M.F., Novoselova S.N., Stepanova I.A. *Detskie bolezni serdca i sosudov*. Children's heart and vascular diseases. – 2014. – N4. – P. 15-24. (in Russian)]
3. Бартош Л.Ф., Гречишкина О.А., Мельникова Л.В., Осипова Е.В. Значение скоростных параметров кровотока в общих сонных артериях для прогнозирования степени риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т.17, №3. – С. 85-87. [Bartosh L.F., Grechishkina O.A., Mel'nikova L.V., Osipova E.V. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij*. Bulletin of new medical technologies. – 2010. – V.17, N3. – P. 85-87. (in Russian)]
 4. Воробьева Е.А. Формирование здоровья детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы, воспитывающихся в домах ребенка и детских домах, профилактика его нарушений: Дис. ... докт. мед. наук. – ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова». – 2009. – 372 с. [Vorob'eva E.A. *Formirovanie zdorov'ja detej s perinatal'nymi porazhenijami central'noj nervnoj sistemy, vospityvajushhihsja v domah rebenka i detskih domah, profilaktika ego narushenij (doctoral dis.)*. Dis. ... dokt. med. nauk. Formation of the health of children with perinatal lesions of the central nervous system, brought up in orphanages and orphanages, prevention of its disorders (Doctoral Thesis). – Federal State Budgetary Institution "IV Research Institute of the Ministry of Foreign Affairs named after V.N. Gorodkov". – 2009. – 372 p. (in Russian)]
 5. Дворяковский И.В., Дворяковская Г.М., Бурсагова Б.И., Маслова О.И. Головная боль и церебральная гемодинамика у детей // SonoAce International. – 2001. – №8. – С. 76-81. [Dvorjakovskij I.V., Dvorjakovskaja G.M., Bursagova B.I., Maslova O.I. *SonoAce International*. SonoAce International. – 2001. – N8. – P. 76-81. (in Russian)]
 6. Зиядуллаева Х.О. Особенности нейросонографии у новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию // Re-health journal. – 2023. – Т.3. – С. 43-49. [Zijadullaeva H.O. *Re-health journal*. Re-health journal. – 2023. – V.3. – P. 43-49. (in Russian)]
 7. Лагода О.В., Четчин А.О. Дуплексное сканирование в диагностике патологии сосудов головного мозга // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – №3. – С. 19-24. [Lagoda O.V., Chechetkin A.O. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. Atmosphere. Nervous diseases. – 2004. – N3. – P. 19-24. (in Russian)]
 8. Пронина О.А. Развитие детей, перенесших острую и хроническую гипоксию: Дис. ... докт. мед. наук. – ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. – 2009. – 135 с. [Pronina O.A. *Razvitie detej, perenessih ostruju i hronicheskiju gipoksiju (doctoral dis.)*. The development of children who have undergone acute and chronic hypoxia (Doctoral Thesis). – VSMU named after N.N. Burdenko. – 2009. – 135 p. (in Russian)]
 9. Росин Ю.А. Допплерографическая диагностика церебрального вазоспазма при НВ-менингите у детей // Педиатр. – 2001. – Т.2, №2. – С. 14-16. [Rosin Ju.A. *Pediatr*. Pediatrician. – 2001. – V.2, N2. – P. 14-16. (in Russian)]
 10. Рычкова И.В. Транскраниальное дуплексное сканирование у детей с синдромом головной боли: Дис. ... докт. мед. наук. – ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет». – 2008. – 150 с. [Rychkova I.V. *Transkranal'noe dupleksnoe skanirovanie u detej s sindromom golovnoj boli (doctoral dis.)*. Transcranial duplex scanning in children with headache syndrome (Doctoral Thesis). – State Educational Institution of Higher Education "Russian State Medical University". – 2008. – 150 p. (in Russian)]
 11. Рычкова И.В., Зубарев А.Р. Возрастные особенности церебрального кровотока у детей, определенные методом ультразвукового транскраниального дуплексного сканирования // Вестник ВолГМУ. – 2007. – Т.4, №24. – С. 84-87. [Rychkova I.V., Zubarev A.R. *Vestnik VolGMU*. Bulletin of VolGMU. – 2007. – V.4, N24. – P. 84-87. (in Russian)]
 12. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б. и др. Индекс резистентности внутренних сонных артерий и нейросети мозга при хронической церебральной ишемии // Вестник РГМУ. – 2021. – №6. – С. 34-40. [Fokin V.F., Ponomareva N.V., Medvedev R.B. i dr. *Vestnik RGMU*. Bulletin of the Russian State Medical University. – 2021. – N6. – P. 34-40. (in Russian)]
 13. Yuanmei Pan, Wenbin Wan, Minjie Xiang, Yangtai Guan. Transcranial Doppler Ultrasonography as a Diagnostic Tool for Cerebrovascular Disorders // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2022. – V.16. – P. 12-16.

Информация об авторах

Удовенко Александр Андреевич – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 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

Сосин Денис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pediatrsgma@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 07.02.2024

Принята к печати 30.05.2024

ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ПОМОЩИ ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ СКРИНИНГОВОЙ СИСТЕМЫ «КАРДИОВИЗОР» У ВОСПИТАННИКОВ УЧРЕЖДЕНИЙ СОЦИАЛЬНОЙ СФЕРЫ ДЛЯ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКУЮ ГИПОКСИЮ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**© Удовенко А.А.¹, Шестакова В.Н.¹, Сосин Д.В.¹, Евсеев В.А.¹, Глущенко В.А.¹, Волкова Е.А.², Лямец Л.Л.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ОГБУЗ «Детская клиническая больница», Россия, 214000, Смоленск, ул. Октябрьской революции, 16*Резюме*

Цель. Выявить особенности дисперсионного картирования электрокардиограммы скрининговой системы «Кардиовизор» 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 (n=45), в группу сравнения вошли 30 детей без хронической внутриутробной гипоксии в анамнезе (n=30). Проведена оценка основных показателей, полученных при помощи дисперсионного картирования электрокардиограммы скрининговой системы «Кардиовизор» у детей младшего школьного возраста из социальных учреждений для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода. Определялись такие дисперсионные индексы как «Миокард», показывающий численное выражение величины площади зоны нарушения дисперсионных отклонений, и «Ритм», характеризующий сбалансированность воздействия нервной системы на сердечнососудистую систему.

Результаты. В основной группе наблюдения значение индекса «Миокард» составило $10,75 \pm 2,31\%$, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, где показатель находился в интервале $7,76 \pm 2,27\%$. Так как показатель «Миокард» при интерпретации соотносится с интервалами, которые разграничивают в зависимости от суммарной величины дисперсионных отклонений пограничные состояния от патологии, была дополнительно подсчитана доля детей со значениями до 15% в обеих группах. В группе сравнения количество таких детей составило $73,3 \pm 16,1\%$, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в основной группе при $42,2 \pm 14,7\%$. Это свидетельствует о том, что у детей, переживших хроническую внутриутробную гипоксию, наблюдаются более выраженные дисперсионные отклонения сердца от нормы, которые обусловлены переходящими метаболическими нарушениями со стороны миокарда. Показатель индекса «Ритм» в обеих группах регистрировался до 50% и при сравнении средних значений достоверных различий выявлено не было ($p \geq 0,05$). Это свидетельствует о том, что дети, пережившие хроническую внутриутробную гипоксию, более подвержены внешнему влиянию, в частности факторам стресса, так как индекс «Ритм» имеет высокую зависимость от состояния нервной системы. Наличие умеренной тахикардии не превышало в обеих группах порога в 30%: в основной группе она составила $26,7 \pm 13,2\%$, а в группе сравнения на $6,7 \pm 4,6\%$ меньше. Достоверных различий по данному признаку выявлено не было ($p \geq 0,05$), также как и явных признаков нарушения сердечного ритма среди детей обеих групп. Кроме того, средние значения пульса у детей основной группы и группы сравнения находились примерно на одном уровне – 79 уд/мин.

Заключение. Выявленные особенности функционального состояния миокарда у воспитанников младшего школьного возраста из учреждений социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, свидетельствуют о том, что у таких детей более выражены пограничные изменения метаболических процессов в миокарде. Данная характеристика является определенным фактором риска при формировании функциональной патологии со стороны сердца, особенно на фоне интенсивного роста организма в этот возрастной период. Одновременно с этим заметно влияние и нервной системы на вариабельность сердечного ритма, когда для детей с хронической внутриутробной гипоксией в анамнезе свойственна более выраженная реакция на стресс, в результате чего наблюдается некоторая напряженность вегетативных механизмов, что во многом и обуславливает функциональные изменения. Поэтому включения таких методов

скрининг-диагностики как дисперсионное картирование электрокардиограммы с помощью системы «Кардиовизор» поможет своевременно диагностировать нарушения и своевременно провести коррекционные мероприятия таким детям, среди которых частота перинатальной патологии довольно высока.

Ключевые слова: обучающиеся начального этапа образования, хроническая внутриутробная гипоксия, показатели скрининговой системы «Кардиовизор», дети младшего школьного возраста

EVALUATION OF THE MAIN INDICATORS OBTAINED USING DISPERSION MAPPING OF THE ELECTROCARDIOGRAM OF THE SCREENING SYSTEM "CARDIOVISOR" IN PUPILS OF SOCIAL INSTITUTIONS FOR MINORS OF PRIMARY SCHOOL AGE WHO HAVE SUFFERED CHRONIC FETAL HYPOXIA IN THE ANTENATAL PERIOD

Udoenko A.A.¹, Shestakova V.N.¹, Sosin D.V.¹, Evseev A.V.¹, Glushchenko V.A.¹, Volkova E.A.², Lyamec L.L.¹

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

²Children's Clinical Hospital, 16, Otkyabrskoi Revolutsii St., 214000, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To identify the features of dispersion mapping of the electrocardiogram of the screening system "Cardiovisor" 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 (n=45), the comparison group included 30 children without a history of chronic intrauterine hypoxia (n=30). The assessment of the main indicators obtained using dispersion mapping of the electrocardiogram of the screening system "Cardiovisor" in primary school children from social institutions for minors who have suffered chronic fetal hypoxia was carried out. Such dispersion indices as "Myocardium", which shows the numerical expression of the area of the zone of violation of dispersion deviations, and "Rhythm", which characterizes the balanced effect of the nervous system on the cardiovascular system, were determined.

Results. In the main observation group, the value of the Myocardium index was $10.75 \pm 2.31\%$, which is significantly higher ($p < 0.05$) than in the comparison group, where the indicator was in the range of $7.76 \pm 2.27\%$. Since the "Myocardium" indicator, when interpreted, correlates with intervals that distinguish, depending on the total amount of variance deviations, borderline states from pathology, the proportion of children with values up to 15% in both groups was additionally calculated. In the comparison group, the number of such children was $73.3 \pm 16.1\%$, which is significantly higher ($p < 0.05$) than in the main group at $42.2 \pm 14.7\%$. This indicates that in children who have experienced chronic intrauterine hypoxia, there are more pronounced dispersive deviations of the heart from the norm, which are caused by transient metabolic disorders of the myocardium. The index "Rhythm" in both groups was recorded up to 50% and when comparing the average values, no significant differences were found ($p \geq 0.05$). This indicates that children who have experienced chronic intrauterine hypoxia are more susceptible to external influences, in particular stress factors, since the Rhythm index has a high dependence on the state of the nervous system. The presence of moderate tachycardia did not exceed the threshold of 30% in both groups: in the main group it was $26.7 \pm 13.2\%$, and in the comparison group it was $6.7 \pm 4.6\%$ less. There were no significant differences in this trait ($p \geq 0.05$), as well as obvious signs of cardiac arrhythmia among children of both groups. In addition, the average heart rate values in the children of the main group and the comparison group were approximately at the same level – 79 beats/min.

Conclusion. The features of the functional state of the myocardium revealed by us in primary school-age pupils from social institutions who have suffered chronic intrauterine hypoxia indicate that such children have more pronounced borderline changes in metabolic processes in the myocardium. This characteristic is a certain risk factor in the formation of functional pathology on the part of the heart, especially against the background of intensive growth of the body during this age period. At the same time, the influence of the nervous system on heart rate variability is noticeable, when children with a history of chronic intrauterine hypoxia have a more pronounced stress response, as a result of which there is some tension in the autonomic mechanisms, which largely causes functional changes. Therefore, the inclusion of such screening diagnostic methods as dispersion mapping of an electrocardiogram using the Cardiovisor

system will help to diagnose disorders in a timely manner and timely carry out corrective measures for such children, among whom the frequency of perinatal pathology is quite high.

Keywords: children of the initial stage of education, chronic intrauterine hypoxia; indicators of the screening system "Cardiovisor", children of primary school age

Введение

На сегодняшний день состояние здоровья детей из учреждений социальной сферы для несовершеннолетних является одной из актуальных проблем как в педиатрии, так и для государства в целом. Во многом это связано с тем, что за последние годы так и не сформировалась отчетливая тенденция к снижению количества воспитанников детских домов. Кроме того, как подчеркивают многие исследования, такие дети имеют низкие показатели здоровья уже с рождения, о чем свидетельствует высокая распространённость перинатальной патологии среди поступающих в детские дома и дома ребенка [2, 3, 5, 8, 9]. При этом среди перинатальных факторов одну из лидирующих позиций занимает внутриутробная гипоксия, которая влияет не только на период новорожденности, но и на особенности здоровья и дальнейшего развития ребенка [4, 5]. Воспитанники учреждений социальной сферы для несовершеннолетних с перинатальными поражениями центральной нервной системы отличаются высокой частотой развития патологий со стороны целого ряда систем организма, к которым относится и сердечно-сосудистая система [2, 7, 8, 9, 14]. Механизмы компенсации при хронической внутриутробной гипоксии затрагивают весь организм плода, в особенности централизацию кровообращения, которая при дальнейшем усугублении становится уже неадаптивным ответом, а декомпенсированной реакцией, в основе чего лежит уменьшение кровоснабжения органов и тканей плода, в частности миокарда [12]. Имеются данные о нестабильном состоянии мембран кардиомиоцитов в виду повышенной активности изофермента креатинфосфокиназы (МВ-КФК), а также развитии постгипоксической сердечной дисфункции у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, что не может не сказаться на протекании метаболических процессов миокарда по мере развития ребенка [11].

В литературе нет чётких данных, которые описывали бы особенности работы сердечно-сосудистой системы у таких детей в период младшего школьного возраста, что во многом способствовало бы более комплексному подходу в изучении последствий внутриутробной гипоксии не только со стороны центральной нервной системы, но и с позиции функциональных особенностей работы сердца. Применение такого метода как дисперсионное картирование электрокардиограммы при помощи скрининговой системы «Кардиовизор», который регистрирует электрофизиологические процессы, являющиеся интегральной составляющей временных изменений перфузии, микроциркуляции и метаболических процессов в миокарде, позволит более детально и корректно подходить к вопросам проведения профилактических и реабилитационных мероприятий у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию.

Цель исследования – выявление особенностей функционального состояния миокарда при помощи метода дисперсионного картирования электрокардиограммы скрининговой системы «Кардиовизор» у детей младшего школьного возраста, проживающих в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую 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 (n=45), в группу сравнения вошли 30 детей без хронической внутриутробной гипоксии в анамнезе (n=30). При обследовании детей использовался прибор «Кардиовизор», работа которого основана на технологии расчета и трехмерной визуализации электромагнитного излучения миокарда по параметрам амплитудной дисперсии стандартного ЭКГ-сигнала от конечностей (4 электрода). Определялись такие дисперсионные индексы как «Миокард», показывающий численное выражение величины площади зоны нарушения дисперсионных отклонений, и «Ритм», характеризующий сбалансированность воздействия нервной системы на сердечно-сосудистую систему. Оба показателя являются относительными характеристиками и измеряются в диапазоне от 0% до 100%, при этом количественные границы дисперсионных индексов соответствуют: «Миокард» – норма до 15%, пограничные изменения или отклонение в интервале 15-20%, патология или выраженное отклонение более 20%; «Ритм» – норма до 50%, отклонение от нормы в интервале 51-79%, патология или выраженное отклонение более 79%. Кроме этого, оценивалось

общее заключение, включающее в себя информацию, дополняющую числовые значения дисперсионных индексов об электрофизиологическом характере выявленных отклонений.

Для количественных оценок центральных тенденций анализируемых выборок использовались средние значения. Проверка нормальности выборок осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат [13]. Для сравнения выборочных средних использовался t-критерий Стьюдента [6, 13]. Проверка статистических гипотез проводилась на уровне значимости 0,05. Для автоматизации статистических вычислений использовался табличный процессор Microsoft Excel.

Результаты исследования

Установлено, что в основной группе значение индекса «Миокард» составило $10,75 \pm 2,31\%$, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, где показатель находился в интервале $7,76 \pm 2,27\%$ (табл. 1). Так как показатель «Миокард» при интерпретации соотносится с интервалами, которые разграничиваются в зависимости от суммарной величины дисперсионных отклонений пограничные состояния от патологии, была дополнительно подсчитана доля детей со значениями до 15% в обеих группах. В группе сравнения количество таких детей составило $73,3 \pm 16,1\%$, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в основной группе при $42,2 \pm 14,7\%$ (табл. 2). Это свидетельствовало о том, что у детей, переживших хроническую внутриутробную гипоксию, наблюдались более выраженные дисперсионные отклонения сердца от нормы, которые обусловлены переходящими метаболическими нарушениями со стороны миокарда, что находит отражение и в литературных источниках.

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных показателей определяемых скрининговой системой «Кардиовизор» у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода

Характеристика групп	Группы наблюдения		
	Все дети (n=75)		
	Основные показатели скрининговой системы «Кардиовизор»		
	Индекс «Миокард»%	Индекс «Ритм»%	Пульс уд/мин
	Основная группа (n=45)		
Дети с ХВУГ	$10,75 \pm 2,31^*$	$28,65 \pm 5,79$	$79,88 \pm 4,03$
	Группа сравнения (n=30)		
Дети без ХВУГ	$7,76 \pm 2,27$	$22,9 \pm 7,08$	$79,81 \pm 4,12$

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

При анализе численных значений индекса «Миокард» у детей с кардиологической патологией Е.В. Антушева и В.И. Макарова (2011) выявили, что показатель более 15,0% определялся у всех детей с наличием нейроциркуляторной дистонии. Также с нарушениями сердечного ритма, артериальной гипертензией, гипертрофической кардиомиопатией. На основании полученных результатов авторами был сделан вывод о возможности рассмотрения параметра «Миокард» в скрининг-диагностике при сердечнососудистых заболеваниях у детей. В работе В.И. Макаровой и Н.В. Краевой (2014) по скрининг-диагностике функционального состояния миокарда у детей с артериальной гипертензией в значении показателя «Миокард» наблюдались более значительные размахи по сравнению со здоровыми детьми, что также свидетельствовало о значимости данного показателя у детей с нарушениями со стороны сердечнососудистой системы.

Показатель индекса «Ритм» в обеих группах регистрировался до 50,0%, и при сравнении средних значений достоверных различий не выявлено ($p \geq 0,05$). В основной группе показатели оказались несколько выше и находились в пределах $28,65 \pm 5,79\%$, нежели в группе сравнения, где средние величины составили $22,9 \pm 7,08\%$ (табл. 1). Это может говорить о том, что дети, пережившие хроническую внутриутробную гипоксию, более подвержены внешнему влиянию, в частности факторам стресса, так как индекс «Ритм» имеет высокую зависимость от состояния нервной системы. Наличие умеренной тахикардии не превышало в обеих группах порога в 30,0%: в основной группе таких доля таких детей составила $26,7 \pm 13,2\%$, а в группе сравнения $20 \pm 14,6\%$ (табл. 3). Достоверных различий по данному признаку не установлено ($p \geq 0,05$), также, как и явных признаков нарушения сердечного ритма среди детей обеих групп. Кроме того, средние значения пульса у детей основной группы и группы сравнения находились примерно на одном уровне – $79,88 \pm 4,03$ уд/мин и $79,81 \pm 4,12$ уд/мин соответственно (табл. 1).

Таблица 2. Сравнительная характеристика основных положений общего заключения, касающихся электрофизиологического характера выявленных отклонений у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода

Характеристика групп	Группы наблюдения				
	Все дети (n=75)				
	Доля детей в зависимости от электрофизиологического характера выявленных отклонений				
	Отсутствие значимых дисперсионных отклонений, %	Специфические изменения миокарда желудочков, %	Признаки временной функциональной нестабильности миокарда, %	Умеренные изменения в деполяризации предсердий, %	Индекс «Миокард» до 15%
Основная группа (n=45)					
Дети с ХВУГ	15,6±10,8	53,3±14,9	22,2±12,4	62,2±14,5	42,2±14,7*
Группа сравнения (n=30)					
Дети без ХВУГ	13,3±12,4	70,0±16,7	16,7±13,6	56,7±18,1	73,3±16,1

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

В литературных источниках также выделена роль показателя «Ритм» при диагностике дисфункции вегетативной нервной системы. Так в работе А.В. Шумова и Н.В. Краевой (2021) у детей-спортсменов были определены наибольшие значения показателя индекса «Ритм» в сравнении с детьми, не занимающимися спортом, при этом у мальчиков-спортсменов в большинстве преобладали патологические параметры индекса, что отражало высокую степень напряженности вегетативной нервной системы.

Таблица 3. Сравнительная характеристика выявленных отклонений у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода

Характеристика групп	Группы наблюдения			
	Все дети (n=75)			
	Доля детей в зависимости от выявленных отклонений			
	Изменения миокарда желудочков, похожие на ишемические, %	Умеренная тахикардия, %	Удлинение интервала Q-T, %	Небольшая асимметрия деполяризации левого желудочка, %
Основная группа (n=45)				
Дети с ХВУГ	13,3±10,1*	26,7±13,2	35,6±14,3*	22,2±12,4
Группа сравнения (n=30)				
Дети без ХВУГ	-	20±14,6	13,3±12,4	13,3±12,4

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

Помимо основных показателей с целью выявления общих особенностей скрининг-оценки были проанализированы заключения, описывающие сведения об электрофизиологическом характере выявленных отклонений. Количество детей без значимых дисперсионных отклонений от нормы в основной группе и группе сравнения составило 15,6±10,8% и 13,3±12,4% соответственно. В основной группе специфические изменения миокарда желудочков и временная функциональная нестабильность миокарда в основной группе выявлялись у 53,3±14,9% и 22,2±12,4%, а в группе сравнения у 70,0±16,7% и 16,7±13,6%. В то время как умеренные изменения в деполяризации предсердий у детей основной группы наблюдались в 62,2±14,5%, группы сравнения в 56,7±18,1% (табл. 2). Достоверных различий при сравнении полученных отклонений как по миокарду желудочков, так и по предсердиям не отмечено (p ≥ 0,05). Это говорит о том, что подобные отклонения характерны для детского возраста в целом и не имеют строгой специфичности, хотя и характеризуют сложные процессы метаболических колебаний в растущем миокарде. Нередко при скрининг-диагностике в детской популяции встречаются признаки укорочения P-Q или удлинение Q-T интервала, что в большинстве случаев не связано с клинически значимыми изменениями и отражает лишь персональные возрастные особенности детей. В нашем исследовании также в

обеих группах отмечалось удлинение интервала Q-T, однако данный признак отмечался у $35,6 \pm 14,3\%$ детей с хронической внутриутробной гипоксией в анамнезе, что достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у детей, не испытывавших хроническую внутриутробную гипоксию, доля которых составила $13,3 \pm 12,4\%$. Кроме этого установлено, что в основной группе у $13,3 \pm 10,1\%$ детей были выявлены изменения, обусловленные вероятной гипоксией миокарда, что свидетельствует о выраженных метаболических нарушениях миокарда, требующих дальнейшего обязательного обследования и наблюдения динамики, при этом в группе сравнения детей с подобными нарушениями выявлено не было (табл. 3).

Отклонения в синхронности электрического возбуждения желудочков, характеризующиеся небольшой асимметрией деполяризации левого желудочка в основной группе, наблюдалось у $22,2 \pm 12,4\%$, в группе сравнения у $13,3 \pm 12,4\%$ детей (табл. 3). Отмечено, что количество детей в основной группе с некоторыми отклонениями компенсаторной реакции миокарда выше, чем в группе сравнения, но достоверных различий не установлено ($p \geq 0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Метод дисперсионного картирования электрокардиограммы при помощи скрининг-системы «Кардиовизор» нашёл широкое применение в диагностике функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы благодаря простоте и скорости выполнения при высокой мобильности. Эти качества делают данную методику довольно актуальной, особенно когда в последние годы идет политика, направленная на расширение оказания высокотехнологичной медицинской помощи за пределы специализированных учреждений [10, 12]. Наглядность результатов в виде таких показателей как «Миокард» и «Ритм», позволяет достаточно объективно характеризовать степень отклонений в функциональной активности миокарда и нарушений сердечного ритма, о чем свидетельствуют результаты данной работы, которые находят отражение и в литературных источниках Е.В. Антушева и В.И. Макарова (2011). Показатель индекса «Миокарда» более 15% определялся у всех детей с наличием нейроциркуляторной дистонии, нарушениями сердечного ритма, артериальной гипертензией, а также гипертрофической кардиомиопатией. На основании чего авторами был сделан вывод о возможности рассмотрения параметра «Миокард» в скрининг-диагностике при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей [1]. В другой работе по скрининг-диагностике функционального состояния миокарда у детей с артериальной гипертензией В.И. Макаровой и Н.В. Краевой (2014) значения показателя «Миокард» выделялись более значительные размахи по сравнению со здоровыми детьми, что также отражает значимость данного показателя у детей с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы [7]. Как известно, хроническая внутриутробная гипоксия затрагивает весь организм плода, при этом компенсаторные механизмы построены так, чтобы в первую очередь сохранить целостность центральной нервной системы [1-5, 8, 9], в виду этого не исключены изменения функционального состояния миокарда, которые уже после рождения будут характеризоваться определенными особенностями работы сердца, что, в свою очередь, и было выявлено в данном исследовании при оценке дисперсионного индекса «Миокард», подобно другим проведенным исследованиям при помощи скрининговой системы «Кардиовизор». В литературных источниках также выделена роль показателя «Ритм» при диагностике дисфункции вегетативной нервной системы. Так в работе А.В. Шумова и Н.В. Краевой (2021) у детей-спортсменов были определены наибольшие значения показателя индекса «Ритм» в сравнении с детьми, не занимающимися спортом, при этом у мальчиков-спортсменов в большинстве преобладали патологические параметры индекса, что говорит о высокой степени напряженности вегетативной нервной системы [15]. В связи с тем, что в работе выделен такой патологический фактор, как хроническая внутриутробная гипоксия, которая напрямую влияет на формирование и функциональное состояние нервной системы, нами также были выявлены некоторые особенности индекса «Ритм» у исследуемой группы детей.

Заключение

Выявленные особенности функционального состояния миокарда у воспитанников младшего школьного возраста из учреждений социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, свидетельствуют о том, что у таких детей более выражены пограничные изменения метаболических процессов в миокарде. Данная характеристика является определенным фактором риска при формировании функциональной патологии со стороны сердца, особенно на фоне интенсивного роста организма в этот возрастной период. Одновременно с этим заметно влияние и нервной системы на вариабельность сердечного ритма, когда для детей с хронической внутриутробной гипоксией в анамнезе свойственна более выраженная реакция на стресс, в результате чего наблюдается некоторая напряженность

вегетативных механизмов, что во многом и обуславливает функциональные изменения. Все это говорит о снижении компенсаторных возможностей. А также и более высокой склонности к формированию патологии сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. Тем самым поднимая важность включения таких методов скрининг-диагностики как дисперсионное картирование электрокардиограммы с помощью системы «Кардиовизор» при проведении профилактических и реабилитационных мероприятий у воспитанников из учреждений социальной сферы для несовершеннолетних, среди которых частота перинатальной патологии довольно высока.

Литература (references)

1. Антушева Е.В., Макарова В.И. Структурный анализ численных значений индекса «Миокард» у детей с кардиологической патологией // Успехи современного естествознания. – 2011. – №8. – С. 86-87. [Antusheva E.V., Makarova V.I. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. The successes of modern natural science. – 2011. – N8. – P. 86-87. (in Russian)]
2. Воробьева Е.А. Формирование здоровья детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы, воспитывающихся в домах ребенка и детских домах, профилактика его нарушений: Дис. ... докт. мед. наук. – ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова», 2009. – 372 с. [Vorob'eva, E.A. *Formirovanie zdorov'ja detej s perinatal'nymi porazhenijami central'noj nervnoj sistemy, vospityvajushhihsja v domah rebenka i detskikh domah, profilaktika ego narushenij* (doctoral dis.) Formation of the health of children with perinatal lesions of the central nervous system, brought up in orphanages and orphanages, prevention of its disorders (Doctoral Thesis). – Federal State Budgetary Institution "Institute of Foreign Affairs named after V.N. Gorodkov", 2009. – 372 p. (in Russian)]
3. Долотова Н.В. Состояние здоровья и качество жизни детей-инвалидов раннего возраста с заболеваниями нервной системы, явившимися исходами перинатального поражения центральной нервной системы: Дис. ... докт. мед. наук. – ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России, 2018. – 362 с. [Dolotova N.V. *Sostojanie zdorov'ja i kachestvo zhizni detej-invalidov rannego vozrasta s zabolevanijami nervnoj sistemy, javivshimisja ishodami perinatal'nogo porazhenija central'noj nervnoj sistemy* (doctoral dis.). The state of health and quality of life of young disabled children with diseases of the nervous system resulting from perinatal lesions of the central nervous system (Doctoral Thesis). – Federal State Budgetary Institution "Institute of Foreign Affairs named after V.N. Gorodkov", 2018. – 362 p. (in Russian)]
4. Зиядуллаева Х.О. Особенности нейросонографии у новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию // Re-health journal. – 2023. – Т.3. – С. 43-49. [Zijadullaeva H.O. Re-health journal. Re-health journal. – 2023. – V.3. – P. 43-49. (in Russian)]
5. Ибрагимова Д.Т. Влияние перинатальной гипоксии на состояние сердечно-сосудистой системы у детей // Научный медицинский журнал «Авиценна». – 2020. – №62. – С. 16-18. [Ibragimova D.T. *Nauchnyj medicinskij zhurnal «Avicenna»*. The effect of perinatal hypoxia on the state of the cardiovascular system in children // Scientific medical journal "Avicenna". – 2020. – N62. – P. 16-18. (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. [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)]
7. Макарова В.И. Краева Н.В. Скрининг-диагностика функционального состояния миокарда у подростков с артериальной гипертензией // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – №5. – С. 154-157. [Makarova V.I. Kraeva N.V. *Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija*. International Journal of Experimental Education. - 2014. – N5. – P. 154-157. (in Russian)]
8. 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)]
9. 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. – 514 p. (in Russian)]
10. Погосова Н.В. Кучма В.Р., Юферева Ю.М., Акушева А.К. Оказание медицинской помощи детскому населению в центрах здоровья. Методические рекомендации. – Москва: Силиция-Полиграф, 2017. – 90 с.

- [Pogosova N.V., Kuchma V.R., Jufereva Ju.M., Akusheva A.K. *Okazanie medicinskoj pomoshhi detskomu naseleniju v centrah zdorov'ja. Metodicheskie rekomendacii*. Providing medical care to the child population in health centers. Methodological recommendations. – Moscow: Siliceja-Poligraf, 2017. – 90 p. (in Russian)]
11. Пронина О.А. Развитие детей, перенесших острую и хроническую гипоксию: Дис. ... докт. мед. наук. – ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. – 2009. – 135 с. [Pronina O.A. *Razvitie detej, perenessih ostruju i hronicheskuju gipoksiju (doctoral dis.)*. The development of children who have undergone acute and chronic hypoxia (Doctoral Thesis). – VSMU named after N.N. Burdenko. – 2009. – 135 p. (in Russian)]
 12. Степанова Ю.А., Семина В.И. Патогенетические механизмы и основные подходы доплерографической диагностики перинатальной централизации кровообращения при синдроме задержки роста плода // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – Т.18, №5. – С. 21-26. [Stepanova Ju.A., Semina V.I. *Akusherstvo i ginekologija*. Obstetrics and gynecology. – 2020. – V.18, N5. – P. 21-26. (in Russian)]
 13. 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)]
 14. Школьников М.А., Абдулатипова И.В., Никитина С.Ю., Осокина Г.Г. Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2008. – №4. – С. 4-14. [Shkolnikova M.A., Abdulatipova I.V., Nikitina S.Yu., Osokina G.G. *Russian Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2008. – N4. – P. 4-14. (in Russian)]
 15. Шумов А.В., Краева Н.В. Оценка дисфункции вегетативной нервной системы у детей-спортсменов с помощью дисперсионного картирования электрокардиограммы // *Бюллетень медицинской науки*. – 2021. – Т3, №23. – С. 61-65. [Shumov A.V., Kraeva N.V. *Bjulleten' medicinskoj nauki*. Bulletin of medical science. – 2021. – T3, No.23. – pp. 61-65. (in Russian)]

Информация об авторах

Удовенко Александр Андреевич – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 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

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

Волкова Елена Александровна – заведующая «Центром здоровья для детей» ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: 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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 08.03.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616-006.38.03-053.2

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.19 EDN: IASOHU

СЛУЧАЙ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА**© Иноземцова О.А.¹, Горшкова Е.П.¹, Антонова А.А.², Каширская Е.И.²,
Гришанова В.П.³, Яманова Г.А.⁴**¹Специализированный дом ребенка «Капелька», Россия, 414041, Астрахань, ул. Яблочкова, 1Б²Астраханский государственный медицинский университет, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121³Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Россия, 414011, Астрахань, ул. Медиков, 6⁴Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400066, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1*Резюме*

Цель. На клиническом примере показать особенности течения, диагностики случая нейрофиброматоза I типа у ребенка.

Методика. В работе использовались клинический и аналитический методы исследования. В статье представлен клинический случай ребенка, являющегося воспитанником государственного казенного учреждения Астраханской области «Специализированный дом ребенка «Капелька» г. Астрахани, с установленным диагнозом Q85.0 «нейрофиброматоз I типа». Проведен анализ материалов медицинской карты воспитанника дома ребенка «Капелька», результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования.

Результаты. На клиническом примере проанализирован диагностический алгоритм постановки диагноза нейрофиброматоз I типа. В данном случае постановка диагноза была осложнена асоциальным характером семьи и отсутствием наблюдения за ребенком по месту жительства. Отмечена важность настороженности врача в отношении редкого орфанного заболевания и своевременной диагностики.

Заключение. Грамотный подход к работе и осведомленность педиатра о диагностических критериях болезни позволило диагностировать фактоматоз в раннем возрасте, что в свою очередь однозначно способствует повышению качества жизни ребенка и своевременности оказания специализированной медицинской помощи в отношении редкого орфанного заболевания.

Ключевые слова: клинический случай, ребенок, нейрофиброматоз I типа, пятна цвета «кофе с молоком»

A CASE OF NEUROFIBROMATOSIS IN THE PRACTICE OF A PEDIATRIC**Inozemtsova O.A.¹, Gorshkova E.P.¹, Antonova A.A.², Kashirskaya E.I.², Grishanova V.P.³,
Yamanova G.A.⁴**¹Specialized children's home «Kapelka», 1B, Yablochkova St., 414041, Astrakhan, Russia²Astrakhan State Medical University, 121, Baku, 414000, Astrakhan, Russia³Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishchevoy, 6, Medikov St., 414011, Astrakhan, Russia⁴Volgograd State Medical University, 1, Square of Fallen Fighters, 400066, Volgograd, Russia*Abstract*

Objective. Using a clinical example, show the features of the course and diagnosis of a case of neurofibromatosis type I in a child.

Methods. The work used clinical and analytical research methods. The article presents a clinical case of a child who is a pupil of the state government institution of the Astrakhan region "Specialized Children's Home "Kapelka" in Astrakhan, with a diagnosis of Q85.0 "neurofibromatosis type I". An analysis of the materials of the medical record of the pupil of the "Kapelka" orphanage, the results of clinical, laboratory, and instrumental examination methods was carried out.

Results. Using a clinical example, a diagnostic algorithm for diagnosing neurofibromatosis type 1 was analyzed. In this case, the diagnosis was complicated by the antisocial nature of the family and the lack of monitoring of the child at the place of residence. The importance of physician vigilance regarding a rare orphan disease and timely diagnosis is noted.

Conclusion. A competent approach to work and the pediatrician's awareness of the diagnostic criteria of the disease made it possible to diagnose phakomatosis at an early age, which in turn will definitely contribute to improving the child's quality of life and the timeliness of specialized medical care for a rare orphan disease.

Keywords: clinical case, child, neurofibromatosis type I, café au lait spots

Введение

Нейрофиброматоз – системное наследственное заболевание, предрасполагающее к возникновению опухолей, преимущественно кожи, нервной и костной систем, и относящееся к группе факоматозов [1, 12]. Чаще всего проявляет себя в детстве, а в особенности – в течение периода полового созревания. Описано восемь клинико-морфологических типов нейрофиброматоза [1, 11, 12]. Нейрофиброматоз I типа представляет особый интерес с практической точки зрения из-за высокой распространенности и тяжести поражения. Нейрофиброматоз I типа встречается с частотой от 1:2000 до 1:4000 новорожденных, но диагностируется в популяции намного реже – от 1:10000 до 1:30000 случаев, является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием без какого-либо расового или полового преобладания [9, 11]. Заболевание обусловлено мутацией гена, локализованного на длинном плече хромосомы 17, в зоне 17q11.2 и кодирует белок нейрофибромин, являющийся супрессором опухолевого роста [6, 13]. Особенность заболевания заключается в разнообразии клинических проявлений и полисистемности поражения, которые часто затрудняют диагностику [10]. Клинические проявления зависят от возраста больного. Как правило, на первом году жизни у больных присутствуют только гиперпигментные пятна, и большинство проявлений присоединяется с возрастом, что осложняет диагностику на первых стадиях развития заболевания [2, 3, 12]. Подтвержденный диагноз среди родственников ребенка первой степени родства позволяет поставить диагноз нейрофиброматоза I типа на ранних этапах. В дальнейшем детям с данным заболеванием требуется консультация и постоянное наблюдение у невролога, офтальмолога, генетика [2, 8].

Важность своевременной диагностики обусловлена большой частотой осложнений при неадекватном ведении пациента (сколиоз, низкая успеваемость из-за расстройств аутистического спектра, глиомы зрительно нерва и др.) [6, 9]. Под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, инфекционных заболеваний, латентно протекающие, компенсированные формы заболевания могут переходить в клинически выраженный и быстро прогрессирующий процесс. Смерть больного наступает в результате нарушения ликворообращения, обусловленного локализацией нейрофибромы в головном мозге [4, 5, 7].

Диагноз нейрофиброматоз I типа имеет место быть, если у пациента выявлены по крайней мере два из следующих признаков [6, 8, 9, 12]: шесть и более пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм у детей допубертатного возраста и/или диаметром более 15 мм у детей постпубертатного возраста; две и более нейрофибромы любого типа или одна и более плексиформная нейрофиброма; многочисленные мелкие пятна типа веснушек в подмышечной или паховой области, однако веснушки могут носить и диффузный характер; оптическая глиома; не менее двух узелков Лиша на радужной оболочке; различные костные поражения; наличие у родственников по прямой линии (родители, дети, сибсы) нейрофиброматоза I типа. Другими характерными проявлениями нейрофиброматоза I типа являются низкий рост, макроцефалия, когнитивные нарушения и задержки речевого развития. При этом стоит отметить, что умственная отсталость наблюдается у небольшого количества больных нейрофиброматозом и, как правило, дефект не тяжелый и не прогрессирует. Вместе с тем у пациентов возможно появление судорог (общие и фокальные в зависимости от локализации) [6, 9].

Цель исследования – на клиническом примере показать особенности течения, диагностики случая нейрофиброматоза I типа у ребенка.

Описание клинического случая и его обсуждение

В работе представлен клинический случай ребенка, являющегося воспитанником государственного казенного учреждения Астраханской области «Специализированный дом ребенка «Капелька» г. Астрахани, с установленным диагнозом Q85.0 «нейрофиброматоз I типа». У

пациентки на настоящий момент наблюдения не имеется развернутой специфической клинической картины заболевания.

Девочка М., (2020 г. рождения), поступила в ГКУ АО «СДР «Капелька» в августе 2023 г. из асоциальной семьи. При поступлении в дом ребенка в возрасте 3 года 2 мес было обращено внимание на пятна неправильной формы и различных размеров, цвета «кофе с молоком», расположенные на коже ребенка. Тогда впервые диагноз факоматоза был заподозрен педиатром дома ребенка. Ранее ребенок не был консультирован ни дерматологом, ни генетиком. Размеры пятен не измерялись, их количество не уточнялось. Мать несвоевременно посещала детскую поликлинику, не выполняла медицинские рекомендации врача-педиатра в отношении ребенка.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден от 7 срочных родов, беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита, гестационного сахарного диабета, табакокурения, носительства цитомегаловируса (ЦМВ). Масса ребенка при рождении 3820 г, рост 52 см, оценка по Апгар 8/9 баллов. Диагноз при рождении: гемолитическая болезнь новорожденных по Rh фактору, желтушная форма, среднетяжелое течение (кровь Rh- с титром антител 1:2). Перинатальное гипоксическое поражение ЦНС, синдром гипервозбудимости.

Семейный анамнез отягощен сахарным диабетом и ревматоидным артритом матери. При анализе анамнестических данных заболевания ребенка выяснилось, что образование пятен началось с двухлетнего возраста; размеры и количество высыпаний с возрастом постепенно увеличивались.

С момента рождения ребенок перенес гемолитическую болезнь новорожденных, острую респираторную инфекцию верхних дыхательных путей, пневмонию, нейротоксикоз. Отмечались пароксизмальные состояния неуточненной этиологии, фебрильнопровоцируемые приступы, функциональное нарушение кишечника, гепатоспленомегалия, реактивный панкреатит.

Объективно на момент обследования ребенка в возрасте 3-х лет общее состояние ближе к удовлетворительному. Температура 36,6⁰С. Сознание ясное. Положение активное. Девочка легко вступает в контакт со взрослыми. Улыбается, эмоциональна при общении. Понимание речи на бытовом уровне. Речь смазанная, состоит из предложений, включающих 3-4 слова. Движения скоординированы. Сенсорика на стадии формирования. Физическое развитие гармоничное очень низкое по ростовому и весовому показателю (вес – 12,1 кг; рост – 88,5 см; окружность головы – 47 см; окружность груди – 54 см). На коже правого предплечья, туловища и нижних конечностях видны множественные пятна (более 20 элементов) цвета «кофе с молоком», неправильной формы, разных размеров с четкими, неровными контурами, без тенденции к слиянию, не возвышающиеся над уровнем кожи (рис.).



Рис. Пациентка М. Пигментные пятна на коже цвета «кофе с молоком». Справа – левое бедро, слева – правое предплечье

При осмотре подмышечной области выявлена веснушчатость с двух сторон. Видимые слизистые оболочки чистые, влажные. Зев и миндалины розовые, чистые, налетов и наложений нет, миндалины не увеличены. Подкожная клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Лимфатическая система без особенностей, лимфатические узлы не пальпируются, селезенка находится под ребром. Костная система без выраженных изменений, форма черепа правильной конфигурации, объем движений в суставах не ограничен. Мышечный тонус ближе к физиологическому. Суставы правильной формы, не увеличены в размерах, холодные на ощупь. Носовое дыхание свободное. Во всех отделах легких аускультативно выслушивается пуэрильное дыхание, хрипов нет. ЧДД – 23 в мин. Область сердца визуальна не изменена. Тоны сердца громкие, ритмичные. ЧСС – 120 удара в минуту. АД 85/55 мм рт.ст. Аппетит сохранен. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень не увеличена, печеночный край пальпируется у края реберной дуги мягко-эластической консистенции. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Половое развитие соответствует возрасту. Щитовидная железа не увеличена. Менингеальной и общемозговой симптоматики нет.

Неврологический статус. Интеллект сохранен. Речь фразовая. Зрение и обоняние не нарушено. Глазные щели D=S, зрачки D=S. Фотореакция вызывается, прямая содружественная. Нистагма нет. Конвергенция достаточная. Носогубные складки симметричные. Язык без девиации. Uvula не отклонена. Бульбарных нарушений нет. Парезов, параличей нет. Проба Барре верхняя – отрицательная, нижняя – отрицательная. Мышечный тонус не нарушен. Мышечная сила сохранена. Сухожильные рефлексы с рук D=S; коленные D=S, обычные; ахилловы вызываются. Патологические стопные знаки отрицательные. Походка не нарушена. Игрушку берет без интенции. Исходный вегетативный статус по смешанному типу.

Данные лабораторных исследований общего анализа крови и мочи, соответствуют возрастным нормам.

При проведении биохимического анализа крови не выявлено отклонений от реферативных данных по таким показателям, как общий белок (61,6 г/л), глюкоза крови (3,74 ммоль/л), общий билирубин (12,0 мкмоль/л), АЛТ (27,0 Ед/л), АСТ (28,1 Ед/л).

Ребенку было проведено инструментальные исследования. По результатам электрокардиограммы определена синусовая аритмия, ЧСС: 79-71/мин. Электрическая ось сердца расположена нормально. ЭХО-кардиоскопия выявила удлинненный Евстахийев клапан, эктопические хорды левого желудочка. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружено увеличение печени и селезенки, реактивные изменения поджелудочной железы.

Эхоэнцефалоскопия не установила патологических изменений. Так, ширина III желудочка составила 4,0 мм. Индекс боковых желудочков: справа – 1,6 мм, слева – 1,6 мм. Дополнительные сигналы отсутствуют. Амплитуда пульсации: М-эха 20%, боковых желудочков – 20%, ритмичная. Смещения срединных структур не выявлено. Желудочковая система не расширена. Признаков внутричерепной гипертензии нет. При проведении КТ головного мозга патологических изменений не выявлено. ЭЭГ (ночной мониторинг): пароксизмальность не выявлена. Клинические события не зарегистрированы.

Ребенок был осмотрен узкими специалистами. По заключению хирурга, ортопеда, гинеколога и офтальмолога отклонений в состоянии здоровья ребенка не обнаружено. По результатам осмотра гастроэнтеролога выставлен диагноз «Функциональное нарушение кишечника неуточненное, гепатомегалия со спленомегалией, не классифицированные в других рубриках».

Консультация психолога позволила выявить незначительную тенденцию к формированию педагогической запущенности. Логопед установил общее недоразвитие речи II уровня. Обследование дефектолога подтвердило задержку речевого развития и педагогическую запущенность. При этом во время осмотра психиатром четких данных за задержку психического развития определено не было.

На основании характерных клинических проявлений, включающих в себя 2 два критерия в виде наличия более 20 пятен цвета «кофе с молоком» и мелких пятен типа веснушек в подмышечной области, генетиком был выставлен диагноз «Нейрофиброматоз I типа. Фебрильнопровоцируемые приступы».

Особого внимательного отношения требуют кожные проявления данного заболевания (гиперпигментированные макулы цвета «кофе с молоком», кожные и подкожные нейрофибромы), а также нарушения со стороны зрения, случаи генерализованных судорог, рефрактерная артериальная гипертензия, комбинированная задержка роста и нервно-психического развития.

Несвоевременная диагностика нейрофиброматоза создает серьезные трудности в процессе обучения ребенка, приводит к снижению интеллектуальной функции и появлению аутистических черт. В настоящее время мама ребенка восстановлена в правах, девочка выбыла в семью, и находится на диспансерном учете педиатра и генетика. Решается вопрос о генетической верификации диагноза.

Заключение

Представленный клинический пример демонстрирует возможность своевременной постановки диагноза при условии адекватного наблюдения за ребенком и осведомленности врача в отношении редких орфанных заболеваний. В данном случае постановка диагноза была осложнена асоциальным характером семьи и отсутствием наблюдения за ребенком по месту жительства. Однако внимательный осмотр, осведомленность педиатра о диагностических критериях болезни позволило диагностировать фактоматоз в раннем возрасте, что в свою очередь однозначно поспособствует повышению качества жизни ребенка и своевременности оказания специализированной медицинской помощи.

В целях ранней диагностики нейрофиброматоза и специализированного диспансерного наблюдения за пациентами важно повышение уровня профессиональной подготовки врачей и среднего медицинского персонала амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения в отношении выявления наиболее распространенных форм заболевания, а также преемственности между врачами различных специальностей с целью проведения адекватных мер первичной и вторичной профилактики осложнений.

Литература (references)

1. Бучкова Т.Н., Зрячкин Н.И., Чеботарева Г.И., Тихненко О.В. Случай нейрофиброматоза I типа с астроцитомой головного мозга в практике педиатра // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – №3(75). – С. 138-144. [Buchkova T.N., Zryachkin N.I., Chebotareva G.I., Tikhnenko O.V. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. Bulletin of the Volgograd State Medical University. – 2020. – N3(75). – P. 138-144. (in Russian)]
2. Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И., Стяжкина Н.Б. Случай семейного нейрофиброматоза в практике педиатра // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т.46., №2. – С. 200-205. [Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I., Styazhkina N.B. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. Almanac of Clinical Medicine. – 2018. – V.46., N2. – P. 200-205. (in Russian)]
3. Краснова Н.В., Гималиева Г.Г., Мисякова Т.Ю., Синицына Л.Г. Клинический случай семейного нейрофиброматоза I типа // Здравоохранение Чувашии. – 2020. – №3. – С. 46-50. [Krasnova N.V., Gimalieva G.G., Misyakova T.Yu., Sinitsyna L.G. *Zdravookhranenie Chuvashii*. Healthcare of Chuvashia. – 2020. – N3. – P. 46-50. (in Russian)]
4. Малкова А.А., Молчанова Е.Г., Фаттахова А.Р., Зарипова А.Л., Пчеловодова Ю.Н. Клинические случаи нейрофиброматоза (плексиформные узлы) // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т.40., №3. – С. 122-130. [Malkova A.A., Molchanova E.G., Fattakhova A.R., Zaripova A.L., Pchelovodova Yu.N. *Permskii meditsinskii zhurnal*. Perm Medical Journal. – 2023. – V.40., N3. – P. 122-130. (in Russian)]
5. Мустафин Р.Н. Клинические маски нейрофиброматоза I-го типа // Архивь внутренней медицины. – 2022. – Т.12., №2(64). – С. 93-103. [Mustafin R.N. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny*. Archives of Internal Medicine. – 2022. – V.12., N2(64). – P. 93-103. (in Russian)]
6. Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Валиев Р.Р., Хуснутдинова Э.К. Нейрофиброматоз I-го типа: результаты собственного исследования (республика башкортостан) // Успехи молекулярной онкологии. – 2021. – Т.8. – №1. – С. 17-25. [Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Valiev R.R., Khusnutdinova E.K. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii*. Advances in molecular oncology. – 2021. – V.8. – N1. – P. 17-25. (in Russian)]
7. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Перспективы исследования нейрофиброматоза I типа в республике башкортостан // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – Т.10. – №2. – С. 115-121. [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. Creative surgery and oncology. – 2020. – V.10. – N2. – P. 115-121. (in Russian)]
8. Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Бутаева С.В., Шевченко М.И., Соколова Д.В., Соколова А.С. Билатеральная феохромоцитома и опухоль тощей кишки при нейрофиброматозе I типа // Инновационная медицина Кубани. – 2019. – №16(4). – С. 55-61. [Petrik G.G., Kosmacheva E.D., Butaeva S.V., Shevchenko M.I., Sokolova D.V., Sokolova A.S. *Innovatsionnaya meditsina Kubani*. Innovative medicine of Kuban. – 2019. – N16(4). – P. 55-61. (in Russian)]

9. Рущкая Е.А., Маслова Д.А., Сивак А.Ю. Лучевая диагностика нейрофиброматоза 1-го типа у детей в онкологии // Евразийский онкологический журнал. – 2021. – Т.9, №3-4. – С. 283-290. [Rutskaya E.A., Maslova D.A., Sivak A.Yu. *Evraziiskii onkologicheskii zhurnal*. Eurasian Journal of Oncology. – 2021. – V.9, N 3-4. – P. 283-290. (in Russian)]
10. Садыкова Д.И., Сафина Л.З., Кадырметов Р.А. Поздняя диагностика нейрофиброматоза 1-го типа у 14-летнего юноши // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – №62(4). – С. 88-92. [Sadykova D.I., Safina L.Z., Kadyrmetov R.A. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2017. – N62(4). – P. 88-92. (in Russian)]
11. Саханова А.Ш., Кенжебаева К.А., Бабий Д.В., Бейсенова А.К., Мухамед М., Баязитова .К. Нейрофиброматоз у детей // Медицина и экология. – 2017. – №1. – С. 47-55. [Sakhanova A.Sh., Kenzhebaeva K.A., Babii D.V., Beisenova A.K., Mukhamed M., Bayazitova .K. *Meditsina i ekologiya*. Medicine and ecology. – 2017. – N1. – P. 47-55. (in Russian)]
12. Силаева Н.В., Мостюк Е.М. Нейрофиброматоз I типа // Modern Science. – 2019. – №10-2. – С. 215-219. [Silaeva N.V., Mostyuk E.M. *Modern Science*. Modern Science. – 2019. – N10-2. – P. 215-219. (in Russian)]
13. Слесаренко Н.А., Моррисон А.В., Марченко В.М., Моисеев А.А., Шерстобитова К.Ю., Ишмухаметова Р.А. Нейрофиброматоз в практике дерматолога // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14. – №4. – С. 760-763. [Slesarenko N.A., Morrison A.V., Marchenko V.M., Moiseev A.A., Sherstobitova K.Yu., Ishmukhametova R.A. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. Saratov Medical Scientific Journal. – 2018. – T.14. – N4. – P. 760-763. (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

Горшкова Елена Павловна – врач Государственного казенного учреждения Астраханской области «Специализированный дом ребенка «Капелька». E-mail: elena.gorskova.6603@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: fduescn-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

Гришанова Вероника Павловна – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой» кандидат медицинских наук. E-mail: grishanova@odkb30.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 20.03.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616.981.232-053.2(470.332)

3.1.2 1 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.20 EDN: IBGSTZ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ИСХОДОВ ИНВАЗИВНЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ И РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ РФ (2012-2021 гг.)

© Литвинова А.А., Соколовская В.В.

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

Цель. Изучить клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности инвазивных форм менингококковой инфекции у детей Смоленской области по данным архивных историй болезни за период с 2012 по 2022гг., провести сравнительный анализ клинических проявлений, лабораторной диагностики и исходов ГФМИ у детей в различных регионах РФ и Смоленской области.

Методика. Проведен анализ 1327 случаев ГФМИ (гнойный менингит, менингококкцемия, смешанная форма) за период 2012-2021 гг. у детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет, в т.ч. 42 архивных историй болезни Смоленской области. Изучены основные эпидемиологические, клинические и лабораторные данные.

Результаты. Согласно полученным данным, лишь 28,6% детей были госпитализированы в стационар в течение 12 часов с момента дебюта заболевания, а 70,4% ребенка – спустя сутки. При этом сроки госпитализации детей с ГФМИ достоверно отличались в различных ФО. В 38,7% случаев дети Смоленской области были госпитализированы с направительным диагнозом, отличающимся от диагноза «нейроинфекция»: 30,9% - ОРВИ, 2,3% - ОКИ, 7,1 % - другой направительный диагноз. Выявлены основные клинические проявления ГФМИ. Согласно полученным по РФ данным, у 70,8% при поступлении отмечался лейкоцитоз; в 4,4% случаев была отмечена лейкопения, для остальных пациентов был характерен нормоцитоз. Были выявлены значимые различия в качестве лабораторной диагностики между отдельными областями. В среднем лабораторная верификация возбудителя отмечалась в 76,5% (n=1015), при этом серогруппа Nm была установлена лишь в половине случаев. В Смоленской области практически в 50% диагноз устанавливался исключительно клинически.

Заключение. Отмечено широкое распространение менингококковой инфекции среди детей г. Смоленска по данным за 2012-2022 гг. с преобладанием инвазивных форм (80%), выявлено преобладание у детей смешанных форм (МТ+МК). Низкий уровень лабораторной диагностики МИ в Смоленском регионе диктует необходимость внедрения в практическую деятельность молекулярно-диагностических методов обследования с целью верификации возбудителей и серогрупп.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, дети, лабораторная диагностика, вакцинация

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL MANIFESTATIONS, LABORATORY DIAGNOSTICS AND OUTCOMES OF INVASIVE FORMS OF MENINGOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN OF THE SMOLENSK REGION AND VARIOUS REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION (2012-2021)

Litvinova A.A., Sokolovskaya V.V.

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

Objective. To study the clinical, epidemiological and laboratory features of invasive forms of meningococcal infection in children of the Smolensk region according to archival case histories for the period from 2012 to 2022, to conduct a comparative analysis of clinical manifestations, laboratory diagnostics and outcomes of GFMI in children in various regions of the Russian Federation and the Smolensk region.

Methods. The analysis of 1327 cases of GFMI (purulent meningitis, meningococcemia, mixed form) for the period 2012-2021 was carried out. in children aged 1 month to 18 years, including 42 archival medical

records of the Smolensk region. The main epidemiological, clinical and laboratory data have been studied.

Results. According to the data obtained, only 28.6% of children were hospitalized within 12 hours of the onset of the disease, and 70.4% of the child – a day later. At the same time, the terms of hospitalization of children with GFMI significantly differed in different FOS. In 38.7% of cases, children of the Smolensk region were hospitalized with a directional diagnosis that differs from the diagnosis of "neuroinfection": 30.9% - ARVI, 2.3% - OCI, 7.1% - another directional diagnosis. The main clinical manifestations of GFMI have been identified. According to the data obtained in the Russian Federation, 70.8% had leukocytosis upon admission; Leukopenia was noted in 4.4% of cases, while normocytosis was typical for the rest of the patients. Significant differences in the quality of laboratory diagnostics between individual areas were revealed. On average, laboratory verification of the pathogen was noted in 76.5% (n=1015), while the Nm serogroup was established only in half of the cases. In the Smolensk region, almost 50% of the diagnosis was established exclusively clinically.

Conclusions. The widespread spread of meningococcal infection among children in Smolensk was noted according to data for 2012-2022 with a predominance of invasive forms (80%), the predominance of mixed forms (MT+МК) in children was revealed. The low level of laboratory diagnostics of MI in the Smolensk region dictates the need to introduce molecular diagnostic examination methods into practice in order to verify pathogens and serogroups.

Keywords: meningococcal infection, children, laboratory diagnostics, vaccination

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) остается одной из актуальных проблем здравоохранения, медицинская и социальная значимость которой обусловлены преимущественным поражением детей, подростков и молодых людей, развитием тяжелых генерализованных форм инфекции (ГФМИ), характеризующихся быстрой реализацией в жизнеугрожающие состояния, высокой летальностью и значительным числом случаев инвалидизации после перенесенного заболевания [1]. ГФМИ может протекать как в виде эндемического заболевания со спорадическими случаями, так и в виде эпидемического процесса. Согласно данным Baloch A. et al (2023), люди всех возрастных группы подвержены риску ГФМИ, при этом общий процент летальности составляет от 6 до 12,9% [2]. Доказано, что наиболее уязвимой когортой являются педиатрические пациенты в связи с ранним исчезновением материнских антител, неполноценностью иммунной системы и высоким риском внутрисемейного заражения от бактерионосителей. По мнению зарубежных коллег, до 33,5% от всех случаев ГФМИ приходится на детей первого года жизни [8]. Согласно данным ECDC (Европейский центр профилактики и контроля заболеваний), наибольшая заболеваемость характерна для педиатрических пациентов в возрасте до 1 года (8,3 на 100 000 населения), далее идут дети от 1 до 4 лет (8,3 на 100 000 населения) и от 15 до 24 лет (0,9 на 100 000 населения) [10]. Стоит отметить, что после ослабления карантинных мероприятий, связанных с COVID-19, наблюдалось резкое повышение заболеваемости ГФМИ во многих странах мира. Так, в 2022 г. был отмечен рост случаев ГФМИ в Соединенных Штатах (US) [11]. В Англии был выявлен резкий спад заболеваемости в марте 2020 года, однако с сентября по ноябрь 2021 года был зафиксирован новый скачок показателей после возобновления очного обучения в школах и университетах; при этом в большинстве случаев этиопричиной явилась *Neisseria meningitidis* группы B [6]. Важно подчеркнуть, что показатели заболеваемости среди лиц в возрасте от 15 до 19 лет в этот период превысили допандемические и составили 41,5% (по сравнению с 11,8% в 2018 г. и 14,3% в 2019 г., соответственно) [6, 12]. Считается, что рост заболеваемости в постпандемический период связан с нарушением адаптивного иммунитета, нацеленного на борьбу с инфекционными агентами, и снижением рожденного иммунитета в связи с отсутствием иммуностимуляции. Существенную роль играет и снижение уровня вакцинации. Для РФ характерна следующая статистика: количество заболевших за десятилетний период наблюдения (с 2011 по 2021 г.) составило 10119 случаев, при этом 52,6% заболевших пришлось на детей в возрасте до 5 лет [2].

Начальные симптомы ГФМИ могут носить весьма неспецифический характер (лихорадочно-интоксикационный синдром, рвота, боли в животе), что существенно затрудняет своевременную диагностику, особенно при отсутствии настороженности со стороны родителей [7]. Наибольшую трудность представляет проведение дифференциального диагноза при работе с детьми раннего возраста. Серьезную проблему для здравоохранения представляют и долгосрочные последствия, развивающиеся в связи с перенесенной ГФМИ. Так, согласно мнению отечественных и зарубежных коллег, у каждого 5-го выжившего после острого эпизода инфекции развиваются осложнения со стороны многих органов и систем: неврологические нарушения, сердечно-

сосудистая и другая патология, при этом многие потенциальные отсроченные состояния по-прежнему остаются открытыми для изучения [2, 3, 9]. Учитывая значительное бремя менингококковой инфекции во всем мире, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила цель ликвидировать эпидемии бактериального менингита и сократить число случаев заболевания вакциноконтролируемым бактериальным менингитом на 50%, смертности на 70% к концу 2030 г. [5]. В связи с этим нам представляется особенно важным актуализировать клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности инвазивных форм менингококковой инфекции, обнародовать существующие проблемы и найти пути для их решения. На сегодняшний день не возникает сомнений в непредсказуемости характера ГФМИ, что диктует клиницистам необходимость в постоянном эпиднадзоре и мониторинге заболеваемости [6, 11]. Кроме того, эпиднадзор необходим для руководства стратегиями общественного здравоохранения по профилактике ГФМИ [12].

Цель исследования – изучить клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности инвазивных форм менингококковой инфекции у детей Смоленской области по данным архивных историй болезни за период с 2012 по 2022 гг., провести сравнительный анализ клинических проявлений, лабораторной диагностики и исходов ГФМИ у детей в различных регионах РФ и Смоленской области.

Методика

В рамках участия в Многоцентровом ретроспективном исследовании: «Ближайшие и отдаленные исходы ГФМИ у детей» проведен анализ 1327 случаев ГФМИ (гнойный менингит, менингококкцемия, смешанная форма) за период 2012-2021 гг у детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, в т.ч. 42 архивных историй болезни Смоленской области. Изучены основные эпидемиологические (заболеваемость по годам, возрастам), клинические (скорость развития и выраженность основных синдром и симптомов: лихорадочно-интоксикационного; менингеальной, общемозговой и очаговой симптоматики; характер сыпи; преморбидный фон) и лабораторные данные (результаты бактериологического посева носоглоточной слизи, крови, цереброспинальной жидкости; бактериоскопии носоглоточной слизи и «толстой» капли крови; РПГА с менингококковым диагностикумом, динамика основных показателей общего анализа крови и уровень плеоцитоза). Статистический анализ результатов проводился с помощью пакета программ ОС Windows 11, Microsoft Excel, Statistika 12.0. Основные характеристики представлены в формате $M \pm m$ и Me (Q25:Q75). Для качественных данных описательная статистика приведена в виде абсолютных значений и относительных частот, качественные признаки оценивались при помощи критерия χ^2 . Статистическая значимость признавалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным Управления Роспотребнадзора по Смоленской области, доля гнойных менингитов в общей структуре нейроинфекций за 2012-2022 гг. составила 70,9%. Преобладающей клинической формой среди всех случаев ГФМИ является смешанный вариант – сочетание менингококкцемии (МК) и гнойного менингита (МТ).

Проведенный анализ показал, что для нашей области, как и для всей РФ, характерен ряд проблем, связанных с клиническими, инструментальными и лабораторными аспектами диагностики. Прежде всего, необходимо подчеркнуть обнародованное отсутствие настороженности родителей в отношении МИ, недооценку выраженности симптомов, и, как следствие, несвоевременность обращения за медицинской помощью. Так, лишь 28,6% детей были госпитализированы в стационар в течение 12 часов с момента дебюта заболевания, а 70,4% ребенка – спустя сутки. При этом сроки госпитализации детей с ГФМИ достоверно отличались в различных ФО: для СФО и СЗФО характерна госпитализация в первые 6 часов от дебюта заболевания (соответственно 49,7% и 42,8% vs 12,9%-29,0%, $p < 0,0001$), в ЦФО в 2-3 раза чаще по сравнению с другими ФО встречались случаи госпитализации позднее 48 часов от начала болезни [1]. Согласно данным по Смоленской области, в 38,7% случаев дети были госпитализированы с направительным диагнозом, отличающимся от диагноза «нейроинфекция»: 30,9% – ОРВИ, 2,3% – ОКИ, 7,1% – другой направительный диагноз («острый живот», васкулит и тд). При этом большинство пациентов ($n=35$) госпитализировались в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. Это согласуется с результатами МЦИ. К сожалению, мы вынуждены признать наличие недостаточной настороженности в плане ГФМИ не только со стороны родителей, но и со стороны клиницистов, что, вероятно, связано с отсутствием должного практического опыта последних. Высокая вероятность развития жизнеугрожающих состояний диктует необходимость в своевременной

клинической диагностике, от грамотности и скорости которой напрямую зависит судьба пациента. При этом основные клинические проявления ГФМИ были общими для детей всех регионов и областей, принявших участие в исследовании: в среднем сыпь встречалась в 88,2% случаев, на долю диссомнии пришлось 18,5%, угнетение сознания регистрировалось в 44,9%. Головная боль была отмечена в 36% случаев, рвота – в 52,9%, лихорадка на гипертермических цифрах – в 64,9%, субфебрильная температура – в 28,6%, боль в горле – в 7,5%. Отдельно хочется остановиться на крайней противоречивости данных, полученных при ретроспективном изучении оценки характера сыпи. Так, согласно результатам МРИ, геморрагическая сыпь была отмечена у 15% детей, пятнистая – у 4%, в остальных 81% фиксировался смешанный характер сыпи. По данным же Смоленской области, у 88% детей отмечался геморрагический характер сыпи, и лишь у 4 детей – смешанный. Степень выраженности сыпи в зависимости от форм ГФМИ представлена в таблице.

Таблица 1. Степень выраженности сыпи (в баллах) при сочетанной ГМИ (МТ+МК) и менингококцемии без менингита (МК)

Баллы	МК	МТ+МК
0-1 балл	5	10
2 балла	11	11
3 балла	6	5
4 балла	2	9
Средний балл, М±m	2,4±1,1	2,1±1,2

Столь же сильно отличалось и время регистрации появления сыпи от момента дебюта заболевания (рис.). Вероятно, такая существенная разница в описательной оценке экзантемного синдрома связана с низким уровнем навыка интерпретации кожных проявлений в нашем регионе. В данной связи следует отметить: патогномичными признаками инвазивной формы менингококковой инфекции (менингококцемии) является наличие геморрагической сыпи неправильной формы с излюбленной локализацией в области нижних участков туловища, ягодиц, нижних конечностей, появляющейся на фоне гипертермии. Но, далеко не все специалисты акцентируют внимание на следующих особенностях экзантемного синдрома, а именно: сыпь наряду с первично-геморрагической звездчатой, в ряде случаев, может носить пятнисто-папулезный характер, начинаться как розеола (от 1 до 10 мм в диаметре), округлой формы которая светлеет или исчезает при нажатии на нее. Это, безусловно, диктует необходимость проведения образовательных мероприятий, посвященных дифференциальной диагностике экзантем, ведь упущенное время для оказания неотложной помощи, может стоить жизни ребенка.

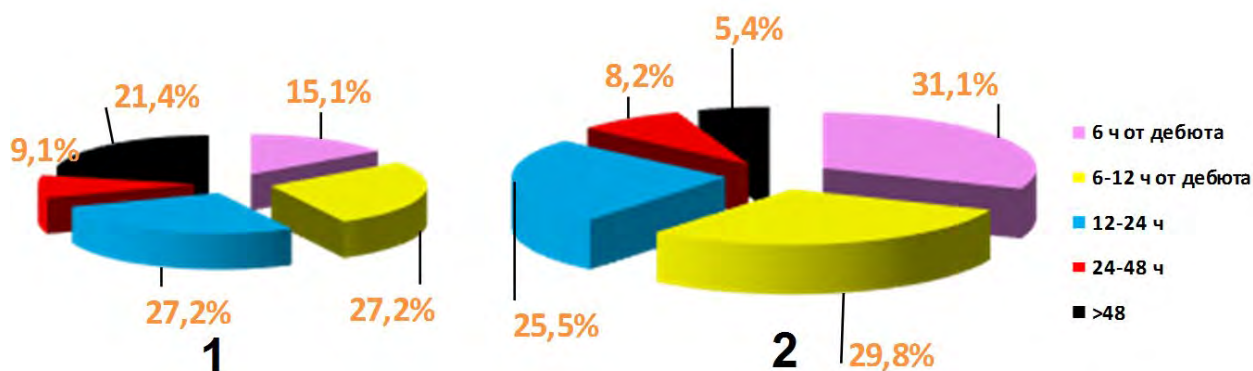


Рис. Сроки появления геморрагической сыпи от дебюта ГМИ по данным Смоленской области – 1 и МЦИ – 2

Стоит подчеркнуть, что согласно результатам проведенной работы, большинство детей, заболевших ГФМИ, были изначально здоровыми и не имели преморбидного фона. Так, лишь у 13% нашей области отмечалось наличие соматической патологии. Результаты оценки общего анализа крови согласовываются с литературными данными. Согласно полученным по РФ данным, у 70,8%

при поступлении отмечался лейкоцитоз; в 4,4% случаев была отмечена лейкопения, для остальных пациентов был характерен нормоцитоз. У детей нашей области среднее количество лейкоцитов составило $12,8 \times 10^9/\text{л}$, минимальное – $2,5 \times 10^9/\text{л}$, максимальный цитоз – $42,5 \times 10^9/\text{л}$. У 13 детей (30,9%) наблюдалась тромбоцитопения, которая положительно коррелировала с тяжестью состояния, однако не была ассоциирована с летальными исходами. При анализе ликворограмм наших пациентов было выявлено следующее: плеоцитоз отмечался в 37 случаях, при этом максимальное его значение составило $52,220 \times 10^5$ (белок – 1,32 г/л). Стоит подчеркнуть, что цитоз при смешанных формах был существенно выше ($4185,5 \pm 1456 \times 10^5$), чем при МК (192 ± 10^5), что закономерно отражает основные патогенетические аспекты инфекции. Отмечено 4 случая гнойных менингитов с нехарактерно низким цитозом менее 1000 клеток, из них 1 – летальный исход.

В ходе работы были выявлены значимые различия в качестве лабораторной диагностики между отдельными областями. В среднем лабораторная верификация возбудителя отмечалась в 76,5% (n=1015), при этом серогруппа Nm была установлена лишь в половине случаев. В Смоленской области практически в 50% диагноз устанавливался исключительно клинически (рис. 2)

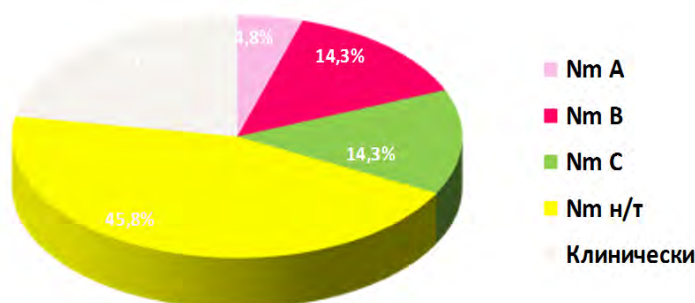


Рис. 2. Частота встречаемости различных серогрупп Nm у детей Смоленской области (Nm У, W – 0 случаев)

Анализ связи клинической формы ГФМИ с конкретной серогруппой NM показал, что смешанная форма (сочетание менингококцемии с менингитом) доминировала при всех вариантах, однако в структуре заболеваний, вызванных NMA, NMB и особенно NMC, данная форма встречалась достоверно чаще, чем при NmW и NM. В структуре заболеваний, обусловленных NMW, менингит занимал достоверно больший удельный вес, чем при других серогруппах NM (соответственно 35,56% vs 7,95-15,88%, $p < 0,00$). Менингококцемия без менингита, в среднем, составляла ¼ от всех случаев вызванных NMA, NMB (соответственно 24,43% и 26,64%) и значительно реже регистрировалась при NMC и NMW (12,35% и 8,89%). Известно, что для штаммов менингококка характерен меж- и внутривидовой горизонтальный генетический обмен, который способствует появлению новых, эпидемически опасных клонов возбудителя. Так, например, известно, что для NmW характерно позднее (4-6 сутки) появления сыпи, имеющей преимущественно необильный характер, дебют заболевания с кишечной симптоматики (тошнота, рвота, боли в животе, диарея), что существенно затрудняет своевременную постановку диагноза.

Таким образом, в нашем регионе отмечается существенная проблема этиологической диагностики, связанная с недостаточным лабораторным обеспечением стационаров. Мы четко понимаем, что установление серогруппы менингококка является крайне важным как для прогнозирования течения и исхода заболевания, так и для мониторинга эпидемиологической ситуации и грамотного выбора профилактических мероприятий. Согласно полученным данным, общая летальность за исследуемый период составила 10,1%. В Смоленской области было отмечено 5 летальных исходов. При этом в среднем у 30,2% реконвалесцентов отмечались осложнения, связанные с ГФМИ (органный дисфункция, психоневрологические дефициты). Безусловно, данные цифры представляются нам существенно заниженными в виду отсутствия должного катamnестического наблюдения в ряде регионов, в том числе, и в нашем.

Заключение

Таким образом, нами отмечено широкое распространение менингококковой инфекции среди детей г. Смоленска по данным за 2012-2022 гг. с преобладанием инвазивных форм (80%), выявлено преобладание у детей смешанных форм (MT+МК). Выявленные в ходе анализа полученных результатов проблемы диктуют необходимость в повышении уровня настороженности и

информированности как родителей, так и врачей-клиницистов в отношении ГФМИ, а также в популяризации основных диагностических критериев для пациентов разных возрастных групп. Низкий уровень лабораторной диагностики МИ в Смоленском регионе диктует необходимость внедрения в практическую деятельность молекулярно-генетических методов обследования с целью верификации возбудителей и их серогрупп. Приоритетным вопросом является необходимость внедрения специфической профилактики МИ в Национальный календарь профилактических прививок.

Литература (references)

1. Вильниц А.А., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. и др. Менингококковая инфекция у детей в период 2012–2021 гг. Основные итоги ретроспективного многоцентрового исследования, проблемы сегодняшнего дня // Журнал инфектологии. – 2024. – Т.15. – №4. – С. 5-13. [Vil'nic A. A., Lobzin Ju.V., Skripchenko N.V. Zhurnal infektologii. – 2024. – V.15. – N4. – P. 5-13. (in Russian)]
2. Королева М.А., Грицай М.И., Королева И.С., Мельникова А.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации: десятилетнее наблюдение // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – Т.12. – №2. – С. 6-11. [Koroleva M.A., Gricaj M.I., Koroleva I.S., Mel'nikova A.A. Epidemiologija i infekcionnye bolezni. – 2022. – V.12. – N2. – P. 6-11. (in Russian)]
3. Asturias E.J. et al. Meningococcal disease in North America: Updates from the Global Meningococcal Initiative // J Infect. – 2022. – V.85. – N6. – P. 611-622.
4. Baloch A. et al. Epidemiology and Clinical Burden of Meningococcal Disease in France: Scoping Review // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – V.12. – N3. – P. 849.
5. Bloom, D. E. et al. Meningococcal Disease in the Post-COVID-19 Era: A Time to Prepare // Infectious diseases and therapy. – 2023. – V.12. – N12. – P. 2649-2663.
6. Clark S.A. et al. An increase in group B invasive meningococcal disease among adolescents and young adults in England following easing of COVID-19 containment measures // SSRN Electron Journal. – 2021. – V.73. – N7. – P. 1661-1668.
7. Łyczko K., Borger J. Meningococcal Prophylaxis // StatPearls Publishing. – 2023. – V.15. – N5. – P. 1-6.
8. Neyro S. et al. Meningococcal burden of disease in Argentina: 10 years epidemiologic review // Hum Vaccin Immunother. – 2023. – V.19. – N2. – P. 849.
9. Taha, M. K., Bekkat-Berkani, R., & Abitbol, V. Changing patterns of invasive meningococcal disease and future immunization strategies. // Human vaccines & immunotherapeutics. – 2023. – V.19. – N1. – P. 1-11.
10. European Centre for Disease Prevention and Control . Invasive meningococcal disease. Stockholm: ECDC, ed. Annual epidemiological report for 2018; 2022. [Cited 2023 December 20] [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2018>
11. Rubis A. Epidemiology of meningococcal disease in the United States. Presented at: Advisory Committee on Immunization Practices Meeting, [Cited 2023 February 23] [Internet]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/125125>
12. Santé publique France. Epidemiological situation of invasive meningococcal infections in France. [Cited 2023 December 23] [Internet]. Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/situation-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoque-en-france.-point-au-31-decembre-2022#:~:text=Avec%2084%20cas%20d'IIM,et%20mars%20selon%20la%20saison.>

Информация об авторах

Литвинова Александра Алексеевна – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Alexa5582@yandex.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.04.2024

Принята к печати 30.04.2024

УДК 616.323-007.61-002.2

3.1.23 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.21 EDN: LUJRLD

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К АМБУЛАТОРНОМУ СОПРОВОЖДЕНИЮ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ

© Султанов И.С., Бобошко И.Е., Жданова Л.А., Бобошко И.В.

*Ивановский государственный медицинский университет, Россия, 153012, Иваново, просп. Шереметевский, 8**Резюме*

Цель. Обосновать программу сопровождения детей 4-7 лет разных типов психоконституции с хроническим аденоидитом на основании выявленных различий показателей их здоровья и особенностей клинического течения хронического воспаления носоглоточной миндалины.

Методика. Исследование выполнено на базе детского оториноларингологического отделения областной детской больницы города Владимира. Проводилась комплексная оценка здоровья детей с хроническим аденоидитом, разделенных по шкале направленности психической активности на типы интро- и экстравертов.

Результаты. Дебют хронического аденоидита у интровертов приходился на возраст 3-4 года, основной жалобой был храп с синдромом обструктивного апноэ сна, давность заболевания составляла около полутора лет, его течение осложнялось частыми острыми гнойными средними отитами, превалированием ваготонии и формированием нарушений зубочелюстной системы. У экстравертов хронический аденоидит дебютировал в возрасте 4-5 лет, с давностью заболевания около полугода, его основными проявлениями были постназальный синдром с ночным кашлем, признаки избыточной симпатикотонии, раннее формирование экссудативного среднего отита, снижение слуха и развитие кондуктивной тугоухости. Интровертам было свойственно преобладание микросомии и минимальные показатели ширины и глубины полостей черепа и грудной клетки при максимальной длине, среди вариантов нарушения физического развития - дефицит массы тела. Их характеризовала сниженная социальная активность и высокие показатели тонкой моторики и тревожности. У экстравертов преобладал макросоматический тип с избытком массы тела, был высокий уровень импульсивности и агрессивности, хорошие показатели крупной моторики.

Заключение. Выявленные особенности показателей здоровья и развития, течения хронического аденоидита у детей 4-7 лет разных типов психоконституции требует индивидуализации их медико-социального сопровождения, что должно быть основой плана диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: хронический аденоидит, психоконституция, экстравертивный тип, интровертивный тип, рецидивирующая респираторная инфекция

CONSTITUTIONAL APPROACH TO OUTPATIENT SUPPORT FOR PRESCHOOL CHILDREN WITH CHRONIC ADENOIDITIS

Sultanov I.S., Boboshko I.E., Zhdanova L.A., Boboshko I.V.

*Ivanovo State Medical University, 8, prosp. Sheremetevskij, 153012, Ivanovo, Russia**Abstract*

Objective. To substantiate a program for supporting children aged 4-7 years of different types of psychoconstitution with chronic adenoiditis based on the identified differences in their health indicators and the characteristics of the clinical course of chronic inflammation of the nasopharyngeal tonsil.

Methods. The study was carried out on the basis of the children's otorhinolaryngology department of the regional children's hospital in the city of Vladimir. A comprehensive assessment of the health of children with chronic adenoiditis was carried out, divided according to the scale of the direction of mental activity into types of introverts and extroverts.

Results. The debut of chronic adenoiditis in introverts was at the age of 3-4 years, the main complaint was snoring with obstructive sleep apnea syndrome, the duration of the disease was about one and a half years, its course was complicated by frequent acute purulent otitis media, the prevalence of vagotonia and

the formation of disorders of the dental system. In extroverts, chronic adenoiditis debuted at the age of 4-5 years, with a disease duration of about six months, its main manifestations were postnasal drip with night cough, signs of excessive sympathicotonia, early formation of exudative otitis media, hearing loss and the development of conductive hearing loss. Introverts were characterized by a predominance of microsomnia and minimal indicators of the width and depth of the cavities of the skull and chest with maximum length; among the variants of physical development disorders - body mass deficiency. They were characterized by reduced social activity and high rates of fine motor skills and anxiety. In extroverts, the macrosomatic type with excess body weight predominated, had a high level of impulsiveness and aggressiveness, and good gross motor skills.

Conclusion. The identified features of health and development indicators, the course of chronic adenoiditis in children 4-7 years of age of different types of psychoconstitution require individualization of their medical and social support, which should be the basis of a dispensary observation plan.

Keywords: chronic adenoiditis, psychoconstitution, extroverted type, introverted type, recurrent respiratory infection

Введение

Распространенность патологии носоглоточной миндалины (хронический аденоидит, ХА) в настоящее время, оставаясь высокой, имеет тенденцию к увеличению и составляет примерно от 5,2 до 33,9 на 1000 человек с наибольшей регистрацией в дошкольном возрасте [10]. Хронический аденоидит, являясь источником хронической инфекции, приводит к патологии среднего уха, формированию экссудативного среднего отита, рецидивированию острых гнойных средних отитов и снижению слуха по кондуктивному типу [6]. Отсутствие физиологического носового дыхания и формирование привычки дыхания через рот приводит к снижению мышечного тонуса мышц, участвующих в поднимании нижней челюсти, нарушению формирования зубного ряда, прогрессированию кариозного процесса и нарушению звукопроизношения [5].

Дети с хроническим аденоидитом страдают не только затруднением носового дыхания, храпом или снижением слуха, это дети со сниженными показателями психического компонента развития, что прогрессивно ухудшает качество их жизни, связанное с низким эмоциональным фоном и наличием усугубляющихся признаков дисфории [3].

В настоящее время все большее внимание уделяется возможностям индивидуализации программ сопровождения детей с хроническими заболеваниями [1]. В многочисленных работах было показано, что наряду с популяционной, у детей могут быть выделены «нормы конституции», и следует избегать приведения функционирования организма ребенка к усредненной норме. Концепция конституциональной детерминированности касается как индивидуальных особенностей развития, так и предрасположенности к различным нарушениям здоровья, особенностям течения острых и хронических заболеваний. Данный подход позволяет достичь реализации конституционального потенциала ребенка и предотвратить возможные срывы адаптации, различные для интро- и экстравертов путем дифференцированного медико-социального сопровождения [2, 4].

Цель исследования – обосновать программу сопровождения детей 4-7 лет разных типов психоконституции с хроническим аденоидитом на основании выявленных различий показателей их здоровья и особенностей клинического течения хронического воспаления носоглоточной миндалины.

Методика

В исследовании вошли 215 детей 4-7 лет с хроническим аденоидитом, установленного методом эндоскопии носоглотки, находившиеся на лечении в детском оториноларингологическом отделении ГБУЗ ВО ОДКБ города Владимир. Всем детям проведена комплексная оценка состояния здоровья по общепринятой методике с анкетированием родителей для выявления особенностей возникновения, развития и течения хронического аденоидита. Далее выполнялось разделение детей по типам психоконституции при помощи автоматизированной шкалы, представляющей собой анкету для родителей из 6 вопросов, в которой при сумме баллов 1-3 дети относились к интровертам (75 детей), 7-9 – к экстравертам (79 детей) [1].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы «Statistica 13.0». Проверка на нормальность распределения всех количественных признаков (давность болезни, возраст дебюта, возраст верификации диагноза, частота обострений в год, частота госпитализаций в год, средний возраст возникновения экссудативного отита, соотношения длины и ширины черепа и грудной клетки, показатели нервно-психического развития) проводилась при помощи метода Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий в сравниваемых независимых выборках определили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Проверка статистических гипотез осуществлялась на уровне значимости 0,05. Атрибутивные (качественные) признаки представлены абсолютными и относительными показателями (процентами).

Результаты исследования

Общая характеристика детей с ХА представлена в табл. 1. Так, максимальная распространенность ХА встречалась в возрасте 4-7 лет. Все дети с ХА были включены в группу диспансерного наблюдения как часто болеющие и состояли на учете у врача педиатра с 3-летнего возраста. ХА сочетался с экссудативным средним отитом почти в 70% случаях с развитием кондуктивной тугоухости у каждого третьего ребенка и снижением слуха и с гипертрофией миндалин и рецидивами острых гнойных средних отитов у каждого второго.

Таблица 1. Портрет ребенка с хроническим аденоидитом

Распространенность среди детей 0-17 лет	5,2 до 33,9 на 1000 человек (по обращаемости и данным медицинским осмотрам несовершеннолетних)	
Максимальное распространение (возрастная группа)	0-3 лет	18-20%
	4-7 лет	60-78%
	8-17 лет	10-12%
Возраст постановки диагноза	3,9±0,36	
Характеристика резистентности	Наблюдение в группе часто болеющих с 2,7±0,5 лет	
Характеристика хронического воспаления и сопряженных заболеваний ЛОР органов	ХА в сочетании с экссудативным средним отитом	69%
	Рецидивы острых гнойных средних отитов	43,5%
	Развитие кондуктивной тугоухости	38%
	ХА в сочетании с гипертрофией небных миндалин	51%
Соматический портрет	Нарушения физического развития	68%
	Задержки нервно-психического развития	53%
	Нарушения звукопроизношения	46%
	Снижение слуха	49%
Особенности функционирования органов и систем	Респираторные аллергии	62%
	Последствия ПППЦНС	37%
	Воспалительные и метаболические нарушения желудочно-кишечной системы	29%

Нарушения физического развития наблюдалось у 69% детей, почти каждый второй ребенок с ХА имел задержку нервно-психического развития. У более половины детей ХА сочетался с респираторными формами аллергии, у каждого третьего наблюдались последствия перинатального поражения ЦНС, воспалительные и обменные нарушения гастро-билиарной системы. Учитывая высокую распространенность ХА, разнообразие его течения клинической картины, сопряженной патологии и соматического портрета, необходимо решение вопроса об их медико-социальном сопровождении. После разделения детей на типы психоконституции мы получили следующие данные (табл. 2). Исследуемые количественные признаки имели нормальное распределение ($p < 0,05$), что позволило для сравнения средних значений использовать критерий Стьюдента.

При анализе развития и характера течения хронического аденоидита были выявлены четкие различия: у интровертов ХА дебютировал в возрасте 3-4 года, к моменту исследования длительность патологического процесса у них была в 2 раза дольше, экссудативный средний отит формировался позже, что достоверно отличалось от показателей детей экстравертов, у которых ХА формировался в возрасте 4-5 лет, с давностью заболевания около полугода с более ранним формированием экссудативного среднего отита.

Таблица 2. Портрет детей с хроническим аденоидитом крайних типов психоконституции

Признаки	Интроверты	Экстраверты	p
Течение ХА (M±m)			
Давность болезни (лет)	1,5±0,16	0,7±0,08	*p<0,001
Возраст дебюта (лет)	3,3±0,18	4,3±0,18	*p<0,05
Возраст верификации диагноза (лет)	3,4±0,51	4,25±0,32	*p<0,05
Частота обострений в год	9,4±0,9	9,6±0,8	*p>0,05
Частота госпитализаций в год	3,9±0,56	2,7±0,58	*p<0,001
Средний возраст возникновения экссудативного отита у ребенка с хроническим аденоидитом (лет)	4,2±0,16	3,9±0,11	*p<0,05
Функциональное расстройство артикуляции и звукопроизношения (%)	46,5	16,1	*p<0,001
Значительное снижение слуха (%)	28,4	76,1	*p<0,001
Клиника ХА (%)			
Стойкое затруднение носового дыхания	100	100	*p<0,05
Постназальный синдром	35,1	69,2	*p<0,05
Храп	81,1	59,0	*p<0,05
Синдром обструктивного апноэ сна	71,6	30,0	*p<0,05
Храп с синдромом обструктивного апноэ сна	56,8	24,4	*p<0,01
Острые гнойные средние отиты	64,5	46,7	*p<0,05
Экссудативный средний отит	51,4	89,7	*p<0,05
Формирование хронического среднего отита	1,4	-	*p>0,05
Снижение слуха, наблюдение у сурдолога	29,7	77,0	*p<0,001
Нарушение речи, наблюдение у логопеда	43,2	10,3	*p<0,01
Избыточная ваготония	79,7	23,1	*p<0,05
Избыточная симпатикотония	16,2	78,1	*p<0,001
Ведущие жалобы	Храп с синдромом обструктивного апноэ сна, нарушение звукопроизношения	Постназальный синдром, ночной кашель, снижение слуха	-
Рентгенография и эндоскопия носоглотки, мезофарингоскопия			
Осмотр ЛОР органов	Гипертрофия аденоидов II ст. ГНМ II-III ст.	Гипертрофия аденоидов III ст.	-
	Тимпанограмма		-
	Тип А или С	Тип В	-
Проявления обострений	Длительное монотонное течение, на фоне ваготонии	Яркая клиника, высокие цифры лихорадки, на фоне симпатикотонии	-
Чаще нарушения	Речи	Слуха	-
Течение	Ранняя манифестация и склонность к атопии	Поздняя манифестация, атопия не характерна	-
Показатели физического развития (%)			
	Интроверты (n=74)	Экстраверты (n=78)	P
Макросоматический	8,11	80,77	*p<0,001
Мезосоматический	5,41	15,38	*p<0,05
Микросоматический	86,48	3,85	*p<0,001

Продолжение таблицы 2

Антропометрические показатели и варианты физического развития (M±m)			
Соотношение длины к ширине черепа	1,94±0,03	1,34±0,07	*p<0,05
Соотношение длины к глубине черепа	1,27±0,05	0,97±0,02	*p<0,05
Соотношение ширины к глубине черепа	0,65±0,01	0,72±0,04	*p>0,05
Соотношение ширины к глубине груди	1,37±0,41	1,27±0,11	*p>0,05
Нормальное физическое развитие (%)	39,19	34,62	*p>0,05
Дефицит массы тела I ст. (%)	60,81	1,28	*p<0,001
Избыток массы тела I ст. (%)	0	52,56	*p<0,001
Избыток массы тела II ст. (%)	0	11,54	*p<0,01
Показатели нервно-психического развития (M±m)			
	Интроверты (n=75)	Экстраверты (n=79)	p
Грубая моторика	87,9±3,31	93,6±1,48	*p<0,05
Тонкая моторика	80,9±3,06	75,3±1,93	*p<0,05
Речь	89,2±0,99	89,0±2,86	*p>0,05
Активности в социальных контактах и играх	78,8±1,91	83,9±1,14	*p<0,05
Наглядно-образное мышление	8,29±0,63	7,11±0,05	*p<0,05
Понятийное мышление	3,12±0,28	1,80±0,11	*p<0,05
Абстрактное мышление	2,71±0,16	2,86±0,08	*p<0,05
Внимание	2,46±0,20	1,76±0,08	*p<0,05
Память слуховая	5,25±0,22	4,35±0,09	*p<0,05
Память зрительная	3,72±0,44	5,72±0,15	*p<0,05
Память смысловая	6,94±0,47	5,75±0,13	*p<0,05
Тип поведения по методике Залужного А.А. (%)			
Пассивно социальное	83,7	70,5	*p<0,05
Активно социальное	16,5	29,5	*p<0,05

Примечание: * – p – показатели детей интровертов относительно детей экстравертов

Основными проявлениями у детей интровертов был храп с периодическим синдромом обструктивного апноэ сна, проявлением избыточной ваготонии, нарушением формирования зубного ряда и звукопроизношения, что достоверно отличалось от нарушений, свойственных экстравертам, у которых на первый план выходил постназальный синдром с ночным кашлем, формирование экссудативного среднего отита, частые острые гнойные средние отиты, признаки избыточной симпатикотонии и развитие снижения слуха по кондуктивному типу, что требовало наблюдения у врача сурдолога. У детей интровертов хронический аденоидит сочетался с гипертрофией небных миндалин, что было не свойственно для экстравертов. При проведении тимпанометрии у экстравертов регистрировался тип В, что является свойственным при развитии экссудата в полости среднего уха и не встречалось у детей интровертов. Данные проявления ХА сочетались с морфологическими вариантами соматической организации. Так для интровертов с ХА была характерна микросомия с дефицитом массы тела I степени, что отличалось от показателей экстравертов, для которых была характерна макросомия с избытком массы тела 1-2 степени. При изучении соотношения костных полостей у детей было установлено, что для интровертов характерны узкие костные полости, для экстравертов — широкие. Интроверты демонстрировали снижение социальных контактов, наличие тревожности при лучших, по сравнению с экстравертами, показателями мелко моторной одаренности, абстрактного мышления и смысловой памяти, а у экстравертов определялись лучшие, по сравнению с интровертами показатели крупной моторики, понятийного мышления, слуховой и зрительной памяти.

Обсуждение результатов исследования

Конституциональный характер особенностей состояния здоровья детей с ХА был доказан множественными корреляционными связями уровня экстраверсии и показателями морфологической, психической организации и особенностями функционирования [7, 8]. Ни один из типов не имеет абсолютных преимуществ перед другими, а представлен сочетанием сильных и

слабых свойств. Неблагоприятные социальные факторы приводят к заострению слабых сторон каждого типа и нивелируют его сильные качества [9].

Проведенный анализ показывает важность индивидуализации программ реабилитации детей с хроническим аденоидитом. Такой подход позволяет акцентировать внимание на ведущих жалобах, особенностях клинического течения, возможностях развития определенных осложнений, свойственных различным типам психоконституции. Таким образом, учитывая конституциональную предрасположенность, можно повысить реабилитационный потенциал ребенка и профилактировать развитие характерных осложнений. Правильное медико-социальное сопровождение позволяет расширять адаптационные возможности ребенка каждого типа, тренируя его слабые черты опираясь на сильные качества.

Заключение

Возникновение и течение ХА имеет четкие различия у детей интро и экстравертов и сочетается с усилением слабых и нивелированием сильных сторон конституциональных признаков каждого типа. Следовательно, дифференцированные программы медико-социального сопровождения должны быть направлены на поддержание слабых конституциональных характеристик и профилактику как биологической, так и социальной дезадаптации, что будет способствовать повышению реабилитационного потенциала и более длительной ремиссии заболеваний.

Литература (references)

1. Бобошко И.Е., Жданова Л.А., Шелкопляс Е.В. Конституциональные особенности детей школьного возраста. Системный анализ и дифференцированные программы формирования их здоровья / Под ред. С.Г. Мальтиной. – Иваново: ИПК «ПресСто», 2015. – 192 с. [Boboshko I.E., Zhdanova L.A., Shelkopljias E.V. Konstitucional'nye osobennosti detej shkol'nogo vozrasta. Sistemnyj analiz i differencirovannye programmy formirovaniya ih zdorov'ja / Pod red. S.G. Malytinoj. System analysis and differentiated programs for the formation of their health. – Ivanovo: IPK "PresSto", 2015. – 192 p. (in Russian)]
2. Воробьева А.В. Типы конституции у детей // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 12.09.18. URL:<http://vnmt.ru/Bulletin/E2018-5/1-3.pdf> [Vorob'eva A.V. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij, jelektronnyj zhurnal*. Journal of New Medical Technologies, eEdition. 12.09.18. URL:<http://vnmt.ru/Bulletin/E2018-5/1-3.pdf> (in Russian)]
3. Жданова Л.А., Молькова Л.К., Копышева Е.Н. и др. Острые респираторные заболевания у детей школьного возраста: особенности течения и рецидивирования в зависимости от конституционального типа // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – Т.21, №4. – С. 20-25. [Zhdanova L.A., Mol'kova L.K. Kopysheva E.N. i dr. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. – 2016. – V.21, N4, – P. 20-25. (in Russian)]
4. Николаев В.Г., Винник Ю.Ю., Медведева Н.Н. Конституциональный подход в изучении здоровья человека при патологических состояниях // Вестник Московского университета. – 2013. – Т.23, №4. – С. 109-114. [Nikolaev V.G., Vinnik Ju.Ju., Medvedeva N.N. *Vestnik Moskovskogo universiteta*. Bulletin of Moscow University. – 2013. – V.23, N4. – P. 109-114. (in Russian)]
5. Султанов И.С., Бобошко И.Е., Жданова Л.А., Борзов Е.В. Особенности клинического течения хронического аденоидита у дошкольников с разными типами психоконституции // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2023. – Т.28, №4. – С. 29-34. [Sultanov I.S., Boboshko I.E., Zhdanova L.A. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. – 2023. – V.28, N4. – P. 29-34. (in Russian)]
6. Султанов И.С., Бобошко И.Е., Жданова Л.А. Конституциональные особенности состояния здоровья детей дошкольного возраста с рецидивирующей респираторной патологией // Практическая медицина. – 2023. – Т.21, №4. – С. 116-122. [Sultanov I.S., Boboshko I.E., Zhdanova L.A. *Prakticheskaja medicina*. Practical medicine. – 2023. – V.21, N4. – P. 116-122. (in Russian)]
7. Султанов И.С., Бобошко И.Е., Жданова Л.А. Комплексная оценка здоровья детей с хроническим аденоидитом 4–7 лет разных типов психосоматической конституции // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т.18, №5. – С. 71-76. [Sultanov I.S., Boboshko I.E., Zhdanova L.A. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. Issues of practical pediatrics. – 2023. – V.18, N5. – P. 71-76. (in Russian)]
8. Султанов И.С., Бобошко И.Е., Жданова Л.А. Характеристика кардиореспираторной системы и гемограммы детей с хроническим аденоидитом разных типов конституции // Вестник Смоленской

- медицинской академии. – 2023. – Т.22, №2. – С. 91-97. [Sultanov I.S., Boboshko I.E., Zhdanova L.A. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2023. – V.22, N2. – P. 91-97. (in Russian)]
9. Султанов И.С., Бобошко И.Е. Характеристика физического и нервно-психического развития детей дошкольного возраста с хроническим аденоидитом // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2023. – Т.22, №4. – С. 139-144. [Sultanov I.S., Boboshko I.E. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2023. – V.22, N4. – P. 139-144. (in Russian)]
10. Терскова Н.В. Хронический аденоидит // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – Т.8, №4. – С. 85-92. [Terskova N.V. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. Siberian Medical Review. – 2015. – V.8, N4. – P. 85-92. (in Russian)]

Информация об авторах

Султанов Исабала Султанович – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: isa_sultanov_96@mail.ru

Бобошко Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: i.boboshko@mail.ru

Жданова Людмила Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: zdala@list.ru

Бобошко Иван Владимирович – студент ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: kafedrak@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.05.2024

Принята к печати 30.05.2024

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ФОРМИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**© Демяненко А.Н., Игнатьева А.А., Демьянова Е.А., Новикова Ю.С., Кирсанова А.А., Кургузова Е.А.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Оценить частоту выявления нарушений функции печени и маркеров формирования неалкогольной жировой болезни печени у детей и подростков с метаболическими нарушениями.

Методика. В исследование включено 97 детей с метаболическими нарушениями в возрасте 10-17 лет. Пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа – дети с сахарным диабетом 1 типа и нормальной массой тела (n=45), 2-я группа – дети с сахарным диабетом 1 типа, имеющие ожирение (n=20), 3-я группа – дети без сахарного диабета, имеющие ожирение (n=32). Исследование функционального состояния печени включало определение в сыворотке крови показателей липидного обмена, активности ферментов печени. Для визуализации изменений со стороны гепатобилиарного тракта проводили УЗИ печени. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica 7.0.

Результаты. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и полу. Пациенты 1-й и 2-й группы были сопоставимы по длительности диабета, дети 2-й группы имели тенденцию к худшим показателям гликемического контроля. Среди пациентов 2-й группы простое ожирение 1 степени имели 15 (75%), 2-й – 5 (25%), а среди пациентов 3-й группы – 8 (25%), 24 (75%). Гиперхолестеринемия и дислипидемия чаще ($p=0,072$) диагностировалась у пациентов с сахарным диабетом, имеющих ожирение (45% и 30%), как в сравнении с пациентами с сахарным диабетом и нормальной массой (18% и 9%), так и с простым ожирением (28% и 13%). Повышение АЛТ и соотношение АЛТ/АСТ ≥ 1 чаще ($p<0,05$) отмечалась среди пациентов 3-й группы (22% и 47%) в сравнении с пациентами 1-й (2% и 11%) и 2-й групп (10% и 25%). Увеличение размеров печени, изменение ее структуры при УЗИ у пациентов с сахарным диабетом и нормальной массой тела наблюдалось у 4%, с простым ожирением у 19%, при сахарном диабете с ожирением – 20% пациентов, а отсутствие изменений печени – у 33%, 6% и 10% соответственно ($p=0,012$).

Заключение. Ранние маркеры формирования нарушения функции печени диагностируются у четверти пациентов с сахарным диабетом 1 типа, имеющих ожирение, что вдвое чаще чем у детей с сахарным диабетом и нормальной массой тела, но вдвое реже, чем у детей с простым ожирением. У пациентов с сахарным диабетом и нормальной массой тела чаще отсутствуют изменения со стороны печени при УЗИ в сравнении с пациентами с сахарным диабетом, имеющими ожирение, и с детьми без диабета с простым ожирением.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 тип, ожирение, печень, дети, неалкогольная жировая болезнь печени

FREQUENCY OF DETECTION OF MARKERS OF IMPAIRED LIVER FUNCTION AND THE FORMATION OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH METABOLIC DISORDERS**Demyanenko A.N., Ignatieva A.A., Demyanova E.A., Novikova Yu.S., Kirsanova A.A., Kurguzova E.A.***Smolensk State Medical University 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia**Abstract*

Objective. To evaluate the frequency of detection of liver dysfunction and markers of the formation of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents with metabolic disorders.

Methods. The study included 97 children with metabolic disorders aged 10-17 years. The patients were divided into 3 groups: group 1 - children with type 1 diabetes mellitus and normal body weight (n=45), group 2 – children with type 1 diabetes mellitus who are obese (n=20), group 3 - children without diabetes mellitus who are obese (n=32). The study of the functional state of the liver included the determination of blood serum indicators of lipid metabolism, activity of liver enzymes. Liver ultrasound was performed to visualize changes in the hepatobiliary tract. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 7.0 program.

Results. The patients in the study groups were comparable in age and gender. Patients of the 1st and 2nd groups were comparable in duration of diabetes, children of the 2nd group tended to have worse indicators of glycemic control. Among the patients of the 2nd group, 15 (75%) had simple obesity of the 1st degree, the 2nd – 5 (25%), and among the patients of the 3rd group – 8 (25%), 24 (75%). Hypercholesterolemia and dyslipidemia were more often diagnosed ($p=0.072$) in patients with diabetes mellitus who were obese (45% and 30%), both in comparison with patients with diabetes mellitus and normal weight (18% and 9%), and with simple obesity (28% and 13%). An increase in ALT and the ALT/AST ratio ≥ 1 was more common ($p<0.05$) among patients of group 3 (22% and 47%) compared with patients of group 1 (2% and 11%) and group 2 (10% and 25%). An increase in the size of the liver, a change in its structure during ultrasound in patients with diabetes mellitus and normal body weight was observed in 4%, with simple obesity in 19%, with diabetes mellitus with obesity – 20% of patients, and the absence of changes.

Conclusion. Early markers of the formation of liver dysfunction are diagnosed in a quarter of patients with type 1 diabetes mellitus who are obese, which is twice as often as in children with diabetes mellitus and normal body weight, but half as often as in children with simple obesity. Patients with diabetes mellitus and normal body weight are more likely to have no changes in the liver during ultrasound compared with patients with diabetes mellitus who are obese, and with children without diabetes with simple obesity.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, obesity, liver, children, non-alcoholic fatty liver disease

Введение

В настоящее время отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом 1 типа (СД1) и простым ожирением в разных возрастных группах, в том числе и в детской популяции [6, 7, 12]. С увеличением числа детей с ожирением неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала распространенным заболеванием печени и в данной возрастной группе [8, 10, 15]. НАЖБП диагностируется не только при ожирении и инсулинорезистентности, но все чаще и при сахарном диабете 1 типа, при этом ухудшая качество гликемического контроля, который, в свою очередь, также оказывает влияние на процесс ее формирования и прогрессирования [2, 3, 10]. Начальная стадия НАЖБП (стеатоз) является потенциально обратимым состоянием. Между тем, клинически в большинстве случаев у детей она протекает бессимптомно, что подчеркивает важную роль ранней диагностики данного состояния, так как при прогрессировании стеатоза в стеатогепатит и фиброз прогноз заболевания значительно ухудшается [8, 15]. Вследствие этого необходима оценка функционального состояния печени у детей с метаболическими нарушениями для выявления факторов риска и своевременной диагностики ранней стадии неалкогольной жировой болезни печени.

Цель работы – оценка функционального состояния печени и маркеров формирования неалкогольной жировой болезни печени у детей и подростков с метаболическими нарушениями.

Методика

Методом сплошной выборки в исследование включено 97 детей с метаболическими нарушениями, находящихся на стационарном обследовании и лечении в профильном отделении. Критериями включения в исследование явились: возраст пациентов от 10 до 17 лет, подписанное информированное согласие пациентом и/или законным представителем информированное согласие на участие в исследовании, сахарный диабет 1 типа длительностью более 6 месяцев, простое ожирение 1-2 степени. Критериями исключения явились: впервые выявленный сахарный диабет 1 типа, острая декомпенсация сахарного диабета, простое ожирение 3-4 степени и другие формы ожирения, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет 2 типа.

Степень ожирения устанавливали согласно критериям ВОЗ в зависимости от показателя стандартного отклонения массы тела [6]. Пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа – дети с СД 1 и нормальной массой тела (n=45), 2-я группа – дети с СД 1, имеющие ожирение (n=20), 3-я группа – дети без СД, имеющие ожирение (n=32). Исследование функционального состояния печени включало определение в сыворотке крови показателей липидного обмена, активности ферментов печени (маркеров цитолиза АЛТ и АСТ). Липидный спектр крови характеризовали по уровню общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов. Интерпретацию полученных показателей проводили согласно клинических рекомендаций [6]. Для визуализации изменений со стороны гепатобилиарного тракта проводили УЗИ печени.

Статистический анализ данных проводили с помощью набора непараметрических процедур, так как большинство распределений исследуемых признаков отличалось от нормального. Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, для сравнения трех – критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении бинарных показателей использовали точный критерий Фишера и Хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считались значения критериев, соответствующие $p < 0,05$. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения; медианы, 25-го и 75-го перцентелей (Me [25; 75]). Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, США), Excel 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы ($p > 0,05$) по возрасту и полу. Пациенты с сахарным диабетом 1-й и 2-й группы были сопоставимы также и по длительности заболевания, при этом дети с ожирением и диабетом имели тенденцию к худшим показателям гликемического контроля, а целевые показатели гликированного гемоглобина ($< 7,0\%$) имел лишь 1 (5%) пациент 2-й группы (в 1-й группе – 9 (20%), $p = 0,044$) (табл.1). Среди пациентов 2-й группы простое ожирение 1 степени имели 15 (75%), 2-й – 5 (25%), а среди пациентов 3-й группы – 8 (25%), 24 (75%) соответственно.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=20)	P_{2-3}	3-я группа (n=32)	P_{2-3-5}
1	2	3	4	5	6
Возраст, лет	13[12-15]	12[10-13]	$>0,05$	14[8-16]	$>0,05$
Пол м/ж	22/23	14/6	$>0,05$	14/18	$>0,05$
Гликированный гемоглобин, %	8,0[7,8-9,0]	8,9[8,0-10,6]	0,078	-/-	-/-
Длительность СД, лет	4[2-7]	3[1-5]	$>0,05$	-/-	-/-

При оценке липидного спектра было установлено, что гиперхолестеринемия и дислипидемия чаще диагностировалась у пациентов с сахарным диабетом, имеющих ожирение, как в сравнении с пациентами с сахарным диабетом и нормальной массой, так и с простым ожирением (табл. 2).

Таблица 2. Результаты лабораторного исследования в изучаемых группах

Показатель	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=20)	P_{2-3}	3-я группа (n=32)	P_{2-3-5}
1	2	3	4	5	6
Гиперхолестеринемия, n (%)	8(18%)	9(45%)	0,032	9 (28%)	0,072
Дислипидемия, n (%)	4 (9%)	6 (30%)	0,057	4 (13%)	0,077
Повышение АЛТ, n (%)	1 (2%)	2(10%)	$>0,05$	7(22%)	0,010
Повышение АСТ, n (%)	3 (6%)	4(20%)	$>0,05$	4(13%)	$>0,05$
АЛТ/АСТ ≥ 1 , n(%)	5(11%)	5(25%)	$>0,05$	14 (47%)	0,040

При оценке результатов УЗИ печени было установлено, что увеличение ее размеров и изменение структуры чаще диагностировалось у пациентов с сахарным диабетом, имеющих избыточную массу тела в сравнении с пациентами с СД и нормальной массой (4 (20%) и 2 (4%) соответственно, $p = 0,067$). Среди пациентов с простым ожирением жировой гепатоз по данным УЗИ выявлялся у 6 (19%) пациентов. При сравнении частоты встречаемости изменений печени при УЗИ между

пациентами трех групп различий получено не было. Отсутствие характерных изменений со стороны печени на УЗИ отмечалось у 15 (33%) пациентов с сахарным диабетом, 2 (10%) – с диабетом и ожирением и у 2 (6%) – с простым ожирением уже при наличии у данных пациентов ранних маркеров НАЖБП (АЛТ/АСТ ≥ 1).

По данным литературы, жировой гепатоз имеют 25-45% подростков с ожирением, а с длительностью метаболических нарушений прогрессирует и поражение печени от стеатогепатита до цирроза. Так, в США неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее частой причиной развития цирроза у подростков и самой частой причиной трансплантации печени у взрослых [6]. Повышение активности АЛТ у детей с признаками НАЖБП по УЗИ при отсутствии других причин синдрома цитолиза расценивается как проявление стеатогепатита [6]. В проведенном ранее исследовании при изучении функции печени у детей с простым ожирением повышение АЛТ как маркера цитолиза определялось у 40%, что в 2 раза меньше, в сравнении с нашими данными [10]. Данные различия, вероятно, обусловлены характером исследуемых групп – большинство детей в указанном исследовании имели 3-ю степень ожирения, тогда как в нашей работе пациенты имели 1-ю и 2-ю степень ожирения. Доказано, что риск стеатогепатита в 2,56 раз выше у детей с ожирением 3-4 степени, в сравнении с детьми, имеющими меньшую степень ожирения [15]. Между тем, имеются указания, что нормальные показатели АЛТ не исключают стеатоза печени и его прогрессирования до выраженного фиброза и цирроза [16].

Следует отметить, что в настоящее время в педиатрической практике нет однозначного мнения о методах ранней диагностики НАЖБП у детей. Так, Североамериканское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов рекомендует в качестве скрининга исследовать уровень АЛТ, но не рекомендует ультразвуковое исследование из-за низкой чувствительности у детей в возрасте 9-11 с ожирением и избыточной массой тела, имеющих дополнительными факторы риска ее формирования [17]. В свою очередь, Европейское общество педиатров-гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов рекомендует проводить исследование функции печени и УЗИ всем детям и подросткам с ожирением [16]. В российских клинических рекомендациях для диагностики НАЖБП также учитываются биохимические маркеры и данные УЗИ [6]. Одним из ранних доклинических маркеров НАЖБП считают соотношение АЛТ/АСТ ≥ 1 [4,8,9]. В нашем исследовании у 47% детей с ожирением было диагностировано соотношение АЛТ/АСТ ≥ 1 , при этом изменения на УЗИ, характерные для жирового гепатоза, визуализировались лишь у 19% пациентов, что подтверждает большую диагностическую значимость данного маркера.

В проведенном ранее исследовании было установлено, что гипертриглицеридемия у детей с ожирением без стеатоза диагностировалась у 2,2%, со стеатогепатитом уже у 18,4%, а дислипидемия у 15,2% и 34,2% соответственно [1]. Различия в частоте встречаемости дислипидемии в сравнении с результатами нашей работы обусловлено, вероятно, большим числом детей в данном исследовании с уже установленным диагнозом НАЖБП, соответственно имеющих характерные лабораторные изменения.

По данным литературы, у детей с СД1 стеатоз встречается в 4,5-11,3% и ассоциирован с более высокими показателями гликированного гемоглобина, что согласуется с полученными нами данными [2, 7, 11]. Поражение печени в виде жирового гепатоза при сахарном диабете 1 типа обусловлено ее непосредственным участием в гомеостазе углеводов и липидов [10]. Дефицит инсулина и хроническая гипергликемия поддерживают хроническую воспалительную реакцию и создают условия для активации фиброгенеза. Установлено, что морфологические изменения развиваются значительно быстрее, чем функциональные, и непосредственно зависят от уровня глюкозы и инсулина в крови [13]. В нашем исследовании худшие показатели гликированного гемоглобина отмечались у пациентов с СД 1 и ожирением, в том числе в этой группе было меньше число детей, имеющих целевые показатели гликированного гемоглобина. Так у детей с СД1 типа и ожирением чаще отмечалась гиперхолестеринемия и дислипидемия, а также изменения на УЗИ, характерные для жирового гепатоза в сравнении с детьми с СД1 и нормальной массой тела. В проведенном ранее исследовании было установлено, что у детей с СД1 и нормальной массой тела повышение уровня холестерина определялось у 50%, дислипидемия у 36%, повышение АЛТ у 12%, что выше, чем в нашем исследовании, однако дети с СД в данном исследовании были госпитализированы по поводу декомпенсации сахарного диабета и 21% из них был в состоянии кетоацидоза, при котором усиливаются процессы липолиза и глюконеогенеза [12]. По данным разных авторов у взрослых пациентов с СД1 частота НАЖБП достигает уже 24-44% и большинство этих пациентов имеют ожирение и метаболический синдром [2, 11, 14]. Стоит отметить, что ранние маркеры НАЖБП (АЛТ/АСТ ≥ 1) отмечались у 11 % с СД1 и уже у 25 % детей с СД 1 и ожирением (сопоставимо с частотой у взрослых пациентов), что подтверждает отягчающее влияние неудовлетворительной компенсации углеводного обмена и избытка жировой ткани на формирование неалкогольной жировой болезни печени.

Заключение

Таким образом, нарушение функции печени у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, имеющих ожирение, чаще проявляется в виде нарушений липидного обмена – гиперхолестеринемии и дислипидемии, в то время как у пациентов с простым ожирением чаще диагностируют повышение аланинаминотрансферазы. Ранние маркеры формирования НАЖБП диагностируются у четверти пациентов с сахарным диабетом 1 типа, имеющих ожирение, что вдвое чаще чем у детей с сахарным диабетом и нормальной массой тела, но практически вдвое реже, чем у детей с простым ожирением. Между тем, у пациентов с сахарным диабетом и нормальной массой тела чаще отсутствуют изменения со стороны печени при ультразвуковом исследовании в сравнении с пациентами с СД 1, имеющими ожирение, и с детьми без сахарного диабета с простым ожирением.

Литература (references)

1. Бекезин В. В., Короткая Н. Н., Козлова Л. В. и др. Жировой гепатоз и клиничко-метаболические факторы риска у детей подросткового возраста с ожирением // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т.17, №3. – С. 248-252. [Bekezin V. V., Korotkaja N. N., Kozlova L. V. et al. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. Medical News of the North Caucasus.– 2022. – V.17, N3. – P. 248-252. (in Russian)]
2. Буеверов А.О., Зилов А.В. Поражение печени при сахарном диабете 1-го типа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т.31, №2 – С. 7-13. [Bueverov A.O., Zilov A.V. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2021. – V.31, N2 – P. 7-13. (in Russian)]
3. Гурова М. М., Романова Т.А., Фетисова В.И. и др. Функциональное состояние печени и желчевыводящих путей у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от давности течения заболевания // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т.168, №8. – С. 36-40. [Gurova M. M., Romanova T.A., Fetisova V.I. et al. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2019. – V.168, N8. – P. 36-40. (in Russian)]
4. Демяненко А.Н., Алимова И.Л., Поворова О.В. Ранние маркеры формирования неалкогольной жировой болезни печени у детей с экзогенно-конституциональным ожирением // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т.66, №4. – С.192. [Demyanenko A.N., Alimova I.L., Povorova O.V. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2021. –Т.66, №4. – P.192. (in Russian)]
5. Иванова Е.А., Кирсанова А.А., Кургузова Е.А. и др. Оценка функции печени у детей школьного возраста с сахарным диабетом 1 типа // Смоленский медицинский альманах. – 2023. – №2. – С. 133-135. [Ivanova E.A., Kirsanova A.A., Kurguzova E.A. et al. *Smolenskij medicinskij al'manah*. Smolensk Medical Almanac. – 2023. – №2. – P. 133-135. (in Russian)]
6. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» 2023г. 28.03.24 URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/229_2 [Klinicheskie rekomendacii «Ozhirenie u detej» 2023g. 28.03.24 URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/229_2 (in Russian)]
7. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у детей» 2022г. 28.03.24 URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/287_2 [Klinicheskie rekomendacii «Saharnyj diabet 1 tipa u detej» 2022g. 28.03.24 URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/287_2 (in Russian)]
8. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Пыр'ева Е.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей с ожирением: современные аспекты диагностики и лечения // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19, №2. – С. 53-61. [Pavlovskaja E.V., Strokova T.V., Pyr'eva E.A. et al. *Voprosy detskoj dietologii*. Voprosy detskoj dietologii. Questions of children's dietetics. – 2021. – V.19, N2. – P. 53-61. (in Russian)]
9. Поварова О.В., Городецкая Е.А., Куляк О.Ю. и др. Обоснование подходов к коррекции нарушений липидного обмена и неалкогольной жировой болезни печени у детей с экзогенно-конституциональным ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т.19, №1. – С. 19-26. [Povarova O.V., Gorodeckaja E.A., Kuljak O.Ju. et al. *Ozhirenie i metabolizm*. Obesity and metabolism. – 2022. – V.19, N1. – P. 19-26. (in Russian)]
10. Фурман Е. Г., Корюкина И. П., Зарницына Н. Ю. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени при эндокринных заболеваниях у детей и подростков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т.156, №8. – С. 35-40. [Furman E. G., Korjukina I. P., Zarnicyna N. Ju. et al. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2018. – V.156, N8. – P. 35-40. (in Russian)]

11. El-Sayed MH, Thabet R.A, Hamza M.T. et al. Liver disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A link between glycemic control and hepatopathy // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – V. 170. – P. 108458
12. ISPAD, 2022 г. 28.03.24 URL: <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>
13. Kummer S, Klee D, Kircheis G. et al. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional analysis // *European Journal of Pediatrics*. – 2017. – V.176, N4. – P. 529-553
14. Mertens J, Van Gaal LF, Francque SM. et al. NAFLD in type 1 diabetes: overrated or underappreciated? // *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. – 2021 – V. 23, N12. – P.20420188211055557
15. Peng L, Wu S, Zhou N et al. Clinical characteristics and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity // *BMC Pediatrics*. – 2021. – V.21,N1. – P. 122.
16. Selvakumar PKC, Kabbany MN, Nobili V et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Hepatic and Extrahepatic Complications // *Pediatric clinics of North America*. – 2017. – V.64, N3. – P. 659-675.
17. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2017 – V.64, N2. – P. 319-334.

Информация об авторах

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

Игнатъева Александра Александровна – аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ignateva.shyra@yandex.ru

Демянова Екатерина Александровна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: katusha.iv1822@yandex

Новикова Юлия Сергеевна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: novikova – 8@list.ru

Кирсанова Анастасия Андреевна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anastasiakirsanova0808@gmail.com

Кургузова Екатерина Александровна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: katyshal107@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616-082.4

3.1.23 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.23 EDN: MAUWFO

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕВОЧКИ 6 ЛЕТ С СИНДРОМОМ АРБАЛЕДЫ-ТАМ**© Филатова Е. А., Разуваева Ю.Ю., Леднева В.С., Ульянова Л.В.***Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10**Резюме*

Цель. Изучить этиологию, патогенез, клиническую симптоматику, диагностику и лечение редкого генетического синдрома – синдрома Арбаледы-Там.

Методика. Представлен авторами клинический случай ребенка 6 лет с синдромом Арбаледы-Там. Проведен анализ амбулаторной (ф.112/у) и стационарной карты больного, результатов клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных методов обследования. Проанализированы зарубежные источники литературы (базы UpToDate, PubMed, ResearchGate), проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных, особенностей выявления и диагностики в описанных ранее клинических случаях данной редкой патологии с полученными результатами в ходе представленного наблюдения.

Результаты. Синдром Арбаледы-Там представляет собой редкое генетическое заболевание, вызванное мутацией гена KAT6A. Общие симптомы включают различную степень умственной отсталости, задержки психоречевого развития, гипотонию, патологию сердечно-сосудистой системы, глаз и желудочно-кишечного тракта. В большинстве случаев вариации в гене KAT6A возникают de novo. В статье описан клинический случай редкого генетического заболевания с поражением гена KAT6A и клиническими неврологическими проявлениями.

Заключение. Во всем мире ныне пациентов с синдромом Арбаледы-Там насчитывают около 90 человек. Разрабатываются новые диагностические мероприятия для более качественной и ранней диагностики патологии, а соответственно и раннему началу лечения.

Ключевые слова: орфанные заболевания, дети, синдром KAT6A, синдром Арбаледы-Там

THE CLINICAL CASE OF A 6-YEAR-OLD GIRL WITH ARBALEDA-THAM SYNDROME

Filatova E.A., Razuvaeva YU.YU., Ledneva V.S., Ulyanova L.V.

*Voronezh State Medical University, 10, Studentskaya St., Voronezh, 3949036, Russia**Abstract*

Objective. To study the etiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis and treatment of a rare genetic syndrome – Arbaleda-Tham syndrome.

Methods. The authors present a clinical case of a 6-year-old child with Arbaleda-Tham syndrome. The analysis of the outpatient (f.112/y) and inpatient patient records, the results of clinical and anamnestic, laboratory and instrumental examination methods was carried out. Foreign literature sources (UpToDate, PubMed, ResearchGate databases) were analyzed, a comparative analysis of clinical and laboratory data, features of detection and diagnosis in previously described clinical cases of this rare pathology with the results obtained during the presented observation was carried out.

Results. Arbaleda-Tham syndrome is a rare genetic disease caused by a mutation of the KAT6A gene. Common symptoms include varying degrees of mental retardation, delayed speech development, hypotension, pathology of the cardiovascular system, eyes and gastrointestinal tract. In most cases, variations in the KAT6A gene occur de novo. The article describes a clinical case of a rare genetic disease with a lesion of the KAT6A gene and clinical neurological manifestations.

Conclusion. There are about 90 patients with Arbaleda-Tham syndrome all over the world. New diagnostic measures are being developed for better and earlier diagnosis of pathology, and, accordingly, early initiation of treatment.

Keywords: orphan diseases, children, KAT6A syndrome, Arbaleda-Tham syndrome

Введение

Синдром Арбаледы-Там – это спорадичное генетически детерминированное заболевание, вызванное мутацией гена KAT6A. Данный ген имеет расположение в 8 хромосоме и упорядочивает синтез белка другими генами. Впервые синдром KAT6A был описан в 2015 г. и первоначальные описания включали 10 клинических случаев [3,4]. Данное заболевание может быть вызвано такими генетическими изменениями, как «мутация сдвига рамки считывания» (спонтанная мутация, при которой происходит вставка или делеция нуклеотидов, в количестве не кратном трём) и «миссенс» мутацией (точечная мутация с изменённым кодоном, который кодирует другую аминокислоту) [5, 9]. Вариации в гене KAT6A потенциально могут вызывать широкий спектр симптомов. Общие симптомы включают различную степень умственной отсталости, задержки психомоторного, речевого развития и схоластических достижений, снижение мышечного тонуса (гипотония) [10]. Также могут возникать дополнительные симптомы, включая патологию сердечно-сосудистой системы, глаз и желудочно-кишечного тракта. В большая часть вариации в гене KAT6A возникают стихийно, и в семейном анамнезе нарушений нет (вариации de novo) [3,6]. Нами представлен клинический случай ребенка 6 лет с синдромом Арбаледы-Там. Проведен анализ амбулаторной (ф.112/у) и стационарной карты больного, результатов клиничко-анамнестических, лабораторно-инструментальных методов обследования. Проанализированы зарубежные источники литературы (базы UpToDate, PubMed, ResearchGate), проведен сравнительный анализ клиничко-лабораторных данных, особенностей выявления и диагностики в описанных ранее клиничко-лабораторных случаях данной редкой патологии с полученными результатами в ходе представленного наблюдения.

Цель исследования – изучить этиологию, патогенез, клиничко-симптоматику, диагностику и лечение редкого генетического синдрома – синдрома Арбаледы-Там.

Описание клинического случая

Девочка от 3-й беременности, проходила на фоне токсикоза, угрозы прерывания, угрозы преждевременных родов, ротавирусной инфекции. Роды 2-е срочные, патологические (тазовое предлежание, острая гипоксия плода) путем экстренного кесарева сечения. Масса тела при рождении 3060 г., длина тела – 52 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Закричала сразу, в первые сутки была приложена к груди, в дальнейшем ребёнок от груди отказался. Из роддома ребёнок был переведён в отделение патологии новорожденных, где был установлен диагноз: Церебральная ишемия II степени, синдром угнетения. Открытое овальное окно (дефект межпредсердной перегородки?). НК 0 степени. Дисплазия тазобедренных суставов. Носительство антител к HCV. Анемия I степени, смешанного генеза, с чем наблюдалась у невролога и регулярно госпитализировалась. У девочки отмечалось отставание в психомоторном развитии: с 8,5 месяцев – самостоятельно сидит, с 1,3 месяцев – ходит, говорит одно слово, в лексиконе отдельные слоги. Вакцинация не проводилась в связи с медицинским отводом. В марте 2018 г. после перенесённой острой внебольничной правосторонней долевой пневмонии, вызванной вирусом гриппа А, была госпитализирована в стационар. В этом же месяце вновь поступила в инфекционный стационар с жалобами на лихорадку, кашель, насморк, одышку, выраженную общую слабость, резко сниженный аппетит. В общем анализе крови в динамике отмечалось снижение уровня тромбоцитов до $35 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения до $1,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения до $0,3 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение ЛДГ до 798 ммоль/л. Девочка была переведена в онкогематологическое отделение химиотерапии для дообследования и лечения. В июле 2018 года ребёнку было проведено полноэкзомное секвенирование экзема («Геномед»): выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 17 экзоне гена KAT6A (chr8:41790988G>A), приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 1584 кодоне (p.Gln1584Ter, NM_006766.3). Гетерозиготные мутации в гене KAT6A, приводящие к нарушению синтеза полноразмерного белка, описаны у пациентов с умственной отсталостью, тип 32 (OMIM: 616268). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Поскольку мутация нарушает синтез полноразмерного белка, её следует расценивать как вероятно патогенную. Результат требует тщательного сопоставления с клиничко-симптомами и анализа происхождения мутации. Также была выявлена мутация в гене NF1. Дополнительно девочку консультировали узкие специалисты, в 2019 г. были выставлены диагнозы: гастроэзофагеальный рефлюкс с терминальным эзофагитом, поверхностный антральный гастрит; ларинготрахеомалиция, дисфагия, дизартрия; атаксический синдром; вторичный нервно-мышечный синдром. У ребенка была выявлена тяжелая врожденная трехростковая аплазия кровотока в рамках генетического синдрома (KAT6A). В отделении проводилась стимуляция лейкопоэза – без эффекта, зависимость от трансфузий

тромбоконцентрата в динамике возрастает. За время наблюдения проведено 19 гемотрансфузий фильтрованной эритроцитарной взвеси 0(I)Rh(+), подобранной по фенотипу ccDEekk. В динамике, несмотря на проводимую гемостатическую и заместительную терапию, отмечалось нарастание геморрагического синдрома. Пациентка стояла в очереди на ТГСК. В сентябре 2019 г. девочке была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного HLA-совместимого донора с процессингом трансплантат TCRab/CD19 деплецией. Функция трансплантата оставалась удовлетворительной, в стимуляции ГКСФ, заместительных гемотрансфузиях не нуждалась, иммунореконструкция достаточная. В декабре 2019 г. у ребёнка были отмечены: субклинический гипотиреоз, вторичный гипопаратиреоз; миопатический астигматизм обоих глаз, альтернирующее сходящееся косоглазие; органическое эмоционально-лабильное расстройство, задержка речевого развития. Ежегодно пациентка проходит стационарное обследование и лечение. На момент осмотра девочке 6 лет. Отмечается задержка психоречевого развития. Выражены стигмы дизэмбриогенеза – асимметрия лица, готическое небо, уплощенный кончик носа, низко расположенные ушные раковины, гипогелоризм, эпикант, пигментные пятна кофейного цвета на туловище, макроскопия, отстоящие большие пальцы рук, длинный большой палец стоп. Физическое развитие среднее гармоничное. Беспокоят жалобы на задержку в психомоторном развитии, косоглазие. На настоящий момент ребёнок состоит на диспансерном учете у ряда специалистов: невролога (Атаксический синдром, алалия. Нейрофиброматоз I типа); офтальмолога (OU-сходящееся содружественное косоглазие. OD-частичная атрофия зрительного нерва. OU-миопия средней степени); ортопеда (Нарушение осанки. Деформация грудной клетки. Вальгусная деформация коленных суставов. Плосковальгусная установка стоп. Гипермобильность суставов); гастроэнтеролога (Функциональное нарушение кишечника. Аномалия формы желчного пузыря. Панкреатопатия). Пациентка по жизненным показаниям принимает бициллин-5 по 600 тыс ЕД 1 раз в 3-4 недели, глубоко внутримышечно, длительно; сопроводительную терапию холекальциферолом по 2 капли 1 раз в день внутрь длительно.

Обсуждение клинического случая

Представленный нами клинический случай демонстрирует трудности выявления и диагностики синдрома Арбаледы-Там При написании статьи и изучении дополнительной литературы, синдром Арбаледы-Там проявил себя как малоизученная и многогранная патология. Ацетилтрансферазы КАТ6 играют ключевую роль в регуляции транскрипции, различных процессах развития, поддержании гемопоэтических и нервных стволовых клеток, регуляции дифференцировки гемопоэтических клеток и митоза. Исследования демонстрируют, что у 51% пациентов с синдромом Арбаледы-Там имеются пороки развития сердца [2, 12]. В описанном нами клиническом случае у девочки наблюдался дефект межпредсердной перегородки.

Клинические проявления синдрома Арбаледы-Там достаточно полиморфны: в одном случае у пациента наблюдались – дисфагия, гипоплазия хряща, задержка нервно-психического и физического развития, микроцефалия, «готическое» небо, дефект межпредсердной перегородки [12]. Важно отметить сходства с описанным нами клиническим случаем: оба ребенка имели удовлетворительные параметры физического развития при рождении, а также хорошие показатели согласно оцениванию по шкале Апгар. У нашего пациента также были выражены стигмы дизэмбриогенеза – асимметрия лица, готическое небо, уплощенный кончик носа, низко расположенные ушные раковины, гипогелоризм, эпикант, пигментные пятна кофейного цвета на туловище, макроскопия, отстоящие большие пальцы рук, длинный большой палец стоп.

В другом описанном случае наблюдалась «панцитопения длительностью более 4 лет», ограничение лексикона одним словом, но с сохранением возрастного развития общей и мелкой моторики [2]. В нашем клиническом случае у девочки также отмечались отставание в психомоторном развитии, частые рецидивы инфекционных заболеваний, как вирусной, так и бактериальной этиологии, наблюдались изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения $35 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения до $1,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения до $0,3 \times 10^9/\text{л}$) и в биохимическом анализе крови (ЛДГ до 798 ммоль/л). При изучении литературы в описанном клиническом случае (Китай) у ребенка не было выявлено никаких признаков эпилепсии, нарушения зрения, нарушений сна, желудочно-кишечных проблем, гематологических и иммунологических нарушений в отличии от нашего пациента [12].

В клиническом случае, описанном в Китае, у пациента не наблюдалосьотягощенного наследственного анамнеза. Ни у одного из его родителей не было выявлено мутации [12]. То, что мутация возникает de novo, подтверждается данными литературы и проведенным нами наблюдением. Как и в большей массе пациентов, мутация в гене КАТ6А в нашем клиническом случае также возникла de novo, то есть генотип родителей не имеет эту мутацию. Этот факт затрудняет выявление такой редкой патологии.

Большинство диагнозов подтверждается методом экзомного секвестрирования. KAT6A и KAT6B всего в мире 500 случаев, подсчет ведется на международном сообществе KAT6Foundation, которое также осуществляет поддержку пациентов и их родителей, ведется группа в социальных сетях, созданная Джорданом Мюллером, отцом ребенка с синдромом Арбаледы-Там. Также в помощь не только родителям, но и лечащим врачам существует брошюра – «Синдром KAT6A» от Unique.

Заключение

Таким образом, Синдром Арбаледы-Там является редким аутосомно-доминантным заболеванием, вызванным различными миссенс- и нонсенс-мутациями со сдвигом рамки в гене KAT6A. Практически во всех случаях синдром Арбаледы-Там возникает в результате случайной «ошибки в коде» KAT6A. Это означает, что данный синдром невозможно предотвратить. Поскольку «ошибка кода» случайна, риск того, что следующий ребенок родится с этим же отклонением, очень низкий. В настоящее время все функции гена KAT6A пока неизвестны. KAT6A не только контролирует активность других генов, но и может изменять образовавшиеся белки, влияя на их работу. Достаточно трудно описать типичного ребёнка с KAT6A. Однако общие симптомы для большинства пациентов часто включают: задержку нервно-психического развития, оромоторную дисфункцию, маленький размер головы (за счет ускоренного сращения костей черепа), микроцефалию, судорожный синдром, пороки развития сердца (открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки), характерные черты лица (тонкая верхняя губа, выступающий кончик носа), нарушения зрения (птоз, косоглазие, снижение остроты зрения), частые инфекционные заболевания (отиты, пневмонии, бронхиты, инфекции мочевыводящих путей), поведенческие трудности, нарушения сна, проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (срыгивания, тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс, запоры) [2, 5, 8].

Широкая вариабельность клинических проявлений диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и коррекции нарушений синдрома Арбаледы-Там. К настоящему времени синдром Арбаледы-Там можно диагностировать только после полногеномного тестирования и наблюдения за конкретными неврологическими проявлениями. Важным компонентом в исследовании патологии является накопление клинических данных пациентов, которые могут предоставить полезную информацию о диагнозе, прогнозе и будущих стратегиях лечения заболевания. К настоящему времени больных с синдромом Арбаледы-Там насчитывается 350 человек по всему миру (2022 г.), по сравнению с 2016 г., где было описано всего 18 случаев этого редкого заболевания [11]. Медицина и иные исследовательские отрасли яростно пытаются способствовать лучшему пониманию этого синдрома. Текущие варианты лечения ограничены лишь устранением симптомов (физиотерапия, эрготерапия и т.д.), но в различных медицинских учреждениях проводятся исследования, чтобы лучше понять эту патологию. Из года в год совершенствуются методы диагностики и исследования определения фенотипической характеристики гена KAT6A [8].

Литература (references)

1. Ибатуллин А. Г., Туркова Л. И., Кузнецова Т. И., Каландия М. Р. Редкое наблюдение синдрома Эдвардса у недоношенного ребенка // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2003. – №5. – С. [Ibatullin A. G., Turkova L. I., Kuznetsova T. I., Kalandia M. R. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2003. – N5. – P. 3. (in Russian)]
2. Ai Q. et al. A case of KAT6A syndrome with a newly discovered mutation in the KAT6A gene, mainly manifested as bone marrow failure syndrome // *Hematology*. – 2023 – V. 28, N1. – P. 2182159.
3. Alkhateeb A., Alazaizeh W. A novel de novo frameshift mutation in KAT6A identified by whole exome sequencing // *Journal of Pediatric Genetics*. – 2019. – V.8, N1. – P. 10-14.
4. Arboleda V. A., Lee H., Dorrani N., Zadeh N., Willis M., Macmurdo C. F., et al. De novo nonsense mutations in KAT6A, a lysine acetyl-transferase gene, cause a syndrome including microcephaly and global developmental delay // *American Journal of Human Genetics*. – 2015. – V. 96, N3. – P. 498-506.
5. Efthymiou S., Salpietro V., Bettencourt C., Houlden H. Paroxysmal movement disorder and epilepsy caused by a de novo truncating mutation in KAT6A // *Journal of Pediatric Genetics*. – 2018. – V.7, N3. – P. 114-116.
6. Kennedy J., Goudie D., Blair E., Chandler K. et al. KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants // *Genetics in Medicine* – 2019. – V. 21, N4. – P. 850-860.

7. Lin Y. F., Lin T. C., Kirby R. et al. Diagnosis of Arboleda-Tham syndrome by whole genome sequencing in an Asian boy with severe developmental delay // *Molecular Genetics and Metabolism Reports* – 2020. – P. 25:100686.
8. Marji F. P., Hall J.A., Anstadt E. et al. A novel frameshift mutation in KAT6A Is associated with pancranisynostosis // *Journal of Pediatric Genetics*. – 2021. – V.10, N1. – P. 81-84.
9. Tham E., Lindstrand A., Santani A., Malmgren H., Nesbitt A., Dubbs H. A. et al. Dominant mutations in KAT6A cause intellectual disability with recognizable syndromic features // *American Journal of Human Genetics*. – 2015. – V.96, N3. – P. 507-513.
10. Trinh J., Hüning I., Yüksel Z. et al. A KAT6A variant in a family with autosomal dominantly inherited microcephaly and developmental delay // *Journal of Pediatric Genetics*. – 2018. – V.63, N9. – P. 997-1001.
11. Urreizti R., Lopez-Martin E., Martinez-Monseny A., Pujadas M., CastillaVallmanya L., Pérez-Jurado L.A. et al. Five new cases of syndromic intellectual disability due to KAT6A mutations: widening the molecular and clinical spectrum // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2020. – V.15, N1. – P. 44.
12. Wang D., He J., Li X. et al. The clinical spectrum of a nonsense mutation in KAT6A: a case report // *Journal of International Medical Research*. – 2022. – V.50, N12. – P. 3000605221140304.

Информация об авторах

Екатерина Анатольевна Филатова – ординатор второго года кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. E-mail: ekaterina.filatova.96@yandex.ru

Юлия Юрьевна Разуваева – ассистент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. E-mail: peshkovayusya@yandex.ru

Вера Сергеевна Леднева – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. E-mail: lvsmed@yandex.ru

Людмила Владимировна Ульянова – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. E-mail: lusha8722@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616.5-004.1

3.1.23 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.24 EDN: MJQAKG

ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**© Осминина М.К., Подчерняева Н.С., Алексакова Н.В., Афонина Е.Ю., Николаева М.Н., Зискина Н.К.***Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2**Резюме***Цель.** Оценка характера и частоты поражения суставов у детей с ограниченной склеродермией.**Методика.** Проведен физикальный осмотр детей, ультразвуковое, рентгенологическое и магнитно-резонансное исследование пораженных суставов, определяли профиль аутоантител и маркеров фиброза в сыворотке крови.**Результаты.** Поражение суставов диагностировано у 65,8% детей, преимущественно при тяжелых формах болезни с поражением конечностей. Артралгии отмечались 52% пациентов, ограничением движений в суставах выявлено у 60% пациентов, чаще за счет уплотнения периартикулярных тканей. По УЗИ синовит и теносиновит выявлен у 45% детей с поражением суставов, выпот в суставе у 16%) пациентов. При МРТ суставов у 45 детей обнаружены дистрофические изменения в виде истончения хряща, у 15 – сужение суставной щели. У больных с поражением суставов достоверно чаще выявляли антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антитела к коллагенам, высокий уровень фибронектина, гиалуроновой кислоты и криоглобулинов.**Заключение.** У детей с ограниченной склеродермией имеется частое поражение суставов, что сопровождается иммунологической активностью болезни и подтверждается инструментальными методами диагностики.**Ключевые слова:** ограниченная склеродермия, дети, поражение суставов, аутоантитела, инструментальная визуализация**THE NATURE AND FREQUENCY OF JOINT DAMAGE IN CHILDREN WITH VARIOUS FORMS OF LIMITED SCLERODERMA****Osminina M.K., Podchernyaeva N.S., Alexakova N.V., Afonina E.Yu., Nicolaeva M.N., Ziskina N.K.***First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2, Trubezkaya St., 119048, Moscow, Russia**Abstract***Objective.** To assess the nature and frequency of joint damage in children with limited scleroderma**Methods** included a physical examination of children, ultrasound, X-ray and magnetic resonance examination of damaged joints, the profile of autoantibodies and markers of fibrosis in blood serum was determined**Results.** Joint damage was diagnosed in 65.7% of children, mainly in severe forms of the disease with limb damage. Arthralgias were noted in 52% of patients, limited joint movements were detected in 60% of patients, more often due to compaction of periarticular tissues. Ultrasound revealed synovitis and tenosynovitis in 45% of children with joint damage, effusion in the joint in 16% of patients. MRI of the joints in 45 children revealed dystrophic changes in the form of thinning cartilage, in 15 narrowing of the articular gap. In patients with joint damage, antinuclear factor, rheumatoid factor, antibodies to collagen, high levels of fibronectin, hyaluronic acid and cryoglobulins were significantly more often detected.**Conclusion.** Children with limited scleroderma have frequent joint damage, which is accompanied by immunological activity of the disease and is confirmed by instrumental diagnostic methods.**Keywords:** limited scleroderma, children, joint damage, autoantibodies, instrumental visualization

Введение

Ювенильная ограниченная склеродермия (ЮОСД) встречается в 4-10 раз чаще, чем ювенильная системная склеродермия [3]. При ЮОСД поражение затрагивает преимущественно кожу, подкожно-жировую клетчатку, приводя их к атрофии и фиброзу, вместе с тем вовлечение в патологический процесс суставов и костной ткани существенно меняют прогноз болезни, приводят к калечащим, инвалидизирующим поражениям [1]. По данным F. Zupan [18] вовлечение в процесс суставов выявлено у 47,2% из 750 детей, вошедших в многоцентровое исследование. Другие авторы называют поражение суставов в качестве самого частого из внекожных проявлений при ЮОСД [11]. Артрит при склеродермии (СД) встречается чаще у детей и подростков, чем у взрослых. Пик дебюта ЮОСД приходится на 8 год жизни, который характеризуется быстрым ростом ребенка, в связи с этим, поражение опорно-двигательного аппарата может приводить к задержке роста конечностей, развитие контрактур суставов снижает функциональные возможности конечностей.

Патогенез склеродермии сложен и до конца не изучен. Основными путями патогенеза являются повреждение сосудов, аутоиммунная дисфункция и ремоделирование соединительной ткани с избыточной выработкой коллагена, что приводит к поражению в том числе околосуставных тканей за счет индуративно-фиброзных поражений кожи и собственно сустава, его синовиальной оболочки, реже – аваскулярному некрозу кости. Хорошо известно, что при СД образуются специфические антинуклеарные аутоантитела (антицентромерные (АЦА), антитопоизомеразные (АТА), антиэндотелиальные) и антитела к различным компонентам соединительной ткани. Имеются сведения, что антинуклеарный фактор (АНФ) напрямую коррелирует с поражением суставов [9], обнаружение аутоантител позволяет использовать их в качестве маркеров при оценке вовлечения суставов в патологический процесс [8, 17]. Внеклеточный матрикс кожи, сухожилий и костной ткани состоит преимущественно из коллагена I типа и в меньшей степени из коллагена III типа. Коллаген типа II – составляет основу суставного хряща, коллаген типа III присутствует в ретикулярных волокнах стромы многих внутренних органов, коллаген типа IV входит в состав базальных мембран. Ряд авторов обнаруживают аутоантитела к молекулам коллагена I и IV типов при системной склеродермии [13, 19]. В результате повышенного производства моноцитов стимулируется интенсивная секреция монокинов, таких как фибронектин (ФН) и интерлейкин-1 [14]. ФН обладает высоким сродством к нативному и денатурированному коллагену. Установлено, что при СД уровень ФН и гиалуроновой кислоты повышен, и их можно использовать в качестве биомаркеров фиброза [4, 16].

Таким образом, сведения литературы указывают на частое поражение суставов при СД у детей. Вместе с тем, описание суставного синдрома основаны на небольшой группе пациентов, либо собраны с помощью опросника в многоцентровом исследовании, что делает актуальным представление настоящего исследования на большой группе пациентов из одного ревматологического центра.

Цель исследования – оценка характера и частоты поражения суставов у детей с ограниченной склеродермией.

Методика

В ретроспективное исследование вошли 190 детей с ЮОСД, находившихся под наблюдением в специализированном ревматологическом отделении ПМГМУ им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Возраст детей составил от 3 до 17 лет (M: 8±0,6 лет), из них 128 девочек и 62 мальчика (соотношение Д/М 2:1). Диагноз ЮОСД и клиническая форма установлены в соответствии с Предварительными диагностическими критериями ЮОСД [10]. На момент обследования пациенты имели неодинаковую длительность и активность заболевания.

Обследование больных включало физикальный осмотр, клиническую оценку суставов, принятую в ревматологической практике; УЗИ, МРТ, рентгенографию пораженных суставов, определение спектра аутоантител и маркеров фиброза, включая антинуклеарные антитела (АНФ), ревматоидный фактор (РФ), АТА, АЦА, антитела к ДНК (анти-ДНК), аутоантитела к коллагену (АтК) типов I-IV, криоглобулинов (КГл), сывороточного фибронектина (ФН) и гиалуроновой кислоты (ГК). Уровни Scl-70 и антицентромерных антител измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием набора «Anti-Scl-70 Orgentec» (Германия). АНФ определяли методом непрямой

иммунофлуоресценции. РФ определяли методом ИФА с нормальными значениями <20 МЕ/мл, анти-ДНК определяли методом ИФА с референсным значением <20 МЕ/мл. Концентрацию неконъюгированного ФН измеряли методом ИФА («Fibronectin Technoclone», Австрия). Нормальные значения неконъюгированного ФН составляют от 70 до 148 мг/мл согласно рекомендациям производителя. Концентрацию ГК в сыворотке крови измеряли методом ИФА с использованием наборов «HA Testkit Corgenix» (США). Уровень ГК у детей считали повышенным при концентрации более 30 нг/мл в соответствии с рекомендациями производителя. Наличие КГл в сыворотке крови определяли на спектрофотометре «Солар» ПВ 1251С («Солар», Беларусь) на длине волны 500 нм по разности оптической плотности жидкости в буферном растворе (рН 8,6), инкубированном в течение 1 часа при температуре 4 °С, а затем при 37 °С (нормальные значения – до 0,06 оптической плотности). Определение антител к коллагену I-IV типов в сыворотке крови проводили методом ИФА (тест считали положительным, если результат превышал значение отрицательного контроля). При интерпретации результатов исследования «положительными» считали наличие Scl-70 и антицентромерных антител в сыворотке крови, титр антинуклеарного фактора 1:160 и выше.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Количественные показатели были представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение и диапазона значений. Показатели качества были представлены в виде абсолютного количества наблюдений и доли (в %) от общего числа. Достоверность различий сравниваемых значений определяли с помощью t-критерия Стьюдента для интервальных переменных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

Результаты исследования

Выявлено следующее распределение пациентов по клиническим формам ЮОСД: 14 больных имели бляшечную (очаговую) склеродермию, 89 – линейную склеродермию; у 77 – адиагностирована генерализованная склеродермия (в том числе у 31 – гемитип поражения туловища и конечностей); пансклеротическая – у 3 больных, смешанная форма – у 7 больных. Частота поражения суставов оценена отдельно при каждой клинической форме ЮОСД (табл. 1).

Таблица 1. Поражение суставов при различных клинических формах ЮОСД (n=190)

Клинические формы ЮОСД		Кол-во пациентов	Поражение суставов (абс., %)
ЮОСД (n=190) жен. – 128 муж. – 62	Очаговая склеродермия:	14	1 (7,1 %)
	поверхностная	4	0 (0 %)
	глубокая	10	1 (10 %)
	Линейная склеродермия:	89	58 (65,2 %)
	Туловище/конечности	58	57 (98,3 %)
	голова	31	1 (3,2 %)
	Генерализованная склеродермия (гемисклеродермия туловища и конечностей*)	77 (31*)	57 (74 %)
	Пансклеротическая склеродермия	3	3 (100 %)
	Смешанная склеродермия	7	2 (28,6 %)

Подавляющее большинство обследованных больных составили дети с тяжелыми формами ЮОСД – линейной склеродермией конечностей, генерализованной и пансклеротической склеродермией. Поражение суставов было отмечено у 125 больных (65,8%), из них 96,8% составили дети с линейной, генерализованной и пансклеротической формами болезни (табл. 1).

На рис. 1 представлена характеристика поражения суставов. Артралгии отмечались у 52% пациентов, чаще носили постоянный характер в течение суток. Ограничение движений в суставах выявлено у 60% пациентов, что было связано как с уплотнением периартикулярных тканей в результате индурации в начальную фазу болезни, так и с фиброзно-склеротическим поражением кожи вокруг суставов, что ограничивало объем движений (рис. 2). Значительно чаще поражались суставы при линейной склеродермии конечностей и гемисклеродермии. Отмечено в равной степени поражение крупных и мелких суставов конечностей, соответственно локусам поражения кожи, у 88% детей над пораженным суставом имелось изменение кожи характерное для СД. При

линейной склеродермии головы контрактура височно-нижнечелюстного сустава наблюдалась в 1 случае (при течении заболевания более 10 лет).

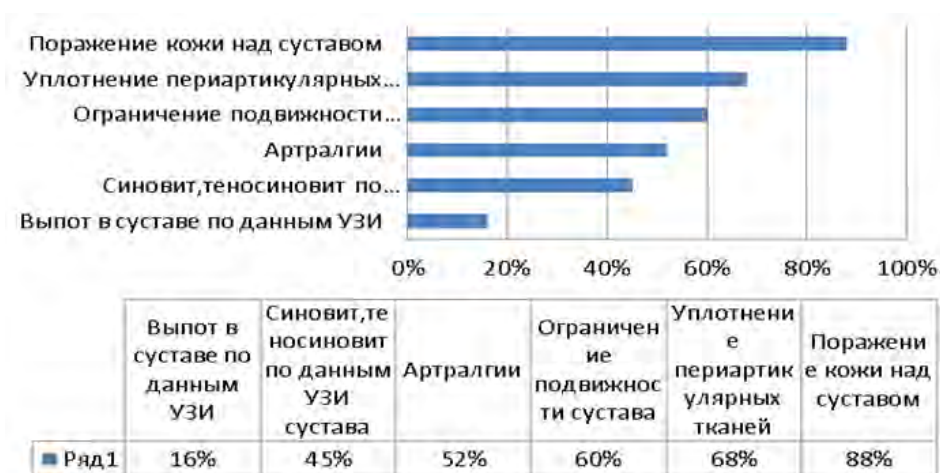


Рис. 1. Характеристика поражения суставов у больных ЮОСД (n=125)



Рис. 2. Линейная склеродермия с поражением кожи над голеностопным суставом (кожа наружной лодыжки и стопы с индурацией, фиброзом, венчиком эритемы по периферии; движения в голеностопном суставе ограничены)

По данным УЗИ синовит и теносиновит выявлены у 45% детей с поражением суставов; выпот в суставе обнаружен еще у меньшего числа пациентов (16%). Рентгенография суставов проведена 15 пациентам, из них: у 10 пациентов выявлено сужение суставной щели, у 2 – эрозии хряща.

МРТ суставов проведена у 50 пациентов (в большинстве случаев у пациентов при длительности ЮОСД более 5 лет и выявлении стойкого ограничения подвижности в суставе). При этом у 45 детей по данным МРТ обнаружены дистрофические изменения в виде истончения хряща, у 15 – сужение суставной щели. При МРТ с контрастированием у 1 ребенка обнаружен аваскулярный некроз большеберцовой кости.

Оценка результатов иммунологического профиля и маркеров фиброза представлена в табл. 2. В обеих группах пациентов выявлены аутоантитела (за исключением склеродермоспецифических антител) и маркеры фиброза. При этом в группе детей с поражением суставов частота встречаемости положительных значений указанных показателей была выше ($p < 0,05$), чем в группе

без поражения суставов (табл. 2). У пациентов с поражением суставов АНФ выявлен в 56% случаев, а РФ – у 28,4% больных. Склеродермоспецифические антитела и Ат к ДНК были обнаружены у небольшого процента пациентов с поражением суставов и не определялись у пациентов без поражения суставов.

Таблица 2. Профиль аутоантител и маркеров фиброза у пациентов с ЮОСД с поражением суставов (ПС) и без поражения суставов.

Параметр	Диапазон абсолютных значений	Средние значения (M±m) при ЮОСД (n=190)	% позитивных больных в группе I – с ПС (n=125)	% позитивных больных в группе II – без ПС (n=65)
Антиядерные антитела (титр)	1:160 -1:640	-	56*	3,2
Ревматоидный фактор (IU/ml)	11-125	82,4±60,3	28,4*	2,1
ds-DNA (IU/ml)	0-62	34,5±36,2	2,5	-
АТА (МЕ\мл)	-	-	8,5	-
АЦА (МЕ\мл)	-	-	0,5	-
Криоглобулины (единица оптической плотности)	0,037-0,216	0,051±0,037	27,6*	5,2
Антитела к коллагену (мкг/мл)	I тип	0,297-0,893	71*	11,5
	II тип	0,330-1,129	62*	12
	III тип	0,287-0,681	58*	8
	IV тип	0,151-0,577	51	5
Сывороточный фибронектин (мг/мл)	68-264	124,8±41,9	46,5*	14
Гиалуроновая кислота (нг/мл)	5,4 -68,4	15,7±16,7	23,7*	8,5

Примечание: * – разница между группами статистически достоверна (p<0,01)

У пациентов с поражением суставов достоверно чаще отмечалось повышение криоглобулинов, уровня сывороточного ФН, гиалуроновой кислоты. Анализ обнаружения антител к коллагену (АтК) четырех типов показал, что в группе ЮОСД с поражением суставов АтК выявлялись достоверно чаще, чем в группе без поражения суставов (табл. 2, рис. 3).

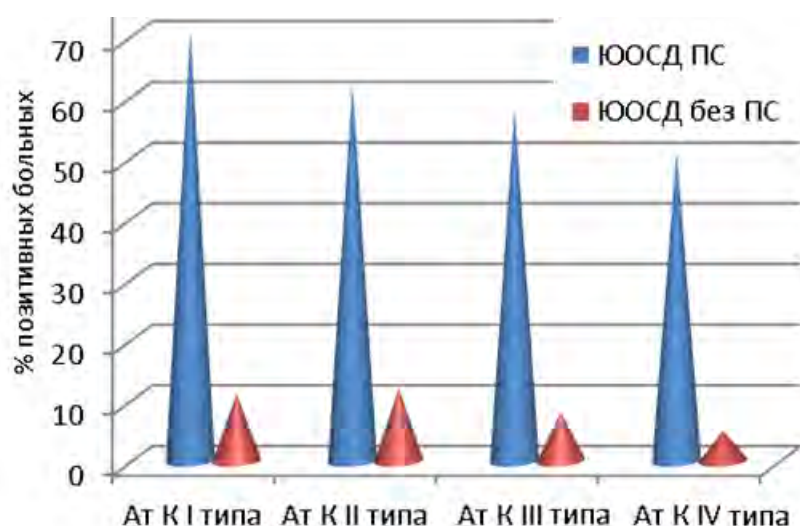


Рис. 3. Частота обнаружения антител к коллагенам I-IV типов у пациентов с ПС и без ПС

АтК I и II типа обнаруживались у 71% и 62% больных соответственно, это закономерно, поскольку именно коллагены I и II типа участвует в построении кожи, сухожилий, суставного хряща. Таким образом, уровень аутоантител и маркеров фиброза был достоверно выше у пациентов с поражением суставов.

Обсуждение результатов исследования

У обследованных 190 детей с ЮОСД поражение суставов диагностировано в 65,8% случаев. При этом только 14 детей имели бляшечную (очаговую) СД, остальные – тяжелые формы СД с поражением конечностей (что, по-видимому, определило высокую частоту поражения суставов в данной группе). Несмотря на высокий процент поражения суставов, жалобы на артралгии отмечены только у половины детей, в то время как ограничение подвижности суставов имелось у 60% больных. В многоцентровом исследовании ЮОСД [1] поражение суставов установлено у 47,2% детей, из них: у 12% отмечены контрактуры, уменьшение длины конечности; у 25% детей артрит не был связан с частью тела пораженной СД. Преобладающей формой ЮОСД с поражением суставов [3] оказалась линейная (у 69%), что сопоставимо с нашими данными.

По другим данным [15] до 50% детей с линейной СД имеют ортопедические дефекты, что в 14% случаев требует хирургической коррекции. Любопытная трактовка поражения суставов у 8 детей представлена Reiff D. с соавторами [12], где артрит трактовался как ювенильный идиопатический в сочетании с ЮОСД, при этом у половины больных над пораженным суставом имелось изменение кожи характерное для склеродермии. Терапия метотрексатом и ингибиторами ФНО была малоэффективна, в связи с чем авторы делают вывод о торпидности артрита к лечению вследствие его сочетания с СД. Ограничение движений в суставе было преимущественно (в 68% случаев) обусловлено уплотнением мягких тканей и кожи вокруг сустава и было обратимым на фоне терапии. При УЗИ пораженных суставов синовиты и теносиновиты выявлены у 45% больных, выпот в суставе – у 16%, что отражает преимущественное вовлечение в процесс околоуставных тканей.

Рентгенография и МРТ суставов проведены небольшому числу пациентов (15 и 50 соответственно) с целью оценки характера поражения (в случаях многолетнего нарушения подвижности суставов). При исследовании выявились преимущественно дистрофические изменения и эрозии хряща, а также сужение суставной щели. У 1-й девочки с односторонней склеродермией на МРТ с контрастированием выявлен аваскулярный асептический некроз большеберцовой кости. Таким образом, установлено, что результатом длительного поражения суставов при ЮОСД является деструкция суставных поверхностей, визуализация которой проводится с помощью УЗИ, МРТ, рентгенографии суставов. Актуальность названных методов визуализации поражения суставов при ЮОСД отмечена и в работах ряда авторов [2, 6]. РФ в нашем исследовании был выявлен у 28,4% детей с поражением суставов, что совпадает с данными Zulian F. [18], где 30% детей с ЮОСД и поражением суставов имели положительный РФ.

АНФ, АтК, Кг, фибронектин, гиалуроновая кислота у наших пациентов с поражением суставов встречались достоверно чаще, чем в группе детей без поражения суставов, что отражает активность воспаления и возможно свидетельствует о необходимости назначения им иммуносупрессивной терапии. В исследовании Sakeen W. Kashem с соавторами [7] у 53 детей с ЮОСД артрит выявлен в 20,8% случаев. При этом у данных пациентов ими отмечено повышение АНФ, также как и в нашем исследовании в группе детей с ЮОСД и поражением суставов. По данным литературы, связи между выявлением антинуклеарного фактора и какой-либо клинической формой ювенильной ограниченной склеродермии отмечено не было [5].

Заключение

При ЮОСД поражение суставов выявлено по результатам исследования у 65,8% детей, в основном при линейной и генерализованной формах болезни. Поражение суставов часто приводит к ограничению их подвижности, преимущественно за счет индуративно-фиброзного поражения периартикулярных тканей, а также часто завершается развитием эрозивно-дистрофических изменений хряща и сужением суставной щели при длительности болезни более 5 лет. Достоверное повышение аутоантител и маркеров фиброза у больных ЮОСД с поражением суставов отражает активность иммунного воспаления, обуславливает назначение базисной иммуносупрессивной терапии. Таким образом, вовлечение в процесс суставов при ЮОСД является частым, требует своевременной инструментальной диагностики и проведения активной терапии иммунодепрессантами, которая препятствует формированию деструктивных изменений опорно-двигательного аппарата.

Литература (references)

1. Al-Gburi S., Kreuter A., Moinezadeh P. Localized scleroderma // *Dermatologie (Heidelb)*. – 2024. – V.75, N3. – P. 197-207.

2. Eutsler E.P., Daniel B. Horton D.B., Epelman M., et al. Musculoskeletal MRI findings of juvenile localized scleroderma // *Pediatric Radiology*. – 2017. – V. 47, N4. – P. 442-449.
3. Heric A.L., Ennis H., Brushan M., et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland // *Arthritis Care and Research*. (Hoboken). – 2010. – V. 62, N2. – P. 213-218.
4. Huang J., Zhu H., Liu S. Protein profiling in systemic sclerosis patients with different pulmonary complications using proteomic antibody microarray // *Arthritis Research and Therapy*. – 2024. – V.17, N26(1). – P. 29.
5. Gilliam A.E., Gilliam A.C. Localized forms of scleroderma. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. – Springer Science+Business Media, LLC. – 2012. – 689 p.
6. Idzior M., Sotniczuk M., Michalski E. Ultrasonography MRI and classic radiography of skin and MSK involvement in juvenile scleroderma // *Journal Ultrason*. – 2020. – V. 20, N83. – P. e311–e317.
7. Kashem S.W., Correll C.K., Veheyeet R.K., et al. Inflammatory arthritis in pediatric patients with morphea // *Journal of American Academy of Dermatology*. – 2018. – V. 79, N1. – P. 47-51.
8. Khatri S., Bustos A.H., Jorgensen C.D. Synthetic Nucleic Acid Antigens in Localized Scleroderma // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V.24, N24. – P. 218.
9. Khatri S., Torok K.S, Mirizio E., et al. Autoantibodies in Morphea: An Update // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V.24, N24. – P. 17507.
10. Laxer R.M., Zulian F. Localized scleroderma // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2006. – V. 18, N6. – P. 606-613.
11. Li S.C. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis // *Pediatric Clinics of North America*. – 2018. – V.65, N4. – P. 757-781.
12. Reiff D., Crayne C., Mannion M., et al. Characteristics of coexisting localized scleroderma and inflammatory arthritis // *European Journal of Rheumatology*. – 2020. – V.7, (Suppl1). – P. 67-71.
13. Riente L., Marchini B., Dolcher M.P. et al. Anti-collagen antibodies in systemic sclerosis and in primary Raynaud's phenomenon // *Clinical and Experimental Immunology*. – 1995. – V. 102, N2. – P. 354-359.
14. Rudnik M., Hukara A., Kocherova I. et al. Elevated Fibronectin Levels in Profibrotic CD14(+) Monocytes and CD14(+) Macrophages in Systemic Sclerosis // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – V.24, N12. – P. 642891.
15. Schoch J.J., Schoch B.S., Werthel J.D. et al. Orthopedic complications of linear morphea: implications for early interdisciplinary care // *Pediatric Dermatology*. – 2018. – V.35, N43. – P. 43-46.
16. Snarskaya E.S., Vasileva K.D. Localized scleroderma: actual insights and new biomarkers // *International Journal of Dermatology*. – 2022. – V.61, N6. – P. 667-674.
17. Zhu J.L., Paniagua R.T., Chen H.W. Autoantigen microarrays reveal myelin basic protein autoantibodies in morphea // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – V.18, N14. – P. 1298665.
18. Zulian F., Vallongo C., Woo P., et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease // *Arthritis Rheumatology*. – 2005. – V.52, N9. – P. 2873-2881.
19. Ugolini-Lopes M.R., Mantovani E., Bonoldi V.L.N., et al. Anti-collagen type V: a marker of early systemic sclerosis? // *Advances in Rheumatology*. – 2019. – V.14, N59(1). – P. 19.

Информация об авторах

Осминина Мария Кирилловна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: mk_osminina@mail.ru

Подчерняева Надежда Степановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: ncherny2011@mail.ru

Алексакова Наталья Владимировна – врач Сеченовского центра материнства и детства. E-mail: venja06@mail.ru

Афонина Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, врач Сеченовского центра материнства и детства. E-mail: lena23@mail.ru

Николаева Мария Николаевна – врач Сеченовского центра материнства и детства. E-mail: marnic@inbox.ru

Зискина Надежда Константиновна – клинический ординатор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: nadya.ziskina@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 618.179

3.1.4 Акушерство и гинекология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.25 EDN: MOSSIZ

FAMILY SETUP AND REPRODUCTIVE PLANS OF INDIAN MEDICAL STUDENTS

© Choudhary N.A.S., Pokusaeva V.N., Mitsyuk N.A.

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

Objective. Family Planning and Reproductive Health are core issue in context of large and diverse population of India's large and diverse population.

This research is aimed at studying family structure and reproductive plans among unmarried (eligible) medical students from India, their ideas about premarital sex, contraceptive use.

Methods. Using a specially designed questionnaire, an online survey was conducted of Indian students (n=241) of a medical university from India who are studying in Russia, India and other countries. The scenario of possible decisions regarding unplanned pregnancy in terms of the influence of family, cultural and social factors on it is analyzed. Particular emphasis in the study is placed on the issues of sex education in the families of respondents and the possible influence of the parental family on the reproductive plans of young people.

Results. Analysis shows results, which correlate with world trends: the model of a family with 1-2 children, delayed reproductive plans, the predominance of material needs over family values, tolerant attitude towards premarital sex and a high willingness to terminate an unwanted pregnancy.

Conclusion. The findings highlight the need for holistic approaches aimed at improving the health literacy of young people in matters of reproductive behaviour, timely familiarization with effective reversible contraception.

Keywords: reproductive plans, artificial abortion, contraception, sex education

СЕМЕЙНЫЕ УСТАНОВКИ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПЛАНЫ ИНДИЙСКИХ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

Чоудхари Н.А.С., Покусаева В.Н., Мицюк Н.А.

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

Цель. Планирование семьи и вопросы сохранения репродуктивного здоровья являются основной проблемой в аспекте большого и разнообразного населения Индии. Это исследование направлено на изучение семейного устройства и репродуктивных планов среди незамужних (имеющих на это право) студентов-медиков из Индии, их представлений о добрачном сексе, использовании противозачаточных средств.

Методика. С использованием специально разработанной анкеты проведен он-лайн опрос индийских студентов (n=241) медицинского университета из Индии, которые получают образование в России, Индии и других странах. Проанализирован сценарий возможных решений в отношении незапланированной беременности в аспекте влияния на него семейных, культурных и социальных факторов. Особый акцент в исследовании сделан на вопросы полового воспитания в семьях респондентов и возможного влияния родительской семьи на репродуктивные планы молодежи.

Результаты. Анализ показывает результаты, которые коррелируют с мировыми трендами: модель семьи с 1-2 детьми, отложенные репродуктивные планы, преобладание материальных потребностей над семейными ценностями, толерантное отношение к добрачному сексу и высокую готовность прервать нежелательную беременность.

Заключение. Полученные результаты подчеркивают необходимость целостных подходов, направленных на повышение медицинской грамотности молодежи в вопросах репродуктивного поведения, своевременное ознакомление с эффективной обратимой контрацепцией.

Ключевые слова: репродуктивные планы, искусственный аборт, контрацепция, половое воспитание

Introduction

India becomes the first country in the world for initiating National family programme in 1952, second most populous country in the world with 1.45 billion people, such large and diverse population. Family setup and reproductive plan become important aspect of life. It has significant implication for public health, social development and economic growth [3, 5].

Promotion of contraceptive use and legalisation of MTP in 1971 in India shed light on factor that influence decisions about desired number of children. Among young eligible people premarital sex and unwanted pregnancies become the most sensible topic to discuss. Illegal abortion in India continues to be a significant issue despite the legalisation of abortion in India, many girls over 18 still performing unsafe abortions, often putting their life at risk. This study shows factor contributing to this behaviour social and religious cues, parent's attitude towards premarital sex and reproductive plan of their child, their support and how social stigma influence their behaviours towards premarital pregnancies [1, 4].

The article touched upon the issues of reproductive plans of Indian medical students studying mainly in Russia and India or recently graduated. The following issues are proposed for discussion: 1) Family planning, 2) Premarital sex, 3) Use of contraceptive in couple, 4) Factors determining the decision to have an abortion when a premarital pregnancy occurs, 5) The role of parents in reproductive choices, 6) Male and female individual perception about reproductive plan.

Objective – family Planning and Reproductive Health are core issue in context of large and diverse population of India's large and diverse population.

Methods

The above topic is studied among eligible people studying in universities or graduated. This survey held by the Department of obstetrics and gynaecology under the guidance of head of the department professor Vita N. Pokusaeva.

In this survey 241 people were participated in which 212 (88%) were student and 29 (12%) has recently graduated. Opportunity of participation was given equally to female and male. 143 (59.3%) female and 98 (40.6%) males had given their response via google form in which there was 20 questions. For each question there was possible answer and selection of one answer only. This form was an anonymous only responses were gathered in the form of statistical data. We tried to compare their ideas and views about future family planning. Participants chosen the appropriate option according to their will and responses were gathered and studied and following results were obtained (Table).

Most students were over 20 years old (79.3%), only 50 (20.7%) participants were aged 18-20 years. As they are enough capable of giving their ideas about future plan and the factors influences their decisions. The age composition of the boys and girls who participated in the study turned out to be approximately the same.

We tried to analyze the upcoming reproductive plans of youth and how modern society has changed in developing countries, which were previously dominated by traditional family foundations. Our current generation has more access to information and resources about family planning than previous generation this allows individual to make more independent decisions based on their personal circumstances, goals and values. Additionally, the current generation is more likely to have open discussions about family planning with their partner.

The only child in the family was only 12% of students, with more often young men (18.3% against 9.0%, $p=0.028$). 6 out of 10 (154 - 63.9%) participants had two children in their families. It is due to effect of campaign held by National family planning programme of India with slogan "HUM DO HAMARE DO". It aims at having an only two child policy, thus it can help in slowing down the fast pace growth of India's population [9].

Increase in literacy rate, use of contraception and educating about reproductive health, late marriages greatly affect the mindset of people. To control adverse effect of growing population such as poverty, unemployment, health issues and to deal with upcoming future challenges, it was implicated.

Table. Survey results of the respondents

Question	Features	Male, N=98		Female, N=143		General, N=241	
		Abs	%	Abs	%	Abs	%
Age	18-20	21	21.4	29	20.2	50	20.7
	21-22	27	27.5	47	32.8	74	30.7
	Over 22	50	51.02	67	46.8	117	48.5
What country do you currently live in?	Russia	58	24.1	69	28.6	127	52.7
	India	40	16.6	66	27.4	106	44.0
	Other countries	1	0.4	7	2.9	8	3.3
No of children in family	I am only child	18	18.3	13	9.0	31	12.8
	two	58	59.1	96	67.1	154	63.9
	Three	14	14.2	26	18.1	40	16.5
	More than three	8	8.1	8	5.5	16	6.6
Discussed with parents possible no of future children	Never	69	70.4	94	65.7	163	67.6
	A couple of	23	23.4	39	27.2	62	25.7
	Often	6	6.1	10	6.9	16	6.6
Grandchildren would parents like to have	One	19	19.3	28	19.5	47	19.5
	Two	69	70.4	100	69.9	169	70.1
	Three, more	7	7.1	10	6.9	17	7.0
	No kids are needed	3	3.0	5	3.4	8	3.3
Importance of parent's opinion about number of children	My decision	44	44.8	52	36.3	96	39.8
	Important guided by circumstances	36	36.7	67	46.8	103	42.7
	Very important	18	18.3	24	16.7	42	17.4
I plan to have (no of children)	One	21	21.4	33	23.0	54	22.4
	Two	58	59.1	83	58.0	141	58.5
	Three	6	6.1	12	8.3	18	7.4
	Four or more	10	10.0	6	4.1	16	6.6
	Child free	3	3.06	9	6.2	12	4.9
First child at what age	Under 25	4	4.08	4	2.7	8	3.3
	25-30	53	54.0	104	72.7	157	65.1
	Over 30	41	41.8	35	24.4	76	31.5
Age of first sexual experience	Less than 15	6	6.1	1	0.6	7	2.9
	15-18	12	12.2	7	4.8	19	7.8
	19-22	18	18.3	29	20.0	47	19.5
	Over 22	7	7.1	13	9.0	20	8.2
	Didn't start	55	56.1	93	65.0	148	61.4
Premarital sex opinion	Strongly against	29	26.5	53	37.0	82	34.0
	Its normal	55	56.1	76	53.1	131	54.3
	If partner doesn't mind, I would refrain	14	14.2	14	9.7	28	11.6
Contraceptive use in couple	Don't use	5	5.1	10	6.9	15	6.2
	Natural ways	4	4.0	8	5.5	12	4.9
	Condoms	40	40.8	41	28.6	81	33.6
	Hormonal	0	0	0	0	0	0
	Never did sex	49	50	84	58.7	133	55.1
If you become pregnant now (for girls)	Abortion	-	-	49	34.2	-	-
	Give birth	-	-	26	18.1	-	-
	As partner decide	-	-	8	5.5	-	-
	As parents decide	-	-	6	4.1	-	-
	No idea	-	-	47	32.8	-	-
	Didn't answer	-	-	7	4.8	-	-
If your partner become pregnant (for boys)	I will advise her to abortion if not this is her problem	35	35.7	-	-	-	-
	I will advise her abortion if she refuse, I will get married	12	12.2	-	-	-	-
	I'm getting married	39	39.7	-	-	-	-
	I will not get married but I will acknowledge paternity and financially support	9	9.1	-	-	-	-
	Didn't answer	3	3.06	-	-	-	-
At this moment what is important	Career, money	85	86.7	119	83.2	204	84.6
	Family, children	13	13.2	24	16.7	37	15.3
	Didn't answer	7	7.1	10	6.9	17	7.0

Continuation of the table

Not wanting child before age 25 (reason)	Too young to decide	9	9.1	16	11.1	25	10.3
	Material, housing problem	2	2.0	6	4.1	8	3.3
	At this age career is more important	73	74.4	106	74.1	179	74.2
	At this age no reliable partner	7	7.1	5	3.4	12	4.9
	I want to be childfree	3	3.0	5	3.4	8	3.3
	Didn't answer	4	4.0	5	3.4	9	3.7
Main reason for abortion if you get pregnant or your partner get pregnant	Family & society pressure	27	27.5	43	30.0	70	29.0
	Health issues	13	13.2	26	18.1	39	16.1
	Fear of losing career	33	33.6	55	38.4	88	36.5
	Your partner decided	18	18.3	9	6.2	27	11.2
	Didn't answer	7	7.1	10	6.9	17	7.0

Despite of this act people living in rural area, still giving priority to having more than one child and also religious factor has great influence. 141 (58.5%) respondents in our study plan to have two children Modern young people are increasingly choosing a one-child policy – 54 (22.4%) of 241. It is important to note that modern youth, both men and women, choose a family model with one child 2 times more often than their parents ($p = 0.004$) (Figure 1). During the statistical analysis, we did not reveal any differences in comparing the plans of medical students from large and small families. In general, this trend was inherited from their parents, but there was a further change towards reducing the number of children from owning many children to 2-3, and now to 1-2. As well as new population trends some want to be child free. 12 (4.9%) don't want any child and responsibilities in their future. They declared their child-free life position. It seems to us that a survey of girls shows important results. They are more likely than young men to seek childlessness.

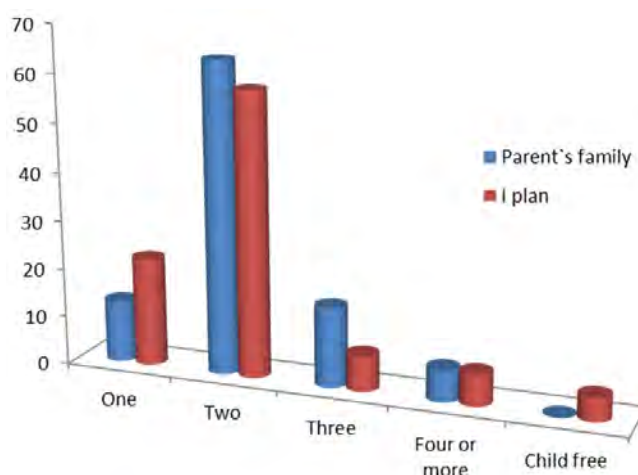


Figure 1. Reproductive plans of respondents and the number of children in parental families

The role of the parent in family planning and the opinion of parents regarding the determination of the number of children in the family is becoming less and less significant. In Indian society most parents don't like to talk about sex education, still now this conversation makes them awkward. Indian morals taught this is private thing and should not be discussed. This will lead their children having sex. This is why premarital pregnancy quite often ends with abortion sometimes under guidance or with self-induced. PAN India report released on 2018, on children day (14 November) showed that 6 out of 10 Indian parents do not discuss sex education with their children. They often think their children already know this. Young generation often hesitant to talk about their sexual life.

As the survey showed, in Indian families it is not customary to discuss their future reproduction with children, whether sons or daughters (Table 1). Only 16 (6.6%) students answered that this topic was often raised in a conversation with parents, the rest did not discuss at all (163.0-67.6%) or talked about it a couple of times (62.0-25.8%). It is interesting to note that the significance of these conversations for future decision making does not correlate with the frequency of conversations. Only 42 respondents (17.4%) consider the opinion of parents extremely important, 103 (42.7%) are more likely to listen, 96 (39.8%) are ready to completely ignore.

Analysis of reproductive plans demonstrates the idea of delayed parenthood. At the same time, girls still plan to give birth to their first child earlier than boys (Fig. 2).

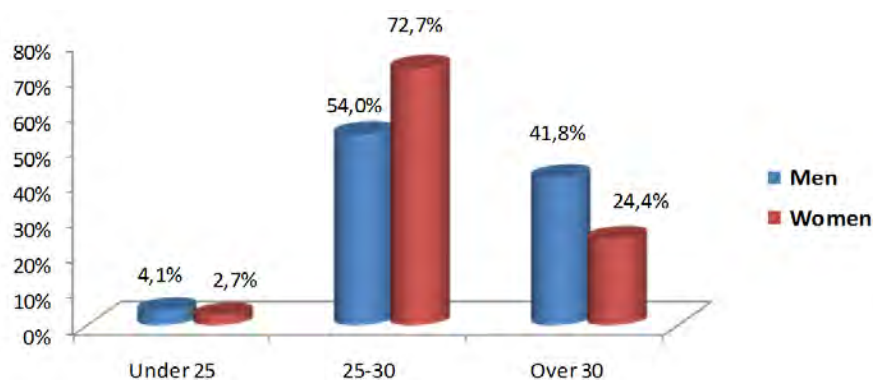


Figure 2. The planned age at first birth

Despite the fact that almost all respondents postponed childbirth to 25 +, only 148 (61.4%) did not start their sexual activity, while 47 (19.5%) began in their twenties (Fig. 3). Premarital sex in India is still considered as tobacco. In India sex before marriage has been a topic of great discussion and controversy for decades. In traditional Indian society premarital sex was seen as immoral and violation of sanctity of marriages. Sex without marriage was strictly forbidden, with severe social and legal consequences resulting from such act. However, in recent years there has been shift in attitude towards sex and marriage in India with rise of globalisation and exposure to western culture younger generations are increasingly questioning traditional beliefs and practices.

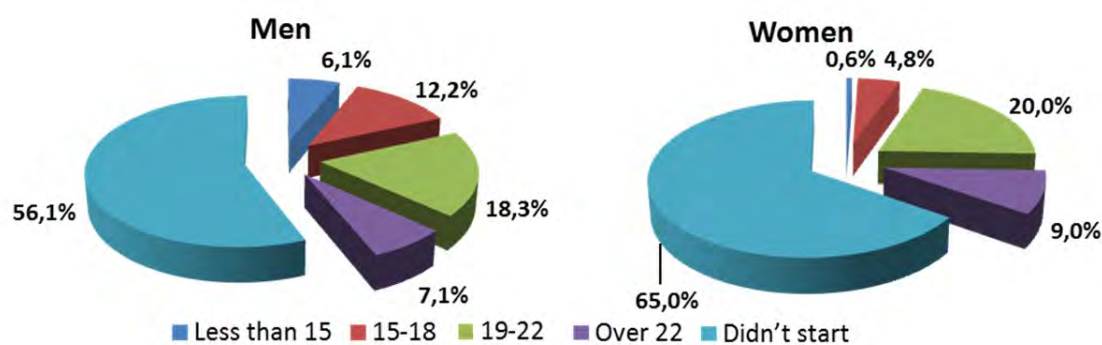


Figure 3. Age of first sexual experience

Medical students were asked their opinion about premarital sexual activity. Both male and female have alliance, they feel it is normal to have sex before marriage. Although more than half of boys and girls have not yet begun sexual relations, the vast majority believe that pre-marriage sexual relations are normal (Fig. 4). At the same time, the opinion of girls practically does not differ from the opinion of boys. 82 out of 241 (34.0%) respondents are categorically against this, since they adhere to traditional beliefs in their morality.

Pop culture has played significant role in shaping the perception of relationship with movies and TV shows. Despite of changing attitude towards sex still there is significant cultural and religious barrier. People living in urban areas are more accepting of the idea of premarital sex. Due to the fact that the number of urban residents has changed significantly, this has led to another problem related to pregnancy and unsafe abortions [7].

Researchers note that delayed marriage has brought premarital sexual relations and unwanted pregnancies. Moreover, the risk of sexually transmitted infection and unplanned pregnancies were higher among people below age of 25 as they often did not use contraceptive or use them ineffectively [6]. According NFHS-4 40.2% men think it is women responsibility to avoid getting pregnant, but men are often primary decision maker in family planning. Contraceptive methods and services are mainly targeted at women, although some studies show that 20% of men believe that women's use of contraceptives contributes to her promiscuous sex [8].

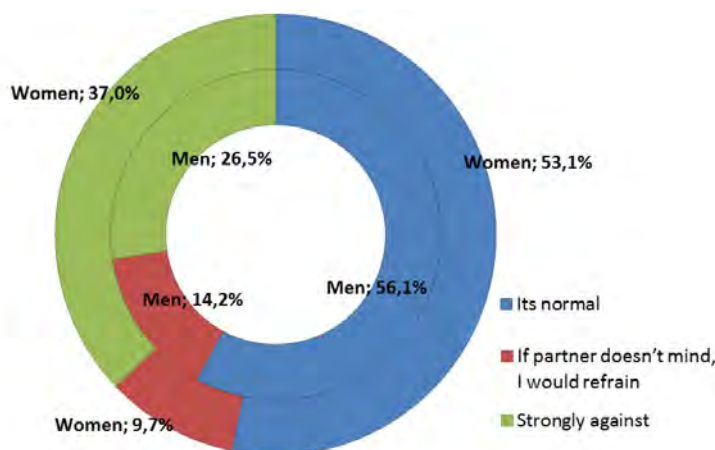


Figure 4. Premarital sex opinion

Discussing unmarried contraception is an uncomfortable issue for most people, including health professionals who are responsible for meeting the reproductive health needs of young people. This is because of prevailing social norms, where sex outside marriage is discouraged and stigmatised. These social norms give importance to virginities and children outside marriage are not welcomed. At the same time, the expansion of premarital sex highlights the need to provide sexual and reproductive health services to all young people, regardless of their marital status [9]. And more an important role in lowering the rates of premarital sex is open parent-child communication [2].

Real life shows that the number of unmarried women in India using contraceptives has increased (Figure 5). In this study participants were asked about their contraceptive method 133 (55.1%) denied sexual activity. Of the sexually active unmarried, the majority use condoms and spermicides (pharmatex): men – 40 out of 49 (81.6%), girls – 41 out of 59 (69.5%). As condoms are easily accessible contraceptive and it is widely used in India [6]. Every tenth prefers natural planning methods: men (4-8.2%) are somewhat less likely than women (8-13.6%). None of them use hormonal contraceptives. But the authors doubt the truth of this answer, since often Indian students take hormonal contraceptives to normalize menstrual function and treat polycystic ovary syndrome. Unfortunately, 13.6% (10 out of 59) of girls and 10.2% (5 out of 49) of boys do not think about the real consequences of unprotected sex and do not use any contraception methods.

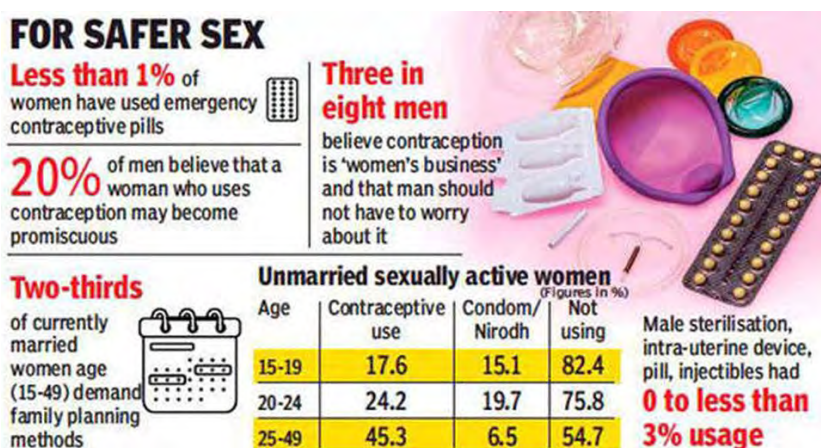


Figure 5. The number of unmarried Indian women using contraception [6]

Talking about unprotected sex, we first think about unwanted premarital pregnancies and abortion. India legalised medical termination of pregnancy (MTP) in 1971 under 24 weeks. It was believe that this law is for married women. Later, supreme court of India in 2022 revised this law for unmarried women also, still lot of girls performing unsafe abortion. This becomes critical issue in India [10].

When we asked girls about premarital pregnancy 49 out of 143 (34.2%) had chosen abortion. Didn't answer 7 (4.9%), they probably don't know what to do in this situation. And we can add them to the 47 (32.8%) who have «No idea» what to do (Figure 6).

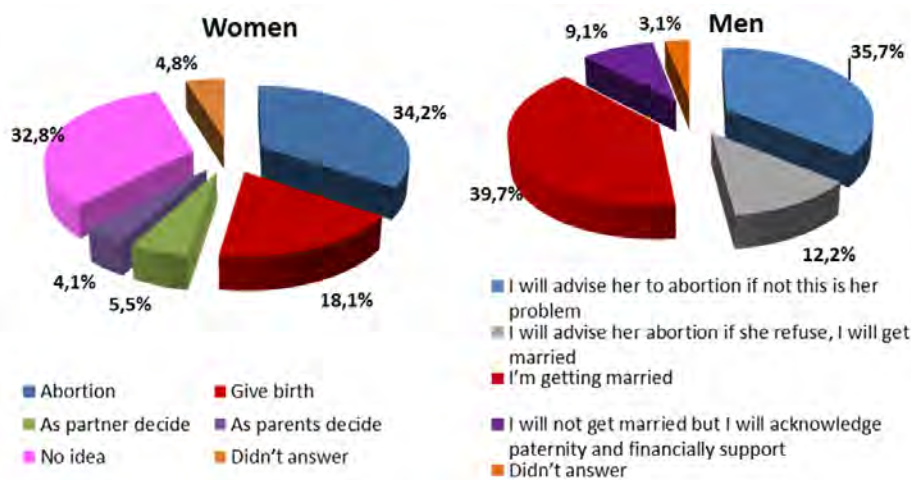


Figure 6. if you get pregnant (girls) or if your partner become pregnant (boys)

As girls don't feel it is child bearing age they give more priority to their career as 55 (38.4%) they think career is more important at this stage while 43 (30.0%) girls feel that society and family will not accept them. Rejection from parents, feeling of ashamed provoke them for abortion (Figure 7). Our study identified the following reasons why, in the event of an unplanned pregnancy, respondents would terminate the pregnancy: fear of losing career opportunity, family and society pressure, health issue, decision of partner. Two main reasons were highlighted for abortion (fear of losing career, family and society pressure). This is because of social norms of India. Till now it is considered as a crime. Cultural background and religious belief have great impact on this.

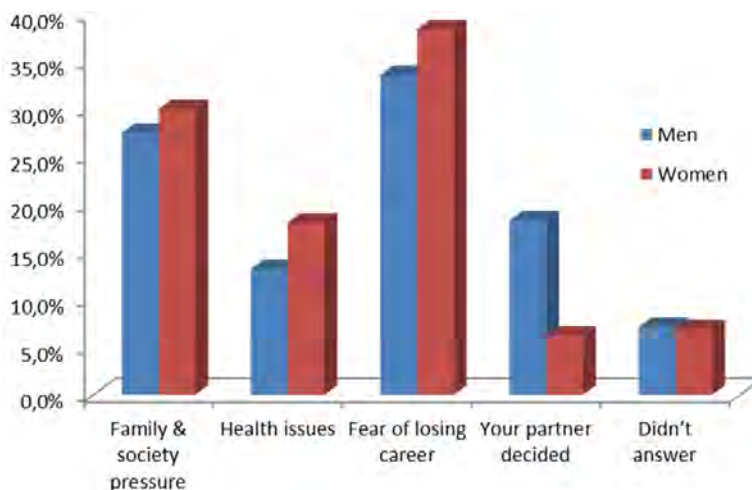


Figure 7. Main reason for abortion if you get pregnant or your partner get pregnant

When the same question was asked to boys 35 (35.7%) out of 98 told that they will advise their partner to abort. Surprisingly, these indicators are identical to women's. But men are more likely to be ready to take their responsibility for a child: they get married immediately and 39 (39.7%) or if the partner refuses to have an abortion (12.0-12.2%) or will acknowledge paternity and financially support (9.0-9.1%). It is important to note 3 (3.1%) didn't answer as they afraid of giving truthful answer or may lack of surety about their decision.

While career and money are more important to both genders at the moment than family and children (Table), our study shows that women are more dependent on the opinions of parents and partner in determining their reproductive plans.

Considering the importance of knowledge on contraception, the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in prenatal diagnostics of Smolensk State Medical University conducts informational lectures with students on effective contraception. Students highly appreciate the importance of such sanitary educational measures (Figure 8).



Figure 8. Indian students attend a lecture on contraception (2024)

Conclusion

This research provides a comprehensive overview of the current state of family setup and reproductive plans among unmarried people, their ideas and thought were studied. Analysis shows results, which correlate with world trends: the model of a family with 1-2 children, delayed reproductive plans, the predominance of material needs over family values. This study highlights tolerant attitude towards premarital sex and unwanted pregnancy, the reason for abortion among youth in India, parents attitude and behaviour towards sex education. The findings highlight the need for holistic approaches aimed at improving the health literacy of young people in matters of reproductive behaviour, timely familiarization with effective reversible contraception.

Reference

1. Das U., Rout S. Are delay ages at marriage increasing? Pre-marital sexual relation among youth people in the place of residence in India // BMC Women's Health. – 2023. – V.23, N16. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02149-3>
2. Dittus P.J, Jaccard J. Adolescents' perceptions of maternal disapproval of sex: relationship to sexual outcomes // Journal of Adolescence Health. – 2000. – V6, N4. – P. 268-278. [https://www.jahonline.org/article/S1054-139X\(99\)00096-8/fulltext](https://www.jahonline.org/article/S1054-139X(99)00096-8/fulltext)
3. Family Planning – Ministry of Health and Family Welfare <https://main.mohfw.gov.in/sites/default/files/56324455632156323214.pdf>
4. Family Planning – National Health Mission <https://nhm.gov.in/index1.php?lang=1&level=2&sublinkid=821&lid=222>
5. <https://jalaun.nic.in/scheme/national-family-planning-programme/>
6. <https://timesofindia.indiatimes.com/india/condom-use-among-unmarried-women-rises-6-fold-in-a-decade/articleshow/62687095.cms>
7. https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/unfpa_fp_recommended_en.pdf
8. International Institute for Population Sciences (IIPS) and ICF. 2017. National Family Health Survey (NFHS-4), 2015-16: India. Mumbai: IIPS. <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/fr339/fr339.pdf>

9. Kaur M., Yadav D.K., Narayan R., Singh G. Navigating family planning: unveiling rural-urban disparities among women in India: insights from Indian demographic health survey-5 // International Journal of Reproduction / Contraception, Obstetrics, Gynecology. – 2023. – V.12. – P. 2941-2948.
10. Medical Termination of Pregnancy (MTP) Act News – The Times of India [https://m.timesofindia.com/topic/Medical-Termination-of-Pregnancy-\(MTP\)-Act](https://m.timesofindia.com/topic/Medical-Termination-of-Pregnancy-(MTP)-Act)
11. Pachauri S. Priority strategies for India's family planning programme // Indian Journal of Medical Research. – 2014. – V.140(Suppl 1). – P. 137-146. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345745/>

Информация об авторах

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

Чоудхари Назнин Абдул Салам – студентка факультета иностранных учащихся ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mailto:chaudharynazneen@gmail.com

Мицюк Наталья Александровна – доктор исторических наук, доцент кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ochlokratia@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 618.179

3.1.13 Урология и андрология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.26 EDN: NEUXWB

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЫДЕЛЕНИЯ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОГО ШТАММА ROAULTELLA TERRIGENA У ПАЦИЕНТА УРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

© Кулешов А.А., Данилов А.И.

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

Цель. Представить клинический случай выделения полирезистентного штамма возбудителя у пациента с осложненной инфекцией мочевыводящей системы.

Методика. На основе ретроспективного анализа, обобщены и представлены анамнестические, клинические и микробиологические данные пациента, находившегося на стационарном лечении.

Результаты. Проблема терапии инфекций мочевыводящих путей особенно актуальна в контексте растущей антибиотикорезистентности. Наиболее остро вопрос стоит среди больных осложненными инфекциями мочевой системы, подвергающихся многократным курсам зачастую нерациональной антимикробной терапии, повторным госпитализациям в стационар и инвазивным урологическим вмешательствам, что способствует селекции резистентных штаммов, а также их горизонтальной передаче.

Заключение. В настоящее время, работа с полирезистентными возбудителями инфекций мочевыводящей системы стала рутинной, все чаще приходится иметь дело с экстремально- и панрезистентными штаммами. В тоже время, централизация и замкнутость лечения этих больных в конкретном регионе на ограниченное число урологических и нефрологических стационаров допускает существование локальных особенностей этиологии, фармакоэпидемиологии и антибиотикорезистентности, существенно отклоняющихся от данных многоцентровых исследований.

Ключевые слова: осложненные инфекции мочевыводящей системы, Roaultella terrigena, антибиотикорезистентность, оперативное вмешательство

A CLINICAL CASE OF ISOLATION OF A POLYRESISTANT STRAIN OF ROAULTELLA TERRIGENA IN A UROLOGICAL PATIENT

Kuleshov A.A., Danilov A.I.

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

Objective. To present a clinical case of isolation of a polyresistant strain of the pathogen in a patient with a complicated urinary tract infection.

Methods. Based on a retrospective analysis, the anamnestic, clinical and microbiological data of a patient who was on inpatient treatment are summarized and presented.

Results. The problem of treating urinary tract infections is especially relevant in the context of growing antibiotic resistance. The most acute issue is among patients with complicated urinary tract infections who undergo multiple courses of often irrational antimicrobial therapy, repeated hospital admissions and invasive urological interventions, which contributes to the selection of resistant strains, as well as their horizontal transmission.

Conclusions. Currently, working with polyresistant pathogens of urinary tract infections has become routine, and it is increasingly necessary to deal with extreme and pan-resistant strains. At the same time, the centralization and isolation of the treatment of these patients in a particular region for a limited number of urological and nephrological hospitals allows for the existence of local features of etiology, pharmacoepidemiology and antibiotic resistance, which significantly deviate from the data of multicenter studies.

Keywords: complicated urinary tract infections, *Roaultella terrigena*, antibiotic resistance, surgical intervention

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) включают различные нозологические формы с определенным патогенезом, клинической картиной, диагностическими и лечебными мероприятиями. В виду одинаково высокой распространенности ИМП среди различных возрастных категорий и субпопуляций населения, они привлекают внимание врачей многих специальностей [4, 7].

В настоящее время, несмотря на разработанные клинические рекомендации, проблема выбора терапии ИМП особенно актуальна в контексте растущей антибиотикорезистентности. Наиболее остро вопрос стоит среди больных осложненными ИМП, подвергающихся многократным курсам зачастую нерациональной антимикробной терапии, повторным госпитализациям в стационар и инвазивным урологическим вмешательствам, что способствует селекции резистентных штаммов [6, 8, 11, 13].

В этой связи, несмотря на относительно хорошую изученность этиологической структуры, а также факторов, способствующих развитию ИМП, вопросы этиологической расшифровки и динамического контроля уровня чувствительности к антибактериальным препаратам выделенных возбудителей являются основополагающим фактором эффективности лекарственной терапии [11].

Согласно имеющимся данным, самым частым заболеванием почек во всех возрастных группах является хронический пиелонефрит. Он также занимает одно из первых мест среди причин, приводящих к развитию хронической почечной недостаточности [1, 10, 14].

Рост заболеваемости пиелонефритом обусловлен не только улучшением диагностики заболевания, но и изменением вирулентности микроорганизмов, что часто приводит к бессимптомному течению заболевания, трудности ранней диагностики и, как результат, несвоевременному лечению и росту числа хронических прогрессирующих форм заболевания [9, 12].

Цель: представить клинический случай выделения палирезистентного штамма возбудителя у пациента с осложненной ИМП.

Методика

В статье описывается клинический случай пациента с диагнозом хронического пиелонефрита, госпитализированного в урологическое отделение многопрофильного стационара. На основе ретроспективного анализа, проанализированы клинические данные, а также данные проведенных лабораторных и инструментальных методов исследований.

Описание клинического случая

Пациент А. 1969 г. рождения обратился в ГАУЗ «Брянская областная больница №1» после неудачного оперативного вмешательства в другом стационаре с наличием нефростомического дренажа и камней в левой почке.

При сборе анамнеза, отметил, что страдает хроническим пиелонефритом и в течение 10 дней принимал цефиксим в дозе 400 мг 1 раз в день. В ходе проведения бактериологического исследования мочи был выделен полирезистентный штамм *Roaultella terrigena* с умеренной чувствительностью к аминогликозидам (тобрамицин и амикацин). При проведении общего анализа мочи, уровень лейкоцитов составил 20 кл/мл.

В ходе проведения компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства отмечено, что визуализированы камни в левой почке и гепатомегалия. Другой грубой патологии не отмечено.

После назначенного курса амикацина, пациенту было проведено повторное оперативное вмешательство, после чего отмечено обострение хронического пиелонефрита (ноющие боли в пояснице слева, лихорадка – 38,5°). С целью устранения угрозы уросепсиса, пациенту был назначен имипенем/циластатин. Клиническое улучшение отмечено в течение нескольких часов после первой инфузии с последующей апирексией. На момент выписки, общий анализ крови без изменений, уровень лейкоцитов в моче составил 3 кл/мл.

Полученные данные подтверждают, что приоритетным направлением в выборе наиболее рациональной антибактериальной терапии в ходе лечения обострения хронического пиелонефрита должен быть метод индивидуального подхода в ходе назначения лекарственного препарата путем идентификации возбудителя и определения его чувствительного к антибиотикам. Вместе с тем, следует отметить, что не во всех стационарах имеется необходимое оснащение микробиологических лабораторий, а также необходимый уровень лекарственного обеспечения [2, 3, 5].

Учитывая значимость хронических заболеваний почек и их долю в структуре заболеваемости, очевидно, что организация урологической помощи на уровне региона должна носить системный характер и быть направлена на устранение имеющихся недостатков.

Заключение

ИМП являются актуальным вопросом в урологии, играя важнейшую роль в амбулаторной и стационарной практике каждого уролога. В настоящее время, расширение объема эндохирургических и реконструктивно-пластических оперативных вмешательств, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, с вторичным иммунодефицитом приводят к увеличению доли послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

Лечение осложненных ИМП представляет значительные трудности, так как они характеризуются упорным, длительным течением, склонностью к переходу в хроническую стадию с частыми рецидивами. Важным моментом является устранение окклюзирующего фактора, т.е. восстановление адекватного пассажа мочи.

Повышение устойчивости уропатогенов к антимикробным препаратам привело к пересмотру традиционных терапевтических рекомендаций во многих клинических дисциплинах. Не стала исключением и урологическая практика. В связи с этим, с целью достижения максимальной эффективности лечения, при сборе анамнеза у пациентов, необходимо выяснять осложняющие урологические факторы.

Хронический пиелонефрит является наиболее частым заболеванием почек во всех возрастных группах и занимает одно из первых мест среди причин, приводящих к развитию хронической почечной недостаточности. Обострение данного заболевания влечет за собой необходимость оказания неотложной помощи.

Следует признать, что на сегодняшний день, недостаточно решены вопросы профилактики заболеваемости хроническим пиелонефритом. При этом данное заболевание может приводить к инвалидности, смертности трудоспособного населения, а пиелонефрит беременных сопровождается ростом показателей перинатальной, младенческой и материнской смертности.

Однако, социально-гигиенические и медико-биологические факторы не всегда учитываются врачами, что снижает обеспечение рациональной профилактики. Сложившаяся ситуация с высокой заболеваемостью населения и инвалидизацией определяют необходимость проведения комплексных мероприятий профилактического характера на региональном уровне

Литература (references)

1. Аллахвердиева С.А., Хузиханов Ф.В., Алиев Р.М. Факторы риска развития пиелонерита и их профилактика // Успехи современного естествознания. – 2014. – №6. – С. 11-13. [Allahverdieva S.A., Khuzikhanov F.V., Aliyev R.M. *Uspexhi sovremennogo estestvoznaniya*. Successes of modern natural science. – 2014. – N6. – P. 11-13. (in Russian)]
2. Гусева Н.К., Бердугин В.А. Некоторые вопросы оценки качества медицинской помощи в системе здравоохранения Российской Федерации // Здравоохранение Российской Федерации. – 2016. – Т.60, №5.

- С. 228-233. [Guseva N.K., Berdutin V.A. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. Healthcare of the Russian Federation. – 2016. – V.60, N5. – P. 228-233. (in Russian)]
3. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Старовойтова Е.А., Хомяков К.В., Воробьева О.О. Результаты исследования качества и доступности медицинской помощи в учреждениях здравоохранения: «кто виноват и что делать?» // Здравоохранение Российской Федерации. – 2016. – Т.60, №4. – С. 219-224. [Kobyakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Starovoitova E.A., Khomyakov K.V., Vorobyeva O.O. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. Healthcare of the Russian Federation. – 2016. – V.60, N4. – P. 219-224. (in Russian)]
 4. Плеханов А.Н., Дамбаев А.Б. Инфекция мочевых путей: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика (обзор литературы) // Acta biomedica scientifica. – 2016. – №1. – С. 70-74. [Plekhanov A.N., Dambaev A.B. *MenActa biomedica scientifica* *edzher zdravoohraneniya*. Acta biomedica scientifica. – 2016. – N1. – P. 70-74. (in Russian)]
 5. Свещинский М.Л., Железнякова И.А., Кукушкин В.И., Семакова Е.В. Анализ фактического использования ресурсов лабораторными службами больничных учреждений в РФ // Менеджер здравоохранения. – 2017. – №2. – С. 30-39. [Sveshchinsky M.L., Zheleznyakova I.A., Kukushkin V.I., Semakova E.V. *Menedzher zdravoohraneniya*. Health Care Manager. – 2017. – N2. – P. 30-39. (in Russian)]
 6. Ciccacese F., Brandi N., Corcioni B., Golfieri R., Gaudio C. Complicated pyelonephritis associated with chronic renal stone disease // Medical radiology and radiation safety. – 2021. – V.126(4). – P. 505-516.
 7. Geerlings S.E. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. Review // Microbiology Spectrum. – 2016. – V.4, N5. – P. 27-40.
 8. Gomila A., Carratalà J., Eliakim-Raz N., Shaw E. Risk factors and prognosis of complicated urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in hospitalized patients: a retrospective multicenter cohort study // Infection and Drug Resistance. – 2018. – V.11. – P. 2571-2581.
 9. Hou J., Herlitz L.C. Renal Infections // Surgical Pathology Clinics. – 2014. – V.7(3). – P. 389-408.
 10. Rule A.D., Krambeck A.E., Lieske J.C. Chronic kidney disease in kidney stone formers // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. – V.6(8). – P. 2069-2075.
 11. Shepherd A.K., Paul S. Pottinger P.S. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance // Medical Clinics of North America. – 2013. – V.97. – P. 737-757.
 12. Shi H., Kang C.I., Cho S.Y., Huh K., Chung D.R., Peck K.R. et al. Follow-up blood cultures add little value in the management of bacteremic urinary tract infections // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2019. – V.38(4). – P. 695-702.
 13. Shortridge D., Duncan L.R., Pfaller M.A., Flamm R.K. Activity of ceftolozane-tazobactam and comparators when tested against Gram-negative isolates collected from paediatric patients in the USA and Europe between 2012 and 2016 as part of a global surveillance programme // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2019. – V.53(5). – P. 637-643.
 14. Vernuccio F., Patti D., Cannella R., Salvaggio G., Midiri M. CT imaging of acute and chronic pyelonephritis: a practical guide for emergency radiologists // Emergency Radiology. – 2020. – V.27(5). – P. 561-567.

Информация об авторах

Кулешов Алексей Андреевич – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.kuleshov@mail.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.03.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616.314-72

3.1.17 Стоматология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.27 EDN: OOVZZL

АНАЛИЗ ПРОПИСЕЙ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЛИГАТУРНЫХ БРЕКЕТОВ ФИРМЫ AZDENT© **Бойкова Е.И., Гуляев И.Е.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Сравнить параметры торка и ангуляции металлических лигатурных брекетов прописей Roth и MBT китайского бренда Azdent, выявить сходства и различия со стандартными табличными данными этих прописей.

Методика. Опытным путем с помощью электронного угломера проведено измерение торка и ангуляции брекетов фирмы Azdent прописей Roth и MBT. Углы проецировались на миллиметровой бумаге посредством источника направленного света. Полученные значения сравнивались со стандартными значениями.

Результаты. Получены численные значения торка и ангуляции для каждого брекета. Составлена таблица по результатам исследования для облегчения сравнения брекетов различных прописей. Для прописи Roth: брекеты для верхнего клыка имеют торк $-2.05^{\circ} \pm 0.76^{\circ}$, отличный от указанного в стандартной характеристике параметров 0° . Для прописи MBT: брекеты для нижнего клыка имеют торк $+0.05^{\circ} \pm 0.82^{\circ}$, отличный от указанного в стандартной характеристике параметров торка -6° ; брекеты для нижних первого и второго премоляров имеют ангуляцию $+2.10^{\circ} \pm 0.83^{\circ}$ и $+1.95^{\circ} \pm 0.79^{\circ}$ соответственно, отличную от указанной в стандартной характеристике параметров ангуляцию в 0° . Значение торка для верхнего клыка в прописи MBT исследуемой фирмы брекетов в $-0.10^{\circ} \pm 0.78^{\circ}$, имеет существенное отличие от варианта нормы в -6 градусов, что играет роль на будущее положение клыков верхней челюсти в зубной дуге и должно учитываться ортодонтами при выборе аппаратуры и планировании ортодонтического лечения. Проанализированы данные и даны рекомендации по практическому применению.

Заключение. В ходе исследования выяснено, что брекеты прописей Roth и MBT фирмы Azdent имеют схожие с брекетами других фирм-производителей значения торка и ангуляции. Таким образом, врачи-ортодонты могут использовать брекеты данной фирмы наряду с брекетами других фирм-производителей, ориентируясь на клиническую картину каждого конкретного случая. Однако, изучения материала брекетов фирмы Azdent не проводили. В этой связи инертность металла изделий наряду с другими физико-механическими свойствами данной техники неизвестны.

Ключевые слова: брекеты, брекет-система, пропись брекетов, торк, ангуляция

ANALYSIS OF THE PRESCRIPTIONS OF METAL LIGATURE BRACKET FROM FIRM AZDENT

Boikova E.I., Gulyaev I.E.

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

Objective. Experimentally measure the numerical values of the torque and angle of Azdent brackets. Compare and identify the differences between Roth and MBT prescription brackets from this company.

Methods. Experimentally, using an electronic goniometer, the torque and angle of brackets of Roth and MBT prescriptions were measured. The angles were projected on millimeter paper by means of a directional light source. The obtained values were compared with the standard values.

Results. Numerical values of the torque and angle for each bracket are obtained. A table has been compiled based on the results of the study to facilitate the comparison of brackets of various prescriptions. For Roth registration: braces for the upper canine have a torc of $-2.05^{\circ} \pm 0.76^{\circ}$, different from the 0° specified in the standard specification. For the MBT prescription: braces for the lower canine have a torc of $+0.05^{\circ} \pm 0.82^{\circ}$, different from the one specified in the standard characteristic of the torc parameters -6° ; braces for the lower first and second premolars have an angulation of $+2.10^{\circ} \pm 0.83^{\circ}$ and $+1.95^{\circ} \pm 0.79^{\circ}$, respectively, different from the angulation specified in the standard characteristic of the

parameters at 0° . The value of the torque for the upper canine in the MBT prescription of the studied braces company is $-0.10^\circ \pm 0.78^\circ$, has a significant difference from the norm variant of -6 degrees, which plays a role in the future position of the canines of the upper jaw in the dental arch and should be taken into account by orthodontists when choosing equipment and planning orthodontic treatment. The data are analyzed and recommendations for practical application are given.

Conclusion. During the study, it was found out that Azdent's Roth and MBT prescription brackets have similar values of torque and angle to brackets from other manufacturers, with the exception of the lower and upper canines, the first and second premolars of the lower jaw. Thus, orthodontists can use brackets from this company along with brackets from other manufacturers, but they must make a treatment plan in accordance with these features.

Keywords: braces, bracket system, prescription braces, torque, angulation

Введение

Среди несъемной техники в ортодонтии самая распространенная – брекет-система [3, 6, 7]. Она состоит из брекетов и дуг совместно с дополнительными элементами, соединенных между собой в систему и оказывающих воздействие в заданных ортодонтом направлениях [2, 3, 5]. Брекеты строго соответствуют определенному зубу, имея заданную толщину основания, величину паза, определенные показатели торка и ангуляции [2, 4, 7, 10]. Торк – это вестибулооральный наклон зуба, ангуляция – мезиодистальный. в зависимости от этих характеристик формируется пропись брекет-системы [1, 5, 9]. Пропись брекетов – это параметры, закладываемые заводом-изготовителем в конструкцию брекета, а именно вестибуло-оральный наклон для зубов передней группы или буккально-лингвальный для зубов боковой группы – торк и мезиально-дистальный наклон – ангуляция [5, 6, 7, 10]. В данной статье рассмотрим две распространенные прописи: Roth и MBT [8, 9]. Они имеют отличия в параметрах брекетов: различные торк и ангуляцию для зубов одной групповой принадлежности [8, 9, 10].

Цель исследования – сравнить параметры торка и ангуляции металлических лигатурных брекетов прописей Roth и MBT китайского бренда Azdent, выявить сходства и различия со стандартными табличными данными этих прописей.

Методика

Для исследования были взяты 10 наборов металлических лигатурных брекетов фирмы AZDENT прописи Roth и 10 наборов металлических лигатурных брекетов фирмы AZDENT прописи MBT с размером паза 0,018. Исследуемые брекеты помещали между направленным источником света с увеличительной линзой и миллиметровой бумагой. Очертания полученной на миллиметровой бумаге тени фиксировали с помощью карандаша. Затем обозначался перпендикуляр к основанию брекета. Торк и ангуляция брекета находили путем высчитывания угла между линией, продолжавшей одну из стенок паза брекета, и перпендикуляром к основанию брекета, с помощью электронного угломера фирмы Vetture.



Рис. 1. Тень от брекета для зуба 2.1, полученная с помощью источника направленного света и линзы

С помощью источника света и линзы получали увеличенную проекцию брекета на миллиметровую бумагу (рис. 1).

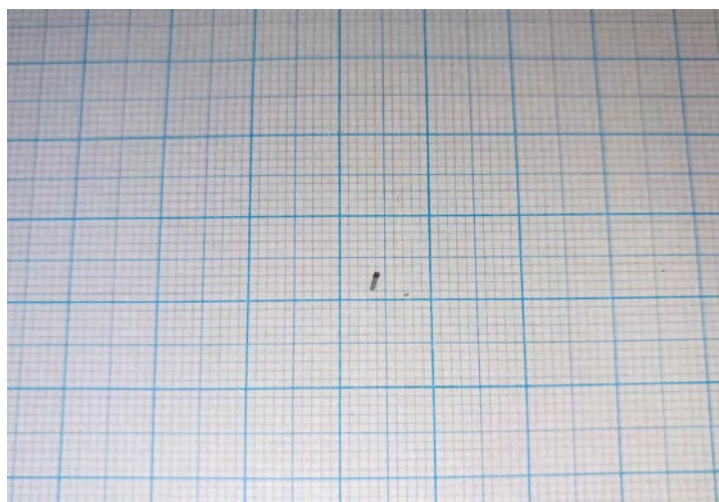


Рис. 2. Линия на миллиметровой бумаге, соответствующая стенке паза брекета

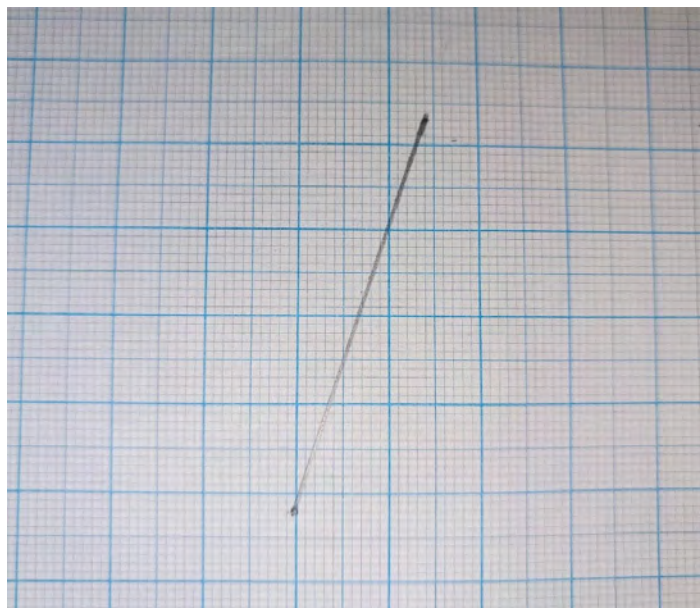


Рис. 3. Линия, продолженная от проекции стенки паза брекета пересекает линию, условленную как перпендикуляр, на миллиметровой бумаге в обозначенной точке. На эту точку устанавливается угломер, за ноль принимается линия миллиметровой бумаги

Прикладываем угломер к точке пересечения и смотрим получившееся значение угла $-17,25^\circ$.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием программ «Microsoft Excel XP», «Statistica 6.0» и включала определение показателей средней, её среднеквадратичного отклонения, ошибки репрезентативности. Затем оценивали достоверность различий выборок по критерию Стьюдента (t). При оценке достоверности отличий использовалось значение $p < 0,05$.



Рис. 4. Угол торка, полученный при обрисовке тени брекета и измеренный с помощью электронного угломера

Обсуждение результатов исследования

В результате исследования были получены следующие результаты, представленные в таблице. Исходя из данных таблицы, можно отметить следующие ключевые отличия прописей: увеличенный небный торк корня у брекетов верхних центральных резцов (Roth: $+12.15^\circ \pm 0.71^\circ$ и МВТ: $+17.25^\circ \pm 0.93^\circ$); увеличенный небный торк корня у брекетов верхних боковых резцов (Roth:

+7.90°±0.79° и MBT: +10.15°±0.90°); увеличенный язычный торк коронки у брекетов для нижних резцов (Roth: -0.90°±0.85° и -1.0°±0.79° и MBT: -6.05°±0.95° и -5.80°±0.76°); уменьшенный угол ангуляции у брекетов для верхних клыков (Roth: +11.10°±0.90° и MBT: +8.20°±0.93°); увеличенный угол ангуляции у брекетов для нижних первого и второго премоляров (Roth: -16.90°±0.76° и -22.30°±0.83° соответственно, MBT: -11.75°±0.90° и -17.10°±0.95° соответственно).

Таблица. Сравнительная характеристика полученных параметров торка и ангуляции металлических лигатурных брекетов фирмы Azdent прописей ROTH и MBT.

№ зуб	Пропись Roth				Пропись MBT			
	Верхняя челюсть		Нижняя челюсть		Верхняя челюсть		Нижняя челюсть	
	Торк	Ангуляция	Торк	Ангуляция	Торк	Ангуляция	Торк	Ангуляция
1	+12,15°±0,71°	+5,0°±0,86°	-0,90°±0,85°	0°±0,79°	+17,25°±0,93°	+4,10°±0,67°	-6,05°±0,95°	+0,05°±0,89°
2	+7,90°±0,79°	+9,10°±0,76°	-1,0°±0,79°	+0,10°±0,71°	+10,15°±0,90°	+7,95°±0,85°	-5,80°±0,76°	0°±0,87°
3	-2,05°±0,76°	+11,10°±0,90°	-11,10°±0,93°	+5,10°±0,95°	-0,10°±0,78°	+8,20°±0,93°	+0,05°±0,82°	+3,10°±0,71°
4	-7,10°±0,82°	+0,05°±0,71°	-16,90°±0,76°	+0,05°±0,76°	-6,90°±0,89°	0°±0,89°	-11,75°±0,90°	+2,10°±0,83°
5	-6,90°±0,89°	0°±0,82°	-22,30°±0,83°	0°±0,85°	-7,0°±0,82°	+0,05°±0,76°	-17,10°±0,95°	+1,95°±0,79°

В сравнении с данными торка и ангуляции изучаемых брекетов фирмы Azdent и информацией по параметрам прописей из стандартных табличных данных, выявлены незначительные различия в десятые доли градуса, что, вероятно, обусловлено неточностью приборов и искажением проекции тени на миллиметровую бумагу.

Однако выявлены и несовпадения, которые значительно отличаются от данных из сети Интернет. Для прописи Roth – брекеты для верхнего клыка (торк: -2.05°±0.76°, в то время как в стандартной характеристике параметров представлено следующее значение: торк равен 0°). Для прописи MBT выявлены более значимые отличия – брекеты для нижнего клыка (полученное в ходе исследования значение торка: +0.05°±0.82°, в стандартной характеристике параметров дан следующий параметр: торк равен -6°), брекеты для нижнего первого премоляра (полученное в ходе исследования значение ангуляции +2.10°±0.83°, не совпадает с стандартной характеристикой параметров: ангуляция равна 0°), брекеты для нижнего второго премоляра (полученное в ходе исследование значение ангуляции +1.95°±0.79°, не совпадает с данными в стандартной характеристике параметров: ангуляция равна 0°).

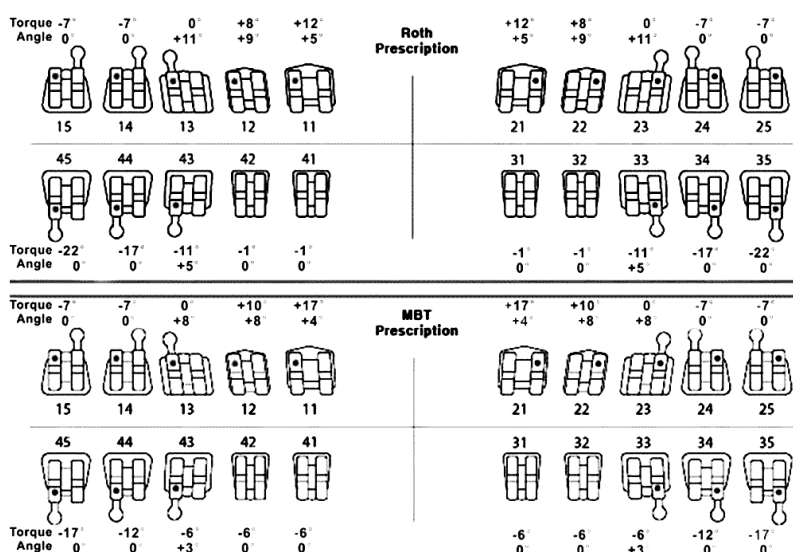


Рис. 5. Стандартная характеристика параметров торка и ангуляции металлических брекетов прописей ROTH и MBT

Разница в один или два градуса, вероятно, не имеет значительного клинического значения. Однако значение торка для верхнего клыка в прописи МВТ исследуемой фирмы брекетов в $-0.10^{\circ} \pm 0.78^{\circ}$ градусов, имеет существенное отличие от варианта нормы в -6° градусов, что значительно влияет на будущее положение клыков верхней челюсти в зубной дуге и должно учитываться ортодонтами при выборе аппаратуры и планировании ортодонтического лечения.

Выводы

1. Металлические лигатурные брекет-системы исследуемых прописей фирмы Azdent отличаются друг от друга углами торка и ангуляции некоторых зубов: брекет-системы прописи МВТ имеют увеличенный небный торк для верхних резцов, увеличенный язычный торк для нижних боковых резцов, уменьшенный угол ангуляции для верхних клыков, увеличенный угол ангуляции для нижних первого и второго премоляров.
2. Для прописи Roth: брекет-системы для верхнего клыка имеют торк $-2.05^{\circ} \pm 0.76^{\circ}$, отличный от указанного в стандартной характеристике параметров 0° . Для прописи МВТ: брекет-системы для нижнего клыка имеют торк $+0.05^{\circ} \pm 0.82^{\circ}$, отличный от указанного в стандартной характеристике параметров торка -6° ; брекет-системы для нижних первого и второго премоляров имеют ангуляцию $+2.10^{\circ} \pm 0.83^{\circ}$ и $+1.95^{\circ} \pm 0.79^{\circ}$ соответственно, отличную от указанной в стандартной характеристике параметров ангуляцию в 0° .
3. Значение торка для верхнего клыка в прописи МВТ исследуемой фирмы брекетов в $-0.10^{\circ} \pm 0.78^{\circ}$, имеет существенное отличие от варианта нормы в -6° , что играет роль на будущее положение клыков верхней челюсти в зубной дуге и должно учитываться ортодонтами при выборе аппаратуры и планировании ортодонтического лечения.
4. Указанные отличия в параметрах торка и ангуляции должны быть учтены врачами-ортодонтами для достижения эффективных результатов своей работы в связи с индивидуальными перемещениями зубов в каждом конкретном клиническом случае.
5. В связи с наличием отличий, считающихся допустимой вариацией, в значениях торка и ангуляции прописей Roth и МВТ металлических лигатурных брекетов фирмы Azdent от значений у брекетов аналогичных прописей других фирм-производителей, можно считать их рабочими инструментами наряду с брекетами других фирм-производителей. Однако, врачам-ортодонтам следует учитывать отклонения значений торка и ангуляции. Кроме того, необходимо исследование на инертность и качество материала указанной фирмы брекетов, которое в рамках данной работы не проводилось.

Литература (references)

1. Абусуев С.А., Моллаева Н.Р. Йододефицит и психическое здоровье детей. – Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2014. – 163 с. [Abusuev S.A., Mollaeva N.R. *Iododefisit 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 распространенность эндемического 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 [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 (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., Arkhangel'skaya 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. Skal'nogo, 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. [Yakhiyayev M.A., Salikhov Sh.K., Abdulkadyrova S.O. et al. Magnesium status of the environment and population morbidity rate of arterial hypertension. *Gigiya 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. 287-294.
 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., Nuszkiewicz 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

Бойкова Екатерина Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ekaterina.boykova@bk.ru

Гуляев Илья Евгеньевич – студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: guliaevilya2014@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

ОБЗОРЫ

УДК 616.61/.63:616.12

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.28 EDN: ORVZCA

ЧАСТНЫЕ СЛУЧАИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОСТИ© Скотников А.С.^{1,2,3}, Лазарева В.В.^{2,3}, Грибова Ю.А.⁴, Ильюшина И.В.⁴¹Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2²Российский государственный социальный университет, 129226, Москва, ул. Вильгельма Пика, 4 стр.1³Научно-исследовательский центр коморбидной патологии «Рациональная медицина», 107564, Москва, ул. Краснобогатырская, 2, стр.75⁴Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Определить значимость комплексного подхода к диагностике и терапии неклапанной формы фибрилляции предсердий, развивающейся на фоне разнообразной сочетанной патологии.

Методика. Сбор, систематизация и анализ данных литературы по клиническому изучению механизмов развития фибрилляции предсердий на фоне ряда коморбидных состояний, а также обзор антиаритмических препаратов с учетом их особенностей и ограничений к применению в условиях коморбидности.

Результаты. В статье представлен анализ результатов научных исследований механизмов развития фибрилляции предсердий у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), гипертиреозом, хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ) или ожирением, а также основные патогенетические пути аритмогенеза при данных состояниях. Выявлено, что ключевыми факторами развития фибрилляции предсердий является дисбаланс в работе нейрогуморальных систем (симпатической и парасимпатической, системы натрийуретического пептидов, ренин-ангиотензин-альдостероновой, кинин-калликреиновой), персистирующее асептическое воспаление, оксидативный стресс, гемодинамические нарушения, гипоксия, электролитные нарушения, интоксикация и ремоделирование сердца.

Заключение. Ведение коморбидных больных фибрилляцией предсердий должно быть основано на комплексном подходе и минимизации основных рисков (риск развития кардиоэмболического инсульта, риск развития венозных тромбоэмболических осложнений, риск развития коронарных событий, риск развития декомпенсации хронической сердечной недостаточности, риск острого почечного повреждения, риск усугубления когнитивных нарушений, риск нежелательных явлений антикоагулянтной и антиаритмической терапии фибрилляции предсердий).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидность, антитромботическая терапия, антиаритмическая терапия

SPECIAL CASES OF ATRIAL FIBRILLATION: FEATURES OF COMORBIDITY

Skotnikov A.S.^{1,2,3}, Lazareva V.V.^{2,3}, Gribova Yu.A.⁴, Ilyushina I.V.⁴¹I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), 8, b.2, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia²Russian State Social University, 4, b1, Wilhelm Peak St., 1129226, Moscow, Russia³Scientific Research Center for Comorbid Pathology «Rational Medicine», 2, b.75, Krasnobogatyrskaya St., 107564, Moscow, Russia⁴Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To determine the importance of an integrated approach to the diagnosis and therapy of a non-valvular form of atrial fibrillation developing against the background of a variety of combined pathology.

Methods. Collection, systematization and analysis of literature data on the clinical study of the mechanisms of development of atrial fibrillation against the background of a number of comorbid conditions, as well as a review of antiarrhythmic drugs, taking into account their characteristics and limitations for use in conditions of comorbidity.

Results. The article presents an analysis of the results of scientific research on the mechanisms of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea syndrome, hyperthyroidism, chronic alcohol intoxication or obesity, as well as the main pathogenetic pathways of arrhythmogenesis in these conditions. It was revealed that the key factors in the development of atrial fibrillation are an imbalance in the work of neurohumoral systems (sympathetic and parasympathetic, natriuretic peptide, renin-angiotensin-aldosterone, kinin-kallekrein), persistent aseptic inflammation, oxidative stress, hemodynamic and electrolyte disorders, hypoxia, intoxication and heart remodeling.

Conclusion. Management of comorbid patients with atrial fibrillation should be based on strategy of main risks minimization (prevention of cardioembolic stroke, venous thromboembolic complications, coronary events, decompensation of chronic heart failure, acute renal damage, worsening cognitive impairment, adverse events of anticoagulant and antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation).

Keywords: atrial fibrillation, comorbidity, antithrombotic therapy, antiarrhythmic therapy

Введение

Фибрилляция предсердий представляет собой полиэтиологическое заболевание, способное развиваться на фоне целого ряда клинических состояний и провоцирующих стимулов, среди которых болезни сердца и сосудов (атеросклеротические, воспалительные, метаболические, связанные с активацией нейрогуморальных систем), а также внекардиальные факторы (болезни пищевода, ХОБЛ, тиреотоксикоз, водно-электролитные нарушения, острая и хроническая алкогольная интоксикация, последствия операций и стрессов, избыточные физические нагрузки и т.д.) и причины, ассоциированные непосредственно с пациентом (погрешность в приёме медикаментов, низкий комплаенс, нарушение официальных инструкций препаратов, сочетание несочетаемого, а также ведение образа жизни, провоцирующего нарушения ритма, несмотря на предупреждения врача). В настоящей статье будут представлены механизмы развития ФП при ряде вышеуказанных состояний, а также обзор антиаритмических препаратов с учетом их ограничений к применению в условиях коморбидности.

Фибрилляция предсердий у больных ХОБЛ

Очень интересным и довольно часто встречающимся сочетанием является ФП у пациентов с ХОБЛ. При этом у пациентов с объёмом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) ниже 60% ФП возникает в 2 раза чаще [7]. Обращаем внимание, что пароксизмы ФП, не всегда связаны с обострением ХОБЛ и присутствуют также во время ремиссии данного заболевания, что обусловлено процессом персистирующего хронического септического и асептического воспаления.

Зачастую ХОБЛ напрямую ассоциирована с курением, а это путь к токсическому влиянию на миокард продуктов бронхолегочного воспаления, дистрофии миокарда, миграции моноцитов и лимфоцитов в субэндокардиальное пространство, перекисному окислению липидов (ПОЛ), пероксидации липидов клеточных мембран с их последующим повреждением, эндотелиальной дисфункции, повреждению биполярного слоя кардиомиоцитов, апоптозу и ремоделированию миокарда. С другой стороны, воспаление в бронхах способствует уменьшению ОФВ₁, гипоксии, снижению почечного кровотока, активации РААС и симпатoadреналовой системы (САС), повышению кортизола, периферической вазоконстрикции, окислительному стрессу, гиперкатехоламинемии, тахикардии в покое и снижению вариабельности сердечного ритма. Оба патогенетических пути взаимосвязаны и приводят к нарушениям гемодинамики, лёгочной гипертензии, увеличению диаметра правого желудочка, формированию хронического лёгочного сердца и появлению эктопических импульсов, исходящих из лёгочных вен.

Повышенный тонус РААС и САС у пациентов с ХОБЛ делает нерекондованным при наличии ФП назначение коротко действующих бета-агонистов (КДБА) типа сальбутамола, которые способны увеличить частоту сердечных сокращений (ЧСС) на 9-10 ударов в минуту, спровоцировав у этих пациентов очередной пароксизм ФП. Монотерапия длительно действующими бета-агонистами (ДДБА) увеличивает предсердную тахикардию, поэтому ДДБА

(формотерол, сальметерол) в том числе с целью уменьшения аритмических эпизодов сочетают с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [16].

Препаратами выбора среди пульсурежающей и антиаритмической терапии при ФП у пациентов с ХОБЛ являются высокоселективные бета-адреноблокаторы (БАБ) (метопролола сукцинат, небиволол), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (верапамил (в т.ч. в/в), дилтиазем), а для пациентов пожилого возраста с органическим поражением миокарда – амиодарон.

Фибрилляция предсердий у больных СОАС

Для пациентов с избыточной массой тела и проявлениями бронхиальной обструкции одной из остро стоящих проблем является проблема синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), которая увеличивает распространённость ФП в общей популяции с 0,4 до 5%. При обструктивном апноэ сна аритмии наблюдаются у 50% пациентов, при этом чаще случаются брадиаритмии (до 68%), а в структуре всех аритмий у 25% пациентов присутствует ФП, которая в 75% наблюдений случается ночью [24].

Причины очередного пароксизма ФП у пациентов с СОАС кроются в гемодинамических нарушениях, присущих для данного синдрома. Так, остановка дыхания на фоне хронической тканевой гипоксии приводит к гипоксии во время сна, что является мощной стрессовой реакцией организма. Гипоксия способствует многократному прерыванию сна, а, следовательно, нарушению его структуры, колебаниям внутригрудного давления, увеличению постнагрузки на левый желудочек и к электрофизиологическим расстройствам. Нарушенная фаза глубокого сна предрасполагает к неполноценности обменных процессов и недостаточной выработке необходимых биологически активных веществ, например, соматотропина, нарушающего мобилизацию жира из депо.

Помимо коронарного, церебрального и почечного кровотока, гипоксия угнетает работу β -клеток поджелудочной железы, благоволя гиперлипидемии, повышению маркеров системного воспаления, повышению активности РААС, эндотелиальной дисфункции, прогрессированию атеросклероза, снижению тестостерона и повышению свёртываемости крови. Кроме того, в патогенез ФП примешиваются механизмы, свойственные для развития аритмий при СД 2 типа, АГ, ХБП, ХСН и ИБС. Так, всплески активности САС оказывают деструктивное влияние на состояние сердечной мышцы, приводя к увеличению левого предсердия и электрическому ремоделированию предсердий, а также к вазоконстрикции сосудов легких и усилению венозного возврата к правому сердцу. В свою очередь нагрузка объемом на правый желудочек провоцирует взбухание межжелудочковой перегородки в левый желудочек, нарушает его наполнение, снижая в итоге сердечный выброс.

Фибрилляция предсердий у больных гипертиреозом

ФП является одним из наиболее типичных проявлений тиреотоксического сердца, а распространённость ФП при гипертиреозе составляет 8-9%, при этом пациенты с субклиническим тиреотоксикозом обладают таким же относительным риском ФП, как и пациенты с явным тиреотоксикозом. Отличительное свойство данной аритмии состоит в её постоянстве – ни в состоянии покоя, ни во время сна она не исчезает полностью. Следует отметить, что достижение эутиреоза приводит к восстановлению синусового ритма только у 19% пациентов с ФП, а у 38% больных она сохраняется в постоянной форме даже после установления стойкого эутиреоза. [4] Таким образом, постулат «убрали гипертиреоз – ушла фибрилляция предсердий» правомочен не более чем у каждого 3-4-го больного.

Феномен тиреотоксической кардиомиопатии начинается с воздействия гормонов T_3 и T_4 на количество и чувствительность рецепторов к адреналину и кортизолу в предсердиях. Возникающая при этом тахикардия и усиленный синтез белка в миокарде в начале гипертиреоза или при лёгкой степени тиреотоксикоза, способствует ГЛЖ и ремоделированию сердца, а также нарушению электролитного баланса, снижению уровня внутриклеточного калия в миокарде, истощению номотропной функции синусового узла и переходу на патологический ритм. При затяжном и тяжёлом течении тиреотоксикоза проаритмогенность ничуть не ниже – подавление синтеза белка в миокарде приводит к его дистрофии и далее – к ХСН со своими предпосылками для развития ФП.

Другой механизм проаритмогенного действия ассоциирован с повышением пульсового артериального давления (ПАД), нагрузкой на сердце в диастолу, усугублением ишемии миокарда и так далее – по патогенетическому пути развития ФП при ИБС. В случае наличия у пациента с ФП дисфункции щитовидной железы желательнее не назначать амиодарон, который способен

вызывать как гипо-, так и гипертиреоз, усугубляя тиреотоксикоз или приводя к тиреоидиту. Механизмы дисфункции щитовидной железы, вызванной амиодароном, связаны с воздействием йода, из которого на 25% состоит данный препарат, а также с другими эффектами метаболитов амиодарона (блокада превращения T_4 в T_3 , подавление поступления тиреоидных гормонов в ткани, прямое действие на фолликулярные клетки щитовидной железы).

Однако амиодарон часто является единственным действенным препаратом, хорошо контролирующим аритмию у данной категории больных, в связи с чем в каждом отдельном случае его назначения следует оценивать прогноз и пользу/риск данного назначения для конкретного пациента, пристально мониторить показатели щитовидной железы, параллельно бережно проводя компенсацию тиреотоксикоза или заместительную терапию при гипотиреозе.

Выбирая альтернативные действенные антиаритмики у пациентов с тиреотоксикозом, рационально (дополнительное уменьшение ЧСС, тремора и возбуждения, связанных с ГТ) отдавать предпочтение неселективным БАБ (атенолол, пропранолол, соталол, метопролола тартрат), т.к. селективные БАБ не активируют конверсию T_4 в биологически неактивную реверсивную форму T_3 , не уменьшая выраженность тиреотоксикоза, при этом нужно помнить, что карведилол способен маскировать симптомы тиреотоксикоза. Выбирая из БКК можно остановиться на верапамиле и дилтиаземе.

В терапии данных пациентов в связи с проявлениями ишемии миокарда и недостаточности кровообращения также присутствуют препараты калия и калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон). Тиреотоксическая ФП обычно резистентна к назначению дигоксина и требует его использования в более высоких дозах, что повышает риск развития или усугубления его кардиотоксических эффектов. Кроме того, дигоксин как не подходит для быстрого урежения ритма (эффективное снижение ЧСС наступает только через 8-9 часов даже при в/в введении), так и практически неэффективен на выраженном симпатическом фоне, что актуально как для ГТ, так и для хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) и послеоперационного периода, о которых пойдет речь далее.

Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией

Доказано, что приём малых доз алкоголя лицами, не имеющими алкогольной зависимости и алкогольной болезни, характеризуется кардиопротективным и антиаритмическим эффектом. Однако уже умеренное потребление алкоголя, по мере увеличения кратности и количества употребляемого спиртного, увеличивает риск развития ФП. Неумеренный же приём («алкогольные возлияния», «запой», «похмелья», острые отравления этанолом, алкогольная абстиненция) обладает прямой кардиотоксичностью. Так, с 1978 г. в мировой литературе появился термин «синдром праздничного сердца», который заключается в остром нарушении проводимости, связанном с потреблением крепкого этилового спирта (этанол) у человека без других клинических доказательств болезни сердца.

В итоге, повышенный риск ФП выявлен у мужчин, употребляющих алкоголь дважды в неделю, а мужчины, принимающие более 27 доз алкоголя в неделю, имеют еще более высокий риск развития тромбоза или смерти, чем мужчины, употребляющие более 14 доз алкоголя в неделю [22]. Секрет негативного воздействия алкоголя на сердечную мышцу и проводящую систему кроется в прямом негативном алкоголь-индуцированном токсическом действии ацетальдегида на миокард, а также в электролитных нарушениях (гипокалиемия, гипомагниемия), вегетативном дисбалансе, внутримиекардиальном высвобождении катехоламинов, гиперadreнергии, симптоадrenalовых (дофаминовых) кризах, опосредованном ослаблении влияния парасимпатической нервной системы и усилении влияния симпатической нервной системы на ЧСС.

В последующем у этих пациентов развиваются нарушения реполяризации, электрофизиологические изменения в клетках предсердий и желудочков, замедление внутрипредсердной проводимости, укорочение рефрактерного периода, ингибирование кальциевых каналов, появляется отрицательное инотропное действие. Все эти факторы приводят сперва к миокардиосклерозу и дилатационной кардиомиопатии, а затем – к ХСН (роль последней в патогенезе ФП разобрана выше). С целью восстановления ритма при ХАИ используют бета-адреноблокаторы, в т.ч. в сочетании с амиодароном, которые, воздействуя на разные точки приложения, способны увеличить эффективность терапии, снизить показатели аритмической и сердечно-сосудистой смертности. Удержание ритма у данных пациентов – удел аллапинина, бета-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол, бисопролол, метопролола тартрат), амиодарона, дилтиазема или верапамила.

Фибрилляция предсердий у послеоперационных больных

ФП является одним из достаточно часто встречающихся послеоперационных осложнений, особенно у «сосудистых» больных, при этом около 95% случаев развития ФП приходится на первую неделю, а именно на 2-4-й день после операции. К причинам развития нарушений ритма сердца после оперативных вмешательств можно отнести гипертонус симпатки, дисбаланс жидкости в организме, электролитные нарушения (особенно гипомагниемия), местное и системное воспаление, длительную искусственную вентиляцию легких (если применялась), позднее отхождение от кардиотонической поддержки, предсердный оксидативный стресс и перегрузку сердца объемом.

У большинства пациентов со стабильной гемодинамикой синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение суток при условии своевременного устранения предрасполагающих факторов с помощью адекватного обезболивания, улучшения гемодинамики, отмены внутривенных средств инотропного действия, коррекции электролитных и метаболических нарушений, анемии и гипоксии. Однако часть пациентов всё же нуждается в медикаментозной терапии.

К антиаритмическим препаратам, устраняющим явления аритмии относят эсмолол, дилтиазем, пропранолол и амиодарон. Применение соталола повышает риск развития брадикардии и желудочковой тахикардии по типу пируэт, особенно при наличии электролитных нарушений, поэтому в хирургической практике его применяют редко.

Фибрилляция предсердий у пациентов с ожирением

Сердце у больного ожирением находится в крайне невыгодных гемодинамических условиях, так как перекачивает большой объем крови через увеличенную и «спазмированную» артериальную периферию, на фоне легочной гипертензии и нарушения диастолической функции ЛЖ. Следствием такой ситуации является быстрое ремоделирование сердца, причем особенностью при ожирении является почти обязательное ремоделирование его правых камер. Типичная эхокардиографическая картина при ожирении – это сочетание гипертрофированного левого желудочка, с дилатацией обоих предсердий и правого желудочка, а также венозной легочной гипертензией [26].

Существенное значение в патологии миокарда при ожирении придается альдостерону, гиперактивация которого лежит в основе двух главных патогенетических процессов. Сочетание нарушенного кровоснабжения миокарда и процессов фиброза миокардиального матрикса может служить основой для развития патологического ремоделирования сердца с исходом в ХСН. Известно, что альдостерон стимулирует синтез коллагена фибробластами и играет роль в гибели кардиомиоцитов через влияние на внутриклеточный баланс электролитов. В свою очередь, активация фибробластов приводит к фиброзу миокарда, увеличению жесткости стенок ЛЖ, диастолической дисфункции, нарушению передачи электрических импульсов и апоптозу. Все эти процессы потенцируют развитие СН, увеличивают электрическую гетерогенность миокарда, лежащую в основе механизмов re-entry и снижения порога возникновения нарушений ритма, наиболее частой из которых выступает фибрилляция предсердий. Дилатация камер сердца при вторичной «кардиопатии ожирения» служит основой для нарушений внутрисердечной гемодинамики и выступает фактором риска кардиоэмболических осложнений [17].

Исследования последних лет показали тесную связь ожирения с развитием синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС). Основной точкой приложения данного синдрома является сердечнососудистая система. Достоверно чаще у лиц, страдающих СОАС, выявляется рефрактерная артериальная гипертензия (АГ), нарушения ритма и проводимости, а также риск внезапной сердечной смерти. Изменения симпатической активности, которые сопутствуют СОАС, способствуют формированию электрической нестабильности, что в свою очередь приводит к формированию различных нарушений ритма и проводимости. Обструктивные апноэ сна могут сопровождаться эпизодами асистолий, продолжительностью до десятков секунд, за счет синоатриальной (СА-блокады) и атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады) высоких градаций, а также пароксизмов фибрилляции предсердий в ночные часы. Нельзя исключать, что такие бессимптомные пароксизмы ФП являются этиологической основой так называемых «криптогенных» ишемических инсультов [1].

Таким образом, ожирение можно рассматривать самостоятельным фактором риска кардиоэмболических осложнений, патогенетическими компонентами которого выступают кардиальное ремоделирование (дилатация камер сердца), фиброз миокарда (гиперальдостеронизм, дисбаланс матриксных металлопротеиназ) [12], нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий), хроническая тканевая гипоксия при СОАС, гиперкоагуляция при метаболическом синдроме, тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Антиаритмическая терапия при ФП в условиях коморбидности

В рамках перечисленных заболеваний, в соответствии с рекомендательными документами и с официальными инструкциями к МНН, выбор антиаритмических препаратов при ФП (с целью восстановления и/или удержания ритма) у обозначенных выше категорий больных имеет свои особенности (табл. 1).

Таблица 1. Выбор антиаритмических препаратов при ФП в условиях коморбидности

Препарат	Нельзя или нежелательно (ФП + ...)	Нужно (ФП + ...)	Можно (ФП + ...)
Пропафенон (IC)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, ХОБЛ, ХБП	АГ, ГЛЖ <14 мм	-
Флекаинид (IC) (нет в РФ)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, ХБП, блокада	АГ, ГЛЖ <14 мм	ХОБЛ, СД 2
Вернакалант (III) (нет в РФ)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, аортальный стеноз	-	после операции на сердце
Дронедарон (III)	ИБС, ПИКС, ХСН, ХБП, ГЛЖ, патология печени	-	СД 2
Амиодарон (III)	Флебиты, АВ-блокада, ГТ	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ	ХАИ, ХОБЛ, после операции
Ибутилид (III) (нет в РФ)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ	-	-
Нибентан (III)	ИБС, ПИКС	-	-
Прокаинамид (IA)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, АВ-блокада	-	-
Соталол (II)	ХСН, ГЛЖ, ХБП, после операции, ХОБЛ	ИБС, ПИКС	ГТ
Верапамил (IVA)	ХСН, АВ-блокада, синдром WPW	ИБС, АГ, СД 2, ГЛЖ	ХОБЛ, ГТ, ХАИ
Дилтиазем (IVA)	ХСН, АВ-блокада, синдром WPW	АГ, ГЛЖ, СД 2, ХБП	ХОБЛ, ГТ, после операции, ХАИ
Хинидин (IA)	АВ-блокада	-	-
Дофетилид (III) (нет в РФ)	-	ХСН	-
Лаптаконитин (IC)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, ХБП	АГ, ГЛЖ <14 мм	ХАИ
Этализин (IC)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, ХБП	АГ, ГЛЖ <14 мм	СД 2
Метопролола тартрат (II)	АВ-блокада	ИБС, ОКС, ПИКС, ГЛЖ	ГТ, ХАИ
Метопролола сукцинат (II)	АВ-блокады	ИБС, ХСН, ГЛЖ	ХОБЛ
Карведилол (II)	ХОБЛ, АВ-блокада	АГ, ГЛЖ	ИБС, ПИКС, ХСН
Бисопролол (II)	АВ-блокада	ХСН	ХАИ
Небиволол (II)	АВ-блокада	ИБС, ХСН	-
Эсмолол (II)	ХОБЛ, ХСН, АВ-блокада	АГ, ОКС, ГТ, после операции	ХАИ
Пропранолол (II)	ХОБЛ, АВ-блокада, ХСН	АГ, ИБС, ПИКС	после операции ГТ, ХАИ
Атенолол (II)	ХОБЛ, АВ-блокада	АГ, ИБС, ПИКС	ХАИ, ГТ
Аймалин (IA)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, ХБП	-	-

Приложение: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХБП – хроническая болезнь почек, ОКС – острый коронарный синдром, ГТ – гипертиреоз, ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация, СД 2 – сахарный диабет типа 2, АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада, синдром WPW – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

В таблице отсутствуют аденозин (IVB класс), назначаемый при наджелудочковых тахикардиях, однако он нежелателен у пациентов с бронхиальной обструкцией, лидокаин (IV класс), который является средством выбора в лечении желудочковых нарушений ритма сердца и неэффективен при суправентрикулярных аритмиях, а также дигоксин, применение которого по последним данным (результаты систематического обзора и мета-анализа всех доступных источников доказательной информации, 235 047 больных ФП), несмотря на свои плюсы (постоянная форма

ФП при высокой ЧСС в покое и ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка), может сопровождаться увеличением риска смерти, особенно у больных ФП [27].

Бета-адреноблокаторы

Современные бета-адреноблокаторы, лишённые внутренней симпатомиметической активности, достигли снижения частоты пароксизмов и новых случаев ФП именно посредством урежения ЧСС. Так, метопролола сукцинат в MERIT-HF [21] на 48% снизил число новых случаев ФП при ХСН; карведилол в CAPRICORN [20] и в COPERNICUS [23] достоверно уменьшил частоту ФП после инфаркта миокарда и при ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка, соответственно; бисопролол в SIBIS-II [8] при ХСН, буциндолол в BEST [6] при ХСН и небиволол в SENIORS [13] при ХСН также значительно уменьшили частоту ФП. Такими же данными заручились, ставшие классическими, пропранолол [31], обладающий прямым антиишемическим и антииреодным эффектом, и атенолол [19], которые присутствуют в текущих рекомендательных документах в качестве одного из способов контроля ЧСС при ФП. При этом бетаксоллол, пиндолол, тимолол и лабетолол не располагают достаточными данными в отношении влияния на течение и профилактику ФП.

Хорошую результативность в отношении купирования пароксизмов ФП у пациентов с АГ и ГЛЖ, ИБС, ОКС, ХАИ, в послеоперационном периоде и при тиреотоксикозе продемонстрировали внутривенные бета-адреноблокаторы – метопролола тартрат и эсмолол [3].

Однако, антиаритмические свойства бета-адреноблокаторы не всегда являются следствием их способности уменьшать ЧСС. Известно, что кроме влияния на частоту сокращений бета-адреноблокаторы обладают дополнительными антиаритмическими эффектами, которые не связаны с ЧСС и заключаются в уменьшении ремоделирования желудочков и уменьшении конечного диастолического давления в ЛЖ и в предсердиях (актуально для АГ, ГЛЖ, ИБС, ХСН, ГТ, кардиомиопатий и т.д.), подавлении гипертонуса симпатической нервной системы (актуально в отношении ХАИ, ГТ, послеоперационного периода, физических нагрузок); уменьшении предсердной ишемии и фиброза (актуально в отношении ИБС, перикардита, кардиомиопатии, ХСН и СД 2 типа) [30].

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Верапамил и дилтиазем являются основными представителями замедляющих пульс (недигидропиридиновых) антагонистов кальция (АК). За счёт отрицательного инотропного и хронотропного действия, а также ослабления атриовентрикулярной проводимости данные препараты уменьшают тонус симпатической нервной системы и снижают потребность миокарда в кислороде. Многочисленные клинические исследования этих препаратов посвящены ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Однако несмотря на обширный опыт антиаритмического применения БКК в клинической практике, в доказательной кардиологии существуют лишь единичные свидетельства их успешного применения у пациентов с ФП, однако исследования в этой области продолжаются. Так, верапамил и дилтиазем, вводимые внутривенно оказались сопоставимы по эффективности и влиянию на систолическую функцию у пациентов с мерцательной аритмией и трепетанием предсердий [28].

В других работах доказано, что у пациентов с высокой вероятностью рецидива ФП после электрической кардиоверсии назначение верапамила уменьшает рецидив мерцательной аритмии и увеличивает продолжительность синусового ритма [5, 9, 11], не уступая по эффективности дигоксину – исследование VERDICT [29]. Кроме того, в исследовании VERARAF было показано, что добавление верапамила к амиодарону или пропафенону снижало риск рецидивов ФП после успешной кардиоверсии с 35 до 20% в течение ближайших 3 месяцев [10].

В отношении дилтиазема существуют исследования, свидетельствующие, что добавление его к дигоксину является более эффективным для контроля ЧСС при ФП, чем монотерапия дигоксином [18], а также, что дилтиазем в монотерапии более эффективен и безопасен, чем метопролола тартрат [14], в том числе на догоспитальном этапе и при парентеральном введении [25]. При этом дозировки БКК нередко необоснованно занижаются, что создаёт пациенту дополнительные трудности в части его прогноза и качества жизни [15].

Амиодарон

Данный антиаритмический препарат наиболее часто используется при лечении злокачественных форм желудочковых и наджелудочковых аритмий, которые сопровождаются тяжелой клинической

симптоматикой или угрожают жизни больного и рефрактерны к терапии обычными антиаритмическими препаратами. Эффективность и безопасность амиодарона при различных видах аритмии (в том числе, при ФП) детально изучались в большом количестве многоцентровых, плацебо-контролируемых исследований (ADEG, AF-CHF, AFFIRM, ARCH, ARREST, AVID, BASIS, CAMIAT, CASCADE, CASH, CHF STAT, CIDS, EMIAT, EPAMSA, GEMICA, GESICA, MADIT, MAVERIC, MUSTT, PAT, PIAF, PITAGORA, SCD-HeFT, SPPAF, SSSD и т.д.) [2].

Амиодарон, при всех своих минусах в виде побочных эффектов, является универсальным антиаритмическим («аритмолитическим») препаратом в реальной клинической практике и применяется у больных ФП со структурными изменениями миокарда (ХСН, ГЛЖ более 14 мм, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП)), как для восстановления синусового ритма при персистирующей форме ФП (альтернатива: пропafenон – при пароксизмальной форме ФП); так и для поддержания синусового ритма (альтернатива: соталол – при ИБС с АГ без выраженной ГЛЖ (более 14 мм), пропafenон – при АГ без выраженной ГЛЖ (менее 14 мм)); а также, в меньшей степени, – для контроля ЧСС при постоянной форме ФП (при неэффективности β -адреноблокаторов, антагонистов кальциевых каналов, дигоксина, радиочастотной абляции АВ-соединения, имплантации искусственного водителя ритма).

Заключение

Пациентам, не страдающим серьезными сопутствующими ФП заболеваниями, можно назначить практически любой антиаритмик, разрешенный к применению при данном виде нарушения ритма сердца, однако для коморбидного больного наиболее универсальными являются современные бета-адреноблокаторы (II класс), недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (IVA класс), а также амиодарон (III класс) и дигоксин. Безусловно, эти и другие особенности известны опытному кардиологу и аритмологу, но, к сожалению, не большинству терапевтов или врачей общей практики, а, между тем, именно к ним, впервые почувствовав перебои в работе сердца, обращаются пациенты с ФП, именно они принимают решение о начале одной из самых опасных видов терапии – антиаритмической, и именно у них под наблюдением находятся коморбидные больные с нарушениями сердечного ритма. Учитывая палитру патогенетических причин развития неклапанной формы ФП у коморбидных больных, тактика ведения этих пациентов должна быть направлена на обеспечение: а) круглосуточного контроля сердечного ритма или ЧСС; б) комплексной и непрерывной профилактики тромботических осложнений антикоагулянтами (вне зависимости от возраста, пола и прочих гендерных особенностей, а также от типа ФП); в) дополнительной рациональной (с прицелом на плейотропные антиаритмические способности препаратов) терапии сопутствующих заболеваний.

Литература (references)

1. Богданов А.Р., Дербенева С.А., Голубева А.А. Альдостерон – возможный предиктор сердечной недостаточности при ожирении? // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №51. – С. 18-25. [Bogdanov A.R., Derbeneva S.A., Golubeva A.A. Aldosterone – a possible predictor of heart failure in obesity? // Effective pharmacotherapy. – 2014. – №51. – P. 18-25. (in Russian)].
2. Шубик Ю.В. Амиодарон в международных рекомендациях по лечению аритмий // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т.8, №10. – С. 646-652. [Shubik Yu.V. Amiodarone in international recommendations for the treatment of arrhythmias // Russian Medical Journal – 2010. – V.8, N10. – P. 646-652. (in Russian)].
3. Abi Nasr I., Bouzamondo A., Hulot et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis // European Heart Journal. – 2007. – V.28. – P. 457-462.
4. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists // Endocrine Practice. – 2011. – V.17. – P. 456-520.
5. Bertaglia E., D'Este D., Zanocco A. et al. Effects of pretreatment with verapamil on early recurrences after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: a randomized study // British Heart Journal. – 2001. – V.85. – P. 578-580.
6. BEST Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure (BEST) // The New England Journal of Medicine. – 2001. – V.344. – P. 1659-1667.
7. Buch P., Friberg J., Scharling H. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // European Respiratory Journal. – 2003. – V.21. – P. 1012-1016.

8. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet*. – 1999. – V.353. – P. 9-13.
9. Daoud E.G., Hummel J.D., Augostini R. Effect of verapamil on immediate recurrence of atrial fibrillation // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2000. – V.11. – P. 1231-1237.
10. De Simone A., De Pasquale M., De Matteis C. Verapamil Plus Antiarrhythmic Drugs Reduce Atrial Fibrillation Recurrences After an Electrical Cardioversion (VEPARAF study) // *European Heart Journal*. – 2003. – V.24. – P. 1425-1429.
11. De Simone A., Turco P., De Matteis C. Effect of verapamil on secondary cardioversion in patients with early atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion // *American Journal of Cardiology*. – 2002. – V.90. – P. 185-187.
12. Fingleton B. Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2017. – V.17. – P. 183-192.
13. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. on behalf of SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *European Heart Journal*. – 2005. – V.26. – P. 215-225.
14. Fromm C., Suau S., Cohen V. et al. Diltiazem vs. Metoprolol in the Management of Atrial Fibrillation or Flutter with Rapid Ventricular Rate in the Emergency Department // *Journal of Emergency Medicine*. – 2015. – V.49, N2. – P. 175-182.
15. Gasbarro N.M., DiDomenico R.J. Frequency of «on-label» use of intravenous diltiazem for rate control in patients with acute-onset atrial fibrillation or atrial flutter // *American Journal of Health-System Pharmacy*. – 2019. – V.76, N4. – P. 214-220.
16. Hanrahan J.P., Grogan D.R., Baumgartner R.A. et al. Effect of β -blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study // *British Medical Journal*. – 2011. – V.342. – P. 25-49.
17. Hecker J., Marten S., Keller L. et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – V.115. – P. 939-949.
18. Koh K.K., Kwon K.S., Park H.B. et al. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation // *American Journal of Cardiology*. – 1995. – V.75. – P. 88-90.
19. Lewis R.V., McMurray J., McDevitt D.G. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 1989. – V.13. – P. 1-6.
20. McMurray J., Køber L., Robertson M. et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – V.45. – P. 525-530.
21. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet*. – 1999. – V. 353. – P. 2001-2007.
22. Overvad T.F., Rasmussen L.H., Skjoth F. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation // *Heart*. – 2013. – V.99. – P. 1093-1099.
23. Packer M., Fowler M.B., DeMets D.L. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study // *Circulation*. – 2002. – V.106. – P. 2194-2199.
24. Quan S.F, Gersh B.J. et al. Report of a Workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute // *Circulation*. – 2004. – V.109. – P. 951-957.
25. Rodriguez A., Hunter C.L., Premuroso C. et al. Safety and efficacy of prehospital diltiazem for atrial fibrillation with rapid ventricular response // *Prehospital and Disaster Medicine*. – 2019. – V.34, N3. – P. 297-302.
26. Ruano M., Silvestre V., Castro R., García-Lescún M.C. et al. Morbid obesity, hypertensive disease and the renin-angiotensin-aldosterone axis // *Obesity Surgery*. – 2005. – V.15, N5. – P. 670-676.
27. Vamos M., Erath J.W., Hohnloser S.H. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature // *European Heart Journal*. – V.36. – P. 1831-1838.
28. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. A Comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – V.347. – P. 1834-1840.
29. Van Norde T., Van Gelder I.C., Tieleman R. VERDICT: the verapamil versus digoxin cardioversion trial: a randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2001. – V.12. – P. 766-769.
30. Waagstein F., Stromblad O., Andersson B. et al. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // *European Journal of Heart Failure*. – 2003. – V.5 – P. 679-691.

31. Wolk R., Kulakowski P., Karczmarewicz S., et al. The incidence of asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation in patients treated with propranolol or propafenone // International Journal of Cardiology. – 1996. – V.54, N3. – P. 207-211.

Информация об авторах

Скотников Антон Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава РФ; заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»; руководитель научно-исследовательского центра коморбидной патологии «Рациональная медицина». E-mail: skotnikov.as@mail.ru

Лазарева Вера Викторовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», младший научный сотрудник научно-исследовательского центра коморбидной патологии «Рациональная медицина». E-mail: eleny@mail.ru

Грибова Юлия Александровна – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ E-mail: yul.yuliaja@yandex.ru

Ильюшина Ирина Владимировна – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: irina89208685585@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.04.2024

Принята к печати 28.05.2024

УДК 616-008.9.092:612.392

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.29 EDN: PFTAMQ

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ЙОДОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

© Сайфиддинзода З.Х.

*Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. Рудаки, 139**Резюме*

Цель. Проанализировать современные научные сведения о патологическом влиянии дефицита микроэлементов на развитие детского организма, в том числе йода, в питании детей.

Методика. В обзор включены исследования зарубежных и отечественных ученых, касающиеся данной тематики.

Результаты. Установлено, что без тщательного контроля за содержанием микроэлементов в питании детей, особенно в условиях горных местностей, развивается целый ряд патологических состояний сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. На этом фоне отмечается рост частоты встречаемости ожирения у детей, в частности метаболического синдрома. Данная проблема все больше касается населения Республики Таджикистан. Большую роль в развитии ожирения у детей играют некоторые традиционные поведенческие факторы, в частности преобладание употребления углеводов и жиров над белками.

Заключение. В целом можно говорить о том, что клинико-диагностические особенности определения метаболического синдрома у детей с йододефицитными состояниями до настоящего времени остаются не до конца разработанными. Необходимо проведение дополнительным клинических исследований для совершенствования диагностического алгоритма у данной категории лиц. Всё это обуславливает актуальность новых исследований, направленных на решение указанных в работе проблем.

Ключевые слова: метаболический синдром, йододефицитные состояния, ожирение, зоб

CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN WITH IODINE DEFICIENCY CONDITIONS

Zainabbibi Kh. Sayfiddinzoda

*Avicenna Tajik State Medical University. 139, Rudaki Ave., 734025, Dushanbe, Tajikistan**Abstract*

Objective. To analyze modern scientific information about the pathological effect of microelement deficiency on the development of the child's body, including iodine, in children's nutrition.

Methods. The review includes studies by foreign and domestic scientists related to this topic.

Results. It has been established that without careful monitoring of the content of microelements in the diet of children, especially in mountainous areas, a number of pathological conditions of the cardiovascular and central nervous systems develop. Against this background, there is an increase in the incidence of obesity in children, in particular metabolic syndrome. This problem increasingly concerns the population of the Republic of Tajikistan. Some traditional behavioral factors play a major role in the development of obesity in children, in particular the predominance of consumption of carbohydrates and fats over proteins.

Conclusions. In general, we can say that the clinical and diagnostic features of determining metabolic syndrome in children with iodine deficiency conditions remain not fully developed to date. It is necessary to conduct additional clinical studies to improve the diagnostic algorithm for this category of individuals. All this determines the relevance of new research aimed at solving the problems mentioned in the work.

Keywords: metabolic syndrome, iodine deficiency conditions, obesity, goiter

Введение

Метаболический синдром характеризуется наличием по крайней мере трех из пяти следующих компонентов: резистентность к инсулину, ожирение, хроническая гипертензия, повышенный уровень триглицеридов в сыворотке крови и снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности. По оценкам, он поражает 1 из 3 человек во всем мире и затрагивает 46% хирургических пациентов [1]. Метаболический синдром и йододефицитные состояния относятся к модифицируемым (зависящим от питания и образа жизни в целом) патологическим состояниям, развитие которых связано с нерациональным питанием населения. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, под рациональным питанием подразумевается режим приёма пищи, при котором в организм поступают нутриенты, содержащие по 20% белков и жиров, а также 60% углеводов. Кроме описанных веществ, в организм, для нормального развития, должны поступать минеральные вещества, витамины и пищевые волокна. Если метаболический синдром развивается при нарушении соотношения в потреблении белков, углеводов и жиров, то йододефицитные состояния появляются ввиду недостаточного поступления этого микроэлемента в организм.

Целью обзора явилось освещение наиболее современных сведений о патологическом влиянии дефицита микроэлементов на развитие детского организма, в том числе йода, в питании детей.

Методика

В проведенном обзоре литературы проанализированы наиболее значимые данные источников по данной тематике, представленные в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary и т.д.

Избыточная масса тела и другие компоненты этого патологического явления являясь неотъемлемой частью метаболического синдрома, способны вызывать сердечно-сосудистые, эндокринные и даже неврологические заболевания [2]. Недостаточность йода в организме приводит к тахикардиям, недостаточной мозговой деятельности, патологии репродуктивной системы и другим патологическим состояниям [3]. Таким образом оба патологических состояния подтверждают постулат ВОЗ о том, что практически все хронические заболевания в человеческом организме так или иначе вызваны модифицируемыми патологиями.

В настоящее время доказано, что на фоне ожирения развивается резистентность к инсулину. Хотя многие авторы дают различные комбинации для включения в определение «метаболический синдром», избыточная масса и инсулино-резистентность присутствуют во всех классификациях [4]. Устойчивое повышение уровня доходов населения в Таджикистане привело к тому, что социально-бытовое состояние детей в республике стало значительно лучше, в сравнении с предыдущими годами [5]. Однако улучшение благосостояния привело к тому, что у детей и подростков появились проблемы, несвойственные несовершеннолетним до этого. Данные статистических исследований показывают, что за последние два года прирост среди граждан, страдающих ожирением в стране у женщин, составил 128%, а среди мужчин – все 150% [3]. При этом следует выделить омоложение патологии, а также значительное превалирование среди лиц с избыточной массой тела представителей женской половины и городских жителей.

Особенно уязвимыми в этом отношении являются лица детского и подросткового возраста. Между тем, несмотря на распространение нового патологического синдрома среди населения Республики Таджикистан, старая проблема с йододефицитом никуда не делась. Исследование специалистов ООН, с включением в процесс детей из школ Пенджикентского и Айнийского районов, показало необходимость регулирования пищевого рациона детей, с целью поддержания в организме достаточного уровня микроэлементов, в том числе и йода [6]. Авторы указывают, что без разработки и внедрения среди детей школ (в особенности высокогорных регионов) специальных рационов питания, нормальное развитие детей невозможно.

Большое значение является и то, что для некоторых регионов страны углеводная и жиросодержащая пища является традиционно превалирующей в рационе. Так, в Горно-Бадахшанской автономной области население региона в более половины случаев употребляло жиров, углеводов и соли от 11,7% до 50% норм, принятых ООН в качестве безопасных для здоровья показателей [7]. Между тем такое превалирование, согласно многочисленным исследованиям, несомненно ожирение ведёт к увеличению индекса массы тела и инсулино-резистентности в будущем [8]. Согласно данным ООН, частота встречаемости абдоминального ожирения у детей и подростков по всему миру на 2017 год увеличилась в 10 раз по сравнению с периодом за 40 лет до этого [3]. При этом число детей, страдающих от этого недуга в возрасте до 5

лет составляет более 40 миллионов, школьного возраста и подростков с ожирением в мире насчитывается более 340 миллионов человек. Если ранее основной алиментарной проблемой среди детей и подростков в мире было недоедание, то уже в 2022 г. число лиц данной возрастной группы с ожирением превысит общее число детей с дистрофией.

Учитывая все указанные факты, очевидной становится необходимость оптимизации и разработки новых методов клинико-диагностических мероприятий в отношении детей с подозрением на начинающийся метаболический синдром и развитие йододефицитных состояний. Безусловно, всё это должно помочь улучшить здоровье детей и подростков по всему миру, так как оба патологических состояния влияют практически на все органы и системы растущего организма [9].

Любопытные данные были получены в ходе оценки взаимосвязи между доношенностью детей, развитием метаболических нарушений и недостаточностью поступления различных микроэлементов с пищей [10]. Сравнивая 58 детей, родившихся раньше положенного срока с 65 рождёнными в срок, исследователи определили большую уязвимость лиц мужского пола в детском и подростковом возрасте. Как показывают данные исследования, мальчики чаще проявляли нарушения пищевого поведения. У преждевременных подростков в целом жировые отложения, а также повышение артериального давления отмечалось от 6 до 14 раз чаще, чем в группе детей, родившихся в положенные сроки. Недостаточность поступления микроэлементов с пищей (в том числе и йода) значительно усугубляла течение патологии, вызывая более тяжёлое течение основных клинических проявлений гипертензии, а также со стороны сердечно-сосудистой системы.

Дополнительно большинство современных исследований показывает, что существует определённая взаимосвязь между тяжестью течения сердечно-сосудистых заболеваний при метаболическом синдроме и инсулинорезистентностью. Несомненно, неутешительным является тот факт, что распространённость ожирения увеличивается также и среди детского населения. В большинстве регионов мира количество детей с избыточной массой тела удваивается каждые 3 десятилетия. Многими авторами среди детей, страдающих ожирением, также выделяется группа подростков, имеющих признаки метаболического синдрома.

Согласно исследованиям, данный патологический синдром является многосимптомным патологическим состоянием, включающим в себя разнообразные нарушения со стороны нейроэндокринной, сердечно-сосудистой систем, а также обмена веществ. Патологические изменения указанных систем значительно ухудшают состояние здоровья ребенка, что отражается в изменении критериев, его характеризующих.

Одними из важнейших критериев являются показатели физического развития, которые зачастую становятся важным и ранним индикатором имеющихся проблем. Исследование, проведённое Н.А. Царегородцевым выявило прямую зависимость между наличием метаболического синдрома в комбинации с йододефицитными состояниями, и антропометрическими данными детей [11]. При этом не только масса тела, но и рост пациентов имел статистически значимые отклонения при наличии метаболического синдрома. В целом, данные показывают, что сочетание йододефицитных состояний и метаболических отклонений чрезвычайно отрицательно сказываются на общем состоянии пациентов. Исследование показало, что при метаболическом синдроме у детей чаще определяется макросоматический тип физического развития. В то же время у таких лиц выявлена ассоциация соматотипа с индексом массы тела и площадью тела.

Любопытные результаты исследования получили китайские специалисты, решившие изучить взаимосвязь между потреблением йода и распространённостью метаболического синдрома с помощью социологического опроса. Всего в перекрестном исследовании принял участие 2691 взрослый гражданин Китая. С целью диагностики йододефицитных состояний использовалось определение концентрации йода в моче и корреляция полученных результатов в зависимости от норм для каждого из полов. Проводился забор образцов крови натощак с оценкой биохимических параметров, включая функцию щитовидной железы и наличия антител. Забор мочи для концентрации йода в ней также проводился утром. В результате была выявлена обратная связь между уровнем потребления йода и распространённостью метаболического синдрома у взрослых китайцев. По сравнению с лицами с адекватным йодным статусом, у лиц с высоким йодным статусом риск метаболического синдрома был значительно ниже. В группе с дефицитом йода наблюдался высокий риск развития метаболического синдрома, статистическая значимость которого, между тем, была незначительной. Данные исследования показали различия между эффективностью применения пищевых добавок с повышенным содержанием йода у мужчин и женщин. Если у мужчин, получавших добавки, риск развития метаболического синдрома значительно снижался, то у женщин такого явления не отмечалось [12].

Норвежскими учёными было выявлено положительное влияние потребления рыбы на снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на существовавшие десятилетиями догадки о том, что потребление рыбы может играть защитную роль в предотвращении развития метаболического синдрома, клинических подтверждений этому не было. В то же время, исследование, проводившееся среди детей прибрежных зон Норвегии и проживающих в глубине Скандинавского полуострова (и имевших плохой доступ к морепродуктам) показало значительно меньшую частоту метаболического синдрома у первой группы. Оказалось, что рыба содержит множество питательных веществ, которые могут способствовать пользе для здоровья. В этом обзоре рассматриваются текущие рекомендации по потреблению рыбы в качестве источника различных питательных веществ (белков, n-3 жирных кислот, витамина D, йода, селена и таурина) и их влияние на метаболический синдром и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы рекомендуют употреблять жирную рыбу из-за высокого содержания омега-3 жирных кислот, однако нежирная рыба, по их утверждению, также содержит питательные вещества, которые могут быть полезны для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Вегетарианская диета представляет собой модель питания, характеризующуюся исключением всех продуктов животного происхождения. Так как одним из основных факторов развития метаболического синдрома и абдоминального ожирения считается чрезмерное потребление жиров животного происхождения, существует предположение о том, что употребление растительных компонентов снижает риск метаболических нарушений [13, 14]. Кроме того, большинство таких диет не подразумевает исключение из рациона морепродуктов. Как было сказано выше, рыба является источником йода, что дополнительно повышает концентрацию данного элемента в крови. Однако такой подход к питанию, если он не сбалансирован, может вызвать дефицит белков, омега-3 жирных кислот, железа, витамина D и кальция, цинка, йода и, прежде всего, витамина B12. В этих случаях рекомендуются пероральные пищевые добавки, особенно обогащенные продукты, для восстановления дефицита питательных веществ. Растительная диета обычно снижает риск развития хронических неинфекционных дегенеративных заболеваний, таких как метаболический синдром, и, кроме того, требует меньше природных ресурсов для производства продуктов питания, чем всеядная диета. К сожалению, имеющиеся клинические данные не позволяют говорить с уверенностью о том, что использование растительных продуктов в качестве питания гарантирует сто процентную защиту от метаболических нарушений. По этой причине необходимо проводить долгосрочные клинические исследования, чтобы определить влияние веганской диеты на возникновение и прогрессирование хронических неинфекционных дегенеративных заболеваний, таких как метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания.

Что касается диагностики предсостояний, то тут используется целый ряд методов. Одним из основных из них является антропометрическое исследование [3, 15]. Основными показателями, которые рекомендуют измерять специалисты ВОЗ, являются окружность талии и бёдер, индекс массы тела, масса тела, рост. Причём в последнее время именно окружности бёдер уделяется всё большее внимание в диагностических мероприятиях, так как ряд исследований показал более высокую информативность этого показателя в сравнении с остальными методами измерения [10, 16]. Диагноз метаболический синдром можно установить на основе рекомендаций Международной ассоциации диабета [17, 18]. Согласно этим рекомендациям, существует пять основных признаков, на которые следует обращать внимание при диагностике метаболического синдрома: 1) Объём талии у мужчин ≥ 94 см, а у женщин ≥ 80 см; 2) Показатели артериального давления ≥ 130 мм рт. ст. и ≥ 85 мм рт.ст; 3) Показатели липопротеидов низкой плотности в крови на уровне в $>3,0$ ммоль/л; 4) Уровень тиреотропного гормона в $>1,7$ ммоль/л; 5) Уровень липопротеидов высокой плотности у мужчин в $<1,0$ ммоль/л, а у женщин в $<1,3$ ммоль/л.

При наличии хотя бы трёх из вышеперечисленных признаков, Ассоциация рекомендует ставить заключение о наличии метаболического синдрома.

В клиническом исследовании, проведённом с включением детей Пенджикентского и Айнийского районов Таджикистана, с целью выявления недостаточности микроэлементов в организме детей, использовали исследование содержания йода в волосах [6]. Данная методика является довольно эффективным, безболезненным и достоверным способом проведения обширных исследований в популяциях.

Уровень йода эффективно определяется посредством измерения в моче пациента. Существует целый ряд клинических исследований, которые определяют такой метод в качестве наиболее оптимального и точного [17-19]. При этом такое исследование может помочь определить не только уровень, но и причину йододефицитного состояния. Так, исследование, проведённое среди детей Центральной Америки, показало высокий уровень выведения с мочой натрия и йода у лиц, страдавших метаболическим синдромом [18, 20]. Таким образом учёные утверждают, что

метаболический синдром может усугублять йододефицитные состояния, путём стимуляции избыточного выведения микроэлемента с мочой, даже при достаточном поступлении с пищей.

Дополнительно узбекскими исследователями рекомендуется проводить лечебно-диагностические исследования на предмет недостатка дополнительных минералов [21]. Как показывают полученные в Узбекистане данные, даже при достаточном наличии йода в рационе человека, недостаток витаминов и минералов может способствовать недостаточному всасыванию элемента в кишечнике, что приводит к развитию йододефицитных состояний.

Большое количество исследований также рекомендует определять уровень инсулина в крови, причём не просто инсулина, а именно резистентной формы. Для этого предлагается использовать индекс инсулино-резистентности (индекс НОМА-IR) [22-24], рассчитывался с учетом концентрации иммунореактивного инсулина и глюкозы. Основу расчета составляет следующий метод: практически здоровый человек с нормальной массой тела в возрасте до 35 лет имеет значение инсулинорезистентности, равное 1, а функция β -клеток в 100%, следовательно, чем выше НОМА-IR, тем ниже чувствительность к инсулину. Значение НОМА-IR менее 2,77 считается нормальным. Индекс инсулинорезистентности рассчитывался по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = (\text{гликемия натощак}) \times (\text{ИРИ}) / 22,5).$$

Коэффициент атерогенности рассчитывался по А.Н.Климову (норма 0-3,5 ммоль/л):

$$\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ХС} - \text{ЛПВП}.$$

Такие расчёты позволяют определить основной критерий наличия метаболического синдрома. И если наличие ожирения не всегда является обязательным фактором наличия метаболического синдрома, то инсулинорезистентность является именно таким фактором [25-28].

Дополнительно многими авторами предлагается включать в диагностический алгоритм ультразвуковое исследование щитовидной железы [29-33]. Этот метод позволяет определить структуру органа, а также его общее состояние, под воздействием сопутствующей патологии.

Заключение

Таким образом, несмотря на все указанные данные, в целом можно говорить о том, что клинико-диагностические особенности определения метаболического синдрома у детей с йододефицитными состояниями до настоящего времени остаются не до конца разработанными. Поэтому необходимо проведение дополнительным клинических исследований для совершенствования диагностического алгоритма у данной категории лиц. Всё это обуславливает актуальность новых исследований, направленных на решение указанных в работе проблем.

Литература (references)

1. Norris P., Gow J., Arthur T., Conway A., Fleming F.J., Ralph N. Metabolic syndrome and surgical complications: a systematic review and meta-analysis of 13 million individuals // *International Journal of Surgery* (London, England). – 2024. – V.110, N1. – P. 541-553.
2. Муртазо А.С. Распространённость ожирения среди взрослого населения Таджикистана // *Вестник Авиценны*. – 2022. – Т.24, №1. – С. 19-28. [Murtazo A.S. *Vestnik Avitsenny. Bulletin of Avicenna*. – 2022. – V.24, N1. – P. 19-28. (in Russian)]
3. Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Симакова И.В., Петрухина Е.А. Значение микро-и макроэлементов в развитии метаболических нарушений у детей. Взгляд эндокринолога // *Практическая медицина*. – 2021. – Т.19, №5. – С. 21-26. [Bolotova N.V., Filina N.Yu., Simakova I.V., Petrukhina E.A. *Prakticheskaya meditsina. Practical medicine*. – 2021. – V.19, N5. – P. 21-26. (in Russian)]
4. Ларина Н.Г., Сеченева Л.В. Роль психосоциальных факторов у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и компонентами метаболического синдрома // *E-Scio*. – 2022. – Т.8, №71. – С. 52-60. [Larina N.G., Secheneva L.V. *E-Scio*. – 2022. – V.8, N71. – P. 52-60. (in Russian)]
5. Su Y., Zhang Y.L., Zhao M., Zhang H.Q., Zhang X., Guan Q.B., Xu J. Association between thyroid nodules, volume, and metabolic syndrome in an iodine-adequate area: a large community-based population study. *Metabolic syndrome and related disorders*. – 2019. – V.17, N4. – P. 217-222.
6. Киричук А.А., Рахманин Ю.А., Скальный А.А., Айсувакова О.П., Тиньков А.А., Грабеклис А.Р., Скальный А.В. Влияние обогащённых продуктов на содержание железа, йода и цинка в рационах

- учащихся школ Республики Таджикистан // Гигиена и санитария. – 2020. – Т.99, №9. – С. 975-979. [Kirichuk A.A., Rakhmanin Yu.A., Skalny A.A., Aisuvakova O.P., Tinkov A.A., Grabeklis A.R., Skalny A.V. *Gigiyna i sanitariya*. Hygiene and Sanitation. – 2020. – V.99, N9. – P. 975-979. (in Russian)]
7. Гулов М.К., Абдуллоев С.М., Гулбекова З.А., Махмудов Х.Р. Скрининг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди населения высокогорных регионов Таджикистана // Вестник Авиценны. – 2020. – Т.22, №2. – С. 209-221. [Gulov M.K., Abdulloev S.M., Gulbekova Z.A., Makhmudov H.R. *Vestnik Avitsenny*. Avicenna Bulletin. – 2020. – V.22, N2. – P. 209-221. (in Russian)] <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-2-209-221>
 8. Турсунов Р.А., Шарипов Ш.З., Бандаев И.С. Факторы риска развития сахарного диабета – как важный аспект хронических неинфекционных заболеваний. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №2. – С. 172-181. [Tursunov R.A., Sharipov Sh.Z. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N2. – P. 172-181. (in Russian)]
 9. Шулаев А.В., Шикалева А.А. К вопросу о выявлении клинико-социальных предикторов метаболического синдрома у детей (обзор литературы) // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2021. – Т.1, №69. – С. 14-24. [Shulaev A.V., Shikaleva A.A. *Obshchestvennoye zdorov'ye i zdravookhraneniye*. Public health and healthcare. – 2021. – V.1, N69. – P. 14-24. (in Russian)]
 10. Рафикова Ю.С., Подпорина М.А., Каприна Т.В., Михалев Е.В., Желев В.А., Лошкова Е.В. Реализация метаболических рисков у подростков, родившихся преждевременно, в зависимости от особенностей пищевого поведения // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т.19, №4. – С. 23-30. [Rafikova Y.S., Podporina M.A., Kaprina T.V., Mikhalev E.V., Zhelev V.A., Loshkova E.V. *Voprosy detskoy diyetologii*. Questions of pediatric dietology. – 2021. – V.19, N4. – P. 23-30. (in Russian)]
 11. Царегородцев Н.А. Оценка данных антропометрии у детей с метаболическим синдромом // Children's Medicine of the North-West. – 2021. – Т.9, №1. – С. 377-377. [Tsaregorodtsev N.A. *Children's Medicine of the North-West*. – 2021. – V.9, N1. – P. 377-377. (in Russian)]
 12. Zhao J., Su Y., Zhang J.A., Fang M., Liu X., Jia X., Li X. Inverse Association Between Iodine Status and Prevalence of Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Population-Based Study in a Chinese Moderate Iodine Intake Area // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2021. – N14. – P. 3691-3701.
 13. Алимova И.Л., Ячейкина Н.А., Плескачевская Т.А., Новикова О.Б. Особенности контроля бронхиальной астмы при коморбидности с простым ожирением у детей школьного возраста // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т.22, №3. – С. 52-58. [Alimova I.L., Yacheikina N.A., Pleskachevskaya T.A., Novikova O.B. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2023. – V. 22, N3. – P. 52-58. (in Russian)]
 14. Pan B., Zhang Q., Zhou H., Ma Z.F. Prevalence of components of metabolic syndrome among adults with the presence of autoimmune thyroid condition in an iodine-sufficient region // Biological Trace Element Research. – 2021. – V.199, N8. – P. 2837-2843.
 15. Алиева Д.З., Абдулкадырова С.О., Асельдерова А.Ш. О связи возраста и липидного профиля // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т.22, №3. – С. 42-46. [Alieva D.Z., Abdulkadyrova S.O., Aselderova A.Sh. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2023. – V.22, N3. – P. 42-46. (in Russian)]
 16. Villatoro-Santos C.R., Ramirez-Zea M., Villamor E. Urinary sodium, iodine, and volume in relation to metabolic syndrome in Mesoamerican children and their parents // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2022. – V.32, N7. – P. 1774-1783.
 17. Jin M., Zhang Z., Li Y. et al. U-shaped associations between urinary iodine concentration and the prevalence of metabolic disorders: a cross-sectional study // Thyroid. – 2020. – V.30, N7. – P. 1053-1065.
 18. Shen H., Xu J., Lu C., Han J., Zhou J., Ming T., Su X. Effects of the Sex Factor on Mouse Iodine Intake: Interactions between the Gut Microbiota Composition and Metabolic Syndromes // ACS omega. – 2021. – V.6, N43. – P. 28569-28578.
 19. Писарева М.В., Маскова Г.С., Михайлова Д.Д., Соколова Е.Ю. Высокие метаболические риски у подростков 12-17 лет с избыточной массой тела // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – Т.25, №1. – С. 38-43. [Pisareva M.V., Maskova G.S., Mikhailova D.D., Sokolova E.Yu. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Pul's»*. Medical and pharmaceutical journal “Pulse”. – 2023. – V.25, N1. – P. 38-43. (in Russian)]
 20. Hewage N., Wijesekara U., Perera R. Association between Insulin Resistance and Metabolic Syndrome with Thyroid Status in Normal and Overweight/Obese Population: A Review // Journal of Biosciences and Medicines. – 2022. – V.10, N4. – P. 236-253.
 21. Raposo L., Martins S., Ferreira D., Guimarães J.T., Santos A.C. Metabolic syndrome, thyroid function and autoimmunity-the PORMETS study // Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders). – 2019. – V.19, N1. – P. 75-83.

22. Li Z., Zhang L., Huang Y., Yang P., Xu W. A mechanism exploration of metabolic syndrome causing nodular thyroid disease // *International Journal of Endocrinology*. – 2019. – V.26, N2019. – P. 122-125.
23. Osman K. et al. Thyroid Dysfunction in Patients with Metabolic Syndrome in Sudan. *American Academic Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences*. – 2021. – V 84, N1. – P. 102-117.
24. Zhang C., Gao X., Han Y., Teng W., Shan Z. Correlation between thyroid nodules and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – V.12, N1. – P. 73-79.
25. Franceschi C., Garagnani P., Morsiani C., Conte M., Santoro A., Grignolio A., Salvioli S. Thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome and its relationship with components of metabolic syndrome // *International journal of Biomedical Research*. – 2018. – V.9, N7. – P. 259-262.
26. Djuraeva Z.A., Davranova A.D. Features of Thyroid Function in Patients with Metabolic Syndrome // *Advances in Clinical Medical Research*. – 2022. – V.3, N2. – P. 7-9.
27. Кирьянова В.В., Ворохобина Н.В., Махрамов З.Х., Турсунов Р.А. Биорезонансная терапия в активации резервных функций организма у больных гипотиреозом // *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. – 2018. – Т.8, №4. – С. 426-436. [Kiryanova V.V., Vorokhobina N.V., Makhramov Z.Kh., Tursunov R.A. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadjikistana*. Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan. – 2018. – V.8, N4. – P. 426-436. (in Russian)]
28. Ding X., Zhao Y., Zhu C.Y. et al. The association between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: an update meta-analysis of observational studies // *Endocrine Journal*. – 2021. – V.68, N9. – P. 1043-1056.
29. Guo W., Tan L., Chen W. et al. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules and thyroid volume in an adult population // *Endocrine*. – 2019. – V.65, N2. – P. 357-364.
30. Akter N., Latif Z.A. Patterns of Thyroid Function in Metabolic Syndrome Patients and Its Relationship with Components of Metabolic Syndrome // *International Journal of Diabetes and Endocrinology*. – 2021. – V.6, N2. – P. 80.
31. Banach W., Nitschke K., Krajewska N. et al. The association between excess body mass and disturbances in somatic mineral levels // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – V. 21, N 19. – P. 7306.

Информация об авторе

Сайфиддинзода Зайнаббиви Хусейндухт – ассистент кафедры эндокринологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. E-mail: zaaynab.ssssss@inbox.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.03.2024

Принята к печати 30.05.2024

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 615.077

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.30 EDN: QEQAWX

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ГЕЛЯ С ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТОМ© Тюнина Е.Д.¹, Лосенкова С.О.²¹ООО «Озон», Россия, 445351, Самарская область, Жигулёвск, ул. Песочная 11²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Изучение стабильности модельных составов трансдермального гидрогеля с холина альфосцератом методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении в естественных условиях в течение 12 месяцев в алюминиевых тубах с внутренним лаковым покрытием различных производителей, а также методом ускоренных испытаний при хранении в течение 9 месяцев.

Методика. Авторами разработаны составы трансдермального геля с ноотропом холина альфосцератом и проведено исследование их стабильности двумя методами. Для исследования стабильности методом долгосрочных испытаний гели двух составов закладывали в лабораторный холодильник в алюминиевых тубах на хранение при температуре 8-15°C и влажности 55-65%, а также в темное место при комнатной температуре 20-25°C и влажности 55-65%. Контроль показателей («Описание», «Подлинность», «Количественное содержание», «Единичная примесь», «Сумма примесей» и «водородный показатель рН») проводили через определенные промежутки времени: непосредственно после приготовления геля (до фасовки в тубы), а также через 3, 6, 9 и 12 месяцев их хранения. Для исследования стабильности методом ускоренных испытаний гели в алюминиевых тубах закладывали в термостат при температуре 38-42°C и влажности 70-80% на 9 месяцев (что соответствует 36 месяцам хранения в пересчете на естественное хранение согласно методике).

Результаты. При исследовании стабильности гелей по показателям «Описание», «Количественное определение», «Единичная примесь», «Сумма примесей», «рН» в течение всех периодов наблюдения фиксировали незначительные изменения качества гидрогеля №1 при исследовании методом долгосрочных испытаний в процессе его хранения при температуре от 20 до 25°C, а также от 8 до 15°C. По результатам ускоренных испытаний стабильности определили, что гель с холина альфосцератом состава №1 потенциально может иметь срок годности в тубе производства ООО «Линхардт-Алтай» 24 месяца. При исследовании геля состава №2 методом долгосрочных испытаний в течение 12 месяцев хранения определили, что он соответствовал нормируемым показателям при хранении в тубе №2 при температуре 8-15 °C.

Заключение. По результатам исследований результаты стабильности без значительных изменений качества лекарственного препарата показал трансдермальный гель с холина альфосцератом состава №1 (состав: холина альфосцерат, карбомер Ultrez10, метилгидроксibenзоат, 1М раствор натрия гидроксида, вода очищенная), который на протяжении всех периодов наблюдения хранился при различных температурных режимах в тубе производства ООО «Линхардт-Алтай» в естественных условиях в течение 12 месяцев. Перспективным является продолжение исследования стабильности гелей методом долгосрочных испытаний в течение 24 месяцев.

Ключевые слова: гидрогель, холина альфосцерат, долгосрочные испытания стабильности, ускоренные испытания

STABILITY STUDY OF TRANSDERMAL GEL WITH CHOLINE ALFOSCERATE

Tyunina E.D.¹, Losenkova S.O.²¹Ozon LLC, 11, Pesochnaya St., Russia, 445351, Samara region, Zhigulevsk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia

Abstract

Objective. Study of the stability of model formulations of transdermal hydrogel with choline alfoscerate by long-term stability tests during storage under natural conditions for 12 months in aluminum tubes with internal lacquer coating from various manufacturers, as well as by the met.

Methods. The authors developed the formulations of transdermal gel with choline nootropic alfoscerate and studied their stability by two methods. To study stability by long-term testing, gels of the two compositions were stored in a laboratory refrigerator in aluminum tubes at a temperature of 8-15°C and humidity of 55-65%, as well as in a dark place at room temperature of 20-25°C and humidity of 55-65%. Monitoring of indicators ("Description, Authenticity, Quantity, Single Impurity, Sum of Impurities, and Hydrogen pH") was carried out at certain intervals: immediately after the preparation of the gel (before packaging in tubes), as well as after 3, 6, 9 and 12 months of their storage. To study stability by the method of accelerated tests, gels in aluminum tubes were put into a thermostat at a temperature of 38-42°C and humidity of 70-80% for 9 months (which corresponds to 36 months of storage in terms of natural storage according to the method [1]).

Results. When studying the stability of gels by the indicators "Description", "Quantitative determination", "Single impurity", "Sum of impurities", "pH", during all observation periods, insignificant changes in the quality of hydrogel No. 1 were recorded during the study by long-term tests during its storage at a temperature of 20 to 25°C, as well as from 8 to 15°C. Based on the results of accelerated stability tests, it was determined that the gel with choline alfoscerate of composition N1 could potentially have a shelf life of 24 months in a tube produced by Linhardt-Altai LLC. During the study of gel composition No. 2 by the method of long-term tests during 12 months of storage, it was determined that it complied with the standardized indicators when stored in tube No. 2 at a temperature of 8-15°C.

Conclusion. According to the results of the studies, the stability results without significant changes in the quality of the drug were shown by a transdermal gel with choline alfoscerate of composition No. 1 (composition: choline alfoscerate, Ultrez10 carbomer, methyl hydroxybenzoate, 1M sodium hydroxide solution, purified water), which was stored at various temperatures in a tube manufactured by Linhardt-Altai LLC in natural conditions for 12 months during all periods of observation. It is promising to continue the study of the stability of gels by means of long-term tests for 24 months.

Keywords: hydrogel, choline alfoscerate, long-term stability tests, accelerated tests

Введение

Исследование стабильности лекарственных препаратов (ЛП) на стадии разработки является неотъемлемой частью создания новых ЛП. Для изучения стабильности ЛС используют долгосрочные, ускоренные, промежуточные испытания стабильности, а также стрессовые испытания, включая испытания на фотостабильность (ОФС «Стабильность и сроки годности ЛС»). При исследовании стабильности ЛП одновременно с изучением стабильности действующего и вспомогательных веществ оценивают их совместимость [11, 14]. Согласно ОФС «Аспекты исследования стабильности лекарственных средств», а также ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» Государственной фармакопеи XV издания, стабильность – способность лекарственного средства (ЛС) сохранять химические, физические, микробиологические, биофармацевтические и фармакологические свойства в определённых границах в течение установленного срока годности. В зависимости от сохраняемых свойств определены условия, которые характеризуют тот или иной вид стабильности ЛС [9].

Химическая стабильность – сохраняются химическая целостность и количественное содержание/активность каждого действующего вещества в пределах допустимых значений. Физическая стабильность – сохраняются исходные физические свойства ЛС, включая внешний вид, вкус, однородность, растворимость, суспендируемость. Микробиологическая стабильность – сохраняются стерильность или микробиологическая чистота ЛС в соответствии с установленными требованиями; эффективность присутствующих антимикробных консервантов сохраняется в пределах допустимых значений. Терапевтическая стабильность – терапевтический эффект ЛП не меняется. Токсикологическая стабильность – не происходит заметного повышения токсичности ЛП. Для сохранения надлежащего качества, эффективности и безопасности ЛС в течение установленного срока годности необходимо учитывать факторы, влияющие на его стабильность. Один и тот же фактор может привести к потере как одного, так и нескольких видов стабильности. Требования к изучению стабильности и установлению сроков годности лекарственных средств промышленного производства регламентированы в вышеуказанных ОФС ГФ РФ XV издания [9].

Методика

Авторами разработаны два состава 4% трансдермального гидрогеля с холина альфосцератом: Состав №1: холина альфосцерат (ООО «Бион», Россия), гелеобразователь карбомер ULTREZ 10 («LUBRIZOL ADVANCED MATERIALS EUROPE BV», Бельгия), антимикробный консервант метилпарагидроксибензоат («UENO FINE CHEMICALS INDUSTRY, LTD», Япония), 1М раствор натрия гидроксида (АО «БСК», Россия) для активации гелеобразователя, вода очищенная.

Состав №2: холина альфосцерат (ООО «Бион», Россия), карбомер ULTREZ 10 («LUBRIZOL ADVANCED MATERIALS EUROPE BV», Бельгия), для активации гелеобразователя троломин (ООО «Синтез ОКА», Россия), антимикробный консервант бензолкония хлорид («UNILAB CHEMICALS & PHARMACEUTICALS PVT, LTD», Индия), вода очищенная [12].

После приготовления репрезентативные образцы полученных гелей отбирали для проведения физико-химического контроля по целевым показателям и затем дозировано (по 30 гр.) помещали в тубы с внутренним лаковым покрытием с помощью тубонаполнительной машины. Гели двух составов в алюминиевых тубах закладывали на естественное хранение в темное место при комнатной температуре 20-25°C и влажности 55-65%, а также в лабораторный холодильник при температуре 8-15°C и влажности 55-65%. Для исследования стабильности методом ускоренных испытаний алюминиевые тубы с гелями закладывали в термостат при температуре 38-42 °C (40°C) и влажности 70-80%. Продолжительность долгосрочного испытания в естественных условиях составила 12 месяцев с момента приготовления, а ускоренных испытаний стабильности – 9 месяцев (т. к. в вышеперечисленных условиях один месяц ускоренного «старения» соответствует четырем месяцам хранения в естественных условиях). Оба варианта геля хранились в тубах с внутренним лаковым покрытием двух разных производителей (туба 1 – производства ООО «Линхардт – Алтай» и туба 2 производства ООО «Тубный завод»). Результаты исследований стабильности позволяют дать оценку поведению новых составов ЛП, установить срок годности, определить оптимальные условия хранения и подходящую первичную упаковку для ЛП [3, 5, 9, 11, 15].

Изучение стабильности должно включать испытания таких характеристик ЛС, которые подвержены изменениям в процессе хранения и которые, вероятно, могут оказать влияние на качество, безопасность и/или эффективность ЛС. Поэтому контроль качества гелевых составов проводили по показателям «Описание», «Количественное определение», «Единичная примесь», «Сумма примесей», «рН» по следующим временным точкам контроля: сразу же после приготовления геля (до фасовки в тубы), через 3, 6, 9 и 12 месяцев хранения гидрогелей. Значение рН геля измеряли при помощи рН-метра АНИОН 4100 [1, 4].

Нормы качества для геля формировали в соответствии с ОСТом 91 500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения».

По показателю «Описание» контролировали органолептические свойства: цвет, запах, внешний вид (однородность), агрегатное состояние. На протяжении всего периода исследования гель по показателю «Описание» не должен изменяться.

По показателю «Подлинность» методом ВЭЖХ подтверждали наличие в составе гелей холина альфосцерата гидрата при одновременном определении его количественное содержание: время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученного при количественном определении холина альфосцерата, соответствует времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца холина альфосцерата гидрата [10]. По показателю «Количественное определение» исследование проводили методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор: для приготовления раствора 2,0 г гелевого образца помещали в мерную колбу вместимостью 20,0 мл, прибавляли 12,0 мл воды, встряхивали на орбитальном шейкере со скоростью 350 об/мин в течение 20 мин., обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, при необходимости охлаждали до комнатной температуры, доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Раствор использовали свежеприготовленным.

Для приготовления раствора стандартного образца (СО) холина альфосцерата гидрата около 98 мг холина альфосцерата гидрата помещали в мерную колбу вместимостью 20,0 мл, растворяли в 12,0 мл воды, встряхивали на орбитальном шейкере со скоростью 350 об/мин в течение 20 мин., обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин., при необходимости охлаждали до комнатной температуры, доводили объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным.

Хроматографические условия: колонка хроматографическая из нержавеющей стали размером 250×4,6 мм, заполненная аминопропилсиликагелем, например, Kromasil 100-5-NH₂ (AkzoNobel), с размером частиц 5 мкм или аналогичная, удовлетворяющая требованиям проверки пригодности хроматографической системы. Температура колонки: 30°C. Температура детектора: 35°C. Детектор рефрактометрический. Подвижная фаза – вода для хроматографии. Скорость потока подвижной фазы: 0,5 мл/мин. Объем вводимой пробы: 10 мкл. Время уравнивания колонки не менее трех часов. Время удерживания пика холина альфосцерата около 10 мин.

По 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца (СО) холина альфосцерата гидрата (не менее трех вводов пробы) последовательно хроматографировали на жидкостном хроматографе с рефрактометрическим детектором.

Проверка пригодности хроматографической системы: хроматографическая система считается пригодной, если для хроматограмм раствора СО холина альфосцерата гидрата выполняются следующие условия: эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику холина альфосцерата, не менее 2000 теоретических тарелок; относительное стандартное отклонение площади пика холина альфосцерата не более 2,0%; фактор асимметрии пика холина альфосцерата не более 2,0.

Содержание С₈H₂₀NO₆P (холина альфосцерата) в 1 мл препарата в миллиграммах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S * a_0 * 20 * P * (100 - w) * 100}{S_0 * a * 20 * 100 * 100} = \frac{S * a_0 * P * (100 - w)}{S_0 * a * 100}$$

, где S – площадь пика холина альфосцерата на хроматограмме испытуемого раствора; S₀ – площадь пика холина альфосцерата на хроматограмме раствора СО холина альфосцерата гидрата; a – навеска препарата, в миллиграммах; a₀ – навеска СО холина альфосцерата гидрата, в миллиграммах; W – содержание воды в СО холина альфосцерата гидрата, в процентах; P – содержание основного вещества в СО холина альфосцерата гидрата, в пересчете на безводный холина альфосцерат, в процентах [13].

Определение примесей проводили методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением содержания холина альфосцерата гидрата. Условия хроматографирования, приготовление подвижной фазы, раствора СО холина альфосцерата гидрата и испытуемого раствора приведены выше. Приготовление растворов и хроматографический анализ проводили в условиях максимальной защиты от света.

Раствор сравнения: 5,0 мл раствора СО холина альфосцерата гидрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы: около 10 мг стандартного образца глюкозы помещали в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, растворяли в 10 мл раствора стандартного образца холина альфосцерата гидрата, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным [2, 6].

Раствор «плацебо»: около 480 мг смеси вспомогательных веществ, входящих в состав геля в соответствующих пропорциях, помещали в мерную колбу вместимостью 20,0 мл, прибавляли 12 мл воды, встряхивали на орбитальном шейкере со скоростью 350 об/мин в течение 20 мин, обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, при необходимости охлаждали до комнатной температуры, доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Хроматографировали подвижную фазу, раствор «плацебо», раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения (получая не менее трех хроматограмм) и испытуемый раствор. Время хроматографирования испытуемого раствора, раствора «плацебо» и подвижной фазы должно быть не менее двукратного времени удерживания пика холина альфосцерат.

Время удерживания пика холина альфосцерата около 10 мин. Относительное время удерживания пика глюкозы (относительно пика холина альфосцерата) составляет около 0,7. Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если:

1. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение между пиками холина альфосцерата и глюкозы не менее 3,0.
2. На хроматограмме раствора сравнения: относительное стандартное отклонение площади пика холина альфосцерат не более 2,0%; эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику холина альфосцерата, не менее 2000; фактор асимметрии пика холина альфосцерат не более 2,0.

Содержание единичной не идентифицированной примеси в препарате в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S * a_0 * P * (100 - w) * 100}{S_0 * a * 100 * 100}$$

, где S – площадь пика единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; S₀ – площадь пика холина альфосцерата на хроматограмме раствора сравнения; a – навеска препарата, в миллиграммах; a₀ – навеска СО холина альфосцерата гидрата, в миллиграммах; W – содержание воды в СО холина альфосцерата гидрата, в процентах; P – содержание основного вещества в СО холина альфосцерата гидрата, в пересчете на безводный холина альфосцерат, в процентах.

Определение значения водородного показателя (рН) проводили непосредственно в препарате потенциометрическим методом по методике, представленной в ОФС ГФ РФ «Ионометрия» [9].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно ОФС «Стабильность и сроки годности ЛС» для каждого конкретного испытания ЛС должны быть определены критерии приемлемости, представляющие собой числовые пределы, интервалы или другие критерии. Перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, которым должен соответствовать ЛП, регламентируют спецификации на выпуск и на срок годности ЛС [8]. Критерии приемлемости для трансдермального геля с холина альфосцератом следующие: содержание холина альфосцерата в составе ЛП – 3,6-4,4%, единичная примесь (%) – 1%, сумма примесей – 4%, значение водородного показателя рН – от 5,0 до 6,5 [НД «Холина альфосцерат раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250мг/мл»].

Результаты исследования стабильности методом долгосрочных испытаний при различных температурных режимах хранения в течение 12 месяцев в алюминиевых тубах с внутренним лаковым покрытием двух различных производителей, а также методом ускоренных испытаний гелевого состава №1 и гелевого состава №2 с холина альфосцератом (средние значения), представлены в таблицах №1 и №2.

Анализируя результаты исследования стабильности геля состава №1, представленные в таблице №1, по «Описанию» модельный состав представлял собой прозрачный, однородный гель. Однако, при исследовании стабильности методом ускоренных испытаний при температуре 40°C спустя 9 месяцев хранения (что в пересчете на естественное старение составляет 36 месяцев) гель в тубе №1 приобрел светло-желтый цвет, при этом по остальным контролируемым показателям («Количественное содержание», «водородный показатель рН», «Единичная примесь», «Сумма примесей») гель состава №1 был стабилен. Изменение окраски геля может свидетельствовать о протекающих процессах окисления. В большинстве случаев процесс окисления ЛС запускается, когда показатели рН превышают оптимальные, в присутствии многовалентных ионов тяжелых металлов (медь, железо и др.), а также под воздействием кислорода воздуха и ультрафиолетового излучения (ОФС «Аспекты стабильности ЛС»). Таким образом, оптимальной для хранения геля состава №1 является температура 8-15°C.

Холина альфосцерат гидрат представляет собой субстанцию-жидкость вязкой консистенции, прозрачную, бесцветную или слегка окрашенную. Субстанция очень легко или легко растворима в воде, легко растворима в спирте 96%. Значение рН 5,0-7,0. Родственных примесей – не более 4%. Хранить субстанцию необходимо в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C [7].

Таблица 1. Результаты исследования стабильности трансдермального геля с холина альфосцератом (состав №1)

Точки контроля (месяцы)	Метод испытаний стабильности	Туба	Описание	Количественное определение, %	Единичная примесь, %	Сумма примесей, %	Значение pH
Свежеприготовленный	-	-	Прозрачный гель	4,49±0,02±0,1	н/о	н/о	5,20±0,013
3	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	4,61±0,083	3,2±0,121	3,2±0,085	5,13±0,016
		2	Прозрачный гель	3,62±0,139	3,4±0,102	3,4±0,139	5,07±0,013
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	4,12±0,089	н/о	н/о	5,14±0,023
		2	Прозрачный гель	4,2±0,098	н/о	н/о	5,16±0,013
	Ускоренное испытание 40°C	1	Прозрачный гель	3,5±0,107	4,2±0,174	4,2±0,102	5,05±0,035
		2	Прозрачный гель	2,8±0,092	н/о	н/о	5,04±0,031
6	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	4,0±0,07	н/о	н/о	5,10±0,009
		2	Прозрачный гель	4,1±0,014	н/о	н/о	5,11±0,025
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	4,2±0,071	н/о	н/о	5,10±0,016
		2	Прозрачный гель	3,3±0,117	29,0±0,85	29,0±0,85	5,18±0,009
	Ускоренное испытание 40°C	1	Прозрачный гель	3,9±0,156	н/о	н/о	5,10±0,029
		2	Прозрачный гель	3,8±0,132	н/о	н/о	5,08±0,026
9	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	4,2±0,069	1,3±0,06	1,4±0,07	5,31±0,016
		2	Прозрачный гель	3,5±0,101	н/о	н/о	5,07±0,021
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	3,8±0,011	н/о	н/о	5,07±0,013
		2	Прозрачный гель	3,3±0,011	0,6±0,031	0,7±0,030	5,10±0,013
	Ускоренное испытание 40°C	1	Прозрачный гель светло-желтого цвета	4,0±0,124	н/о	н/о	5,13±0,027
		2	Прозрачный гель	3,2±0,158	н/о	н/о	5,06±0,023
12	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	3,8±0,112	1,2±0,051	2,6±0,108	5,27±0,013
		2	Прозрачный гель	3,7±0,083	1,5±0,072	3,2±0,107	5,02±0,017
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	4,3±0,093	1,1±0,043	1,1±0,047	5,10±0,016
		2	Прозрачный гель	4,3±0,093	1,0±0,051	1,3±0,063	5,10±0,014

Свежеприготовленный трансдермальный гель состава №2 также представлял собой по «Описанию» прозрачный, однородный гель, однако, по завершению исследования методом ускоренного испытания при 40°C в тубе №1 гель приобрел светло-желтую окраску, а в тубе №2 гель состава №2 изменил консистенцию и превратился в прозрачную жидкость светло-желтого цвета. По другим нормируемым показателям («Количественное определение», «водородный показатель pH», «Единичная примесь», «Сумма примесей») гель состава №2 был стабильным именно в тубе №2.

При исследовании геля состава №2 методом долгосрочных испытаний в течение 12 месяцев хранения определили, что он соответствовал нормируемым показателям при хранении в тубе №2 при температуре 8-15°C.

Таким образом, наиболее стабильным по нормируемым показателям явился состав трансдермального геля №1 с холина альфосцератом. Перспективным является проведение дополнительных исследований стабильности методом долгосрочных испытаний состава №1, а также состава №2 в течение 24 месяцев.

Таблица 2. Результаты исследования стабильности трансдермального геля с холина альфосцератом (состав №2)

Точки контроля (мес.)	Метод исследования	Туба	Описание	Количественное содержание, %	Единичная примесь, %	Сумма примесей, %	pH
0	-	-	Прозрачный гель	4,02±0,122	н/о	н/о	6,69±0,013
3	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	3,82±0,088	н/о	н/о	6,55±0,111
		2	Прозрачный гель	3,41±0,096	н/о	н/о	6,60±0,048
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	3,43±0,065	н/о	н/о	6,66±0,173
		2	Прозрачный гель	3,42±0,112	н/о	н/о	6,73±0,06
	Ускоренное испытание 40 °С	1	Прозрачный гель	2,94±0,146	11,2±0,176	11,2±0,176	6,53±0,044
		2	Прозрачный гель	4,53±0,113	н/о	н/о	6,52±0,09
6	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	4,10±0,126	60,0±0,52	60,0±0,52	6,40±0,05
		2	Прозрачный гель	3,91±0,137	58,4±0,372	58,4±0,372	6,35±0,083
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	3,43±0,075	н/о	н/о	6,70±0,063
		2	Прозрачный гель	3,55±0,099	16,0±0,502	16,0±0,502	6,72±0,072
	Ускоренное испытание 40 °С	1	Прозрачный гель	4,12±0,0912	61,0±0,802	61,0±0,802	6,49±0,084
		2	Прозрачный гель	4,23±0,082	61,5±0,30	61,5±0,300	6,43±0,113
9	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	3,91±0,121	4,7±0,064	4,7±0,064	6,48±0,072
		2	Прозрачный гель	3,84±0,113	2,8±0,102	8,2±0,102	6,45±0,063
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	2,82±0,057	5,7±0,117	5,7±0,117	6,60±0,063
		2	Прозрачный гель	3,16±0,092	5,5±0,109	5,5±0,109	6,56±0,113
	Ускоренное испытание 40 °С	1	Прозрачный гель светло-желтого цвета	3,22±0,111	7,3±0,204	7,3±0,204	6,46±0,107
		2	Прозрачная жидкость светло-желтого цвета	3,51±0,184	1,7±0,193	1,9±0,118	6,30±0,104
12	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	4,09±0,143	4,7±0,091	4,7±0,091	6,51±0,082
		2	Прозрачный гель	3,71±0,079	3,0±0,207	3,0±0,207	6,42±0,056
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	3,62±0,066	5,2±0,082	5,2±0,082	6,52±0,144
		2	Прозрачный гель	4,08±0,093	3,0±0,118	3,3±0,096	6,64±0,063

Заключение

Наилучшие результаты стабильности показал трансдермальный гель с холина альфосцератом состава №1 (состав: Холина альфосцерат, карбомер Ultrez10, метилгидроксibenзоат, 1М раствор натрия гидроксида, вода очищенная), который на протяжении всего эксперимента хранился при различных условиях в тубе №1 (производитель: ООО «Линхардт-Алтай») в естественных (реальных) условиях хранения в течение 12 месяцев. Показатели «Описание», «Количественное определение», «Единичная примесь», «Сумма примесей», «pH» для данного варианта геля ЛП в течение всего периода исследования показывали не значительные отклонения от первоначальных значений и приемлемых критериев качества. Оптимальные условия хранения ЛП при температуре от 20 до 25°C, а также от 8 до 15°C. По результатам ускоренных испытаний стабильности можно

предположить, что гель состава №1 может храниться в тубе производства ООО «Линхардт – Алтай» на протяжении, как минимум, 24 месяцев без значительных изменений нормируемых показателей качества геля. При этом ускоренные испытания стабильности являются дополнительными и совместно с методом долгосрочных испытаний применяются при установлении срока годности ЛП.

Литература (references)

1. Аюпова Р.Б., Сакипова З.Б., Бисендбаев Э.М. Исследование стабильности стоматологического геля с эфирным маслом из *Abies sibirica* // Вестник Алматинского технологического университета. – 2014. – №2. – С. 58-60. [Aujpova R.B., Sakipova Z.B., Bisendbaev E.M. *Vestnik Almatinskogo technologicheskogo universiteta*. Bulletin of Almaty Technological University. – 2014. – N2. – P. 58-60. (in Russian)]
2. Валидация аналитических методик для производителей лекарств / Под ред. В.В. Береговых. – Москва, 2008 – 132 с. [Validacija analiticheskih metodik dla proizvoditelej lekarstv / Pod red. V.V.Beregovich / Validation of analytical techniques for drug manufacturers / Ed V.V.Beregovykh. – Moscow, 2008. – P. 132. (in Russian)]
3. Волков М.Ю., Заболоцкая А.А. Применение метода ускоренного старения для установления сроков годности // Биотехнология. – 2011. – №1. – С. 7-10. [Volkov M.U., Zaboleckaya A.A. *Biotehnologija*. Biotechnology. – 2011. – N1. – P. 7-10. (in Russian)]
4. Воробьева В.М., Алхимова Е.В. Технология и нормы качества экспериментального стоматологического геля «Эстофит дента» // Фармацевтические науки. Фундаментальные исследования. – 2013. – №10. – С. 1307. [Vorob'eva V.M., Alchimova E.V. *Farmaceuticheskie nauki. Fundamentalnye issledovanija*. Pharmaceutical Sciences. Basic research. – 2013. – N10. – P. 1307. (in Russian)]
5. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания. – URL: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/pharmacopea_14 (in Russian)]
6. Лапик И.В., Анурова М.Н., Кречетов С.П. Разработка методик определения показателей качества офтальмологического геля эмоксипина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т.18, №5. – С. 121 – 124. [Lapik I.V., Anurova M.N., Krechetov S.P. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. Health and Education in the 21st Century. – 2016. – V.18, N5. – P. 121-124. (in Russian)]
7. Нормативная документация (ФСЦ) 000022/09-110109 «Холина альфосцерат гидрат – субстанция-жидкость». [Normativnaja dokumentacija FSP 000022/09-110109 Cholina alfoscerat hidrat – substancija zhidkost'. Regulatory Documentation (FSP) 000022/09-110109 "Choline alfoscerate hydrate – substance-liquid (in Russian)]
8. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» //Консультант Плюс. Законодательство. ВерсияПроф [Электронный ресурс] / АО «Консультант Плюс». – Москва, 2013. [OST 91500.05.001-00 Standarty kachestva lekarstvennyh sredstv. Osnovniye polozhenija. Quality standards of medicines. Basic Provisions. – 2013. (in Russian)]
9. Приказ МЗ РФ №377 от 20.07.2023 «Об утверждении Государственной фармакопеи Российской Федерации МЗ РФ XV издания». – URL:https://femb.ru/record/pharmacopea_15 [Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XV izdaniya. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. – URL: https://femb.ru/record/pharmacopea_15 (in Russian)]
10. Петров В.В., Пипкина Т.В., Романова Е.В., Новиков Е.А. Определение массовой концентрации и подлинности мелоксикама в препарате для инъекций методом высокоэффективной жидкостной хроматографии// актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии Материалы VI Международного съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов. Редколлегия: Н.И. Гавриченко (гл. ред.) [и др.]. Витебск. - 2022. - С. 135-138. [Petrov V.V., Pipkina T.V., Romanova E.V., Novikov E.A. *Determination of the mass concentration and authenticity of meloxicam in an injection preparation by high-performance liquid chromatography*// current problems and innovations in modern veterinary pharmacology and toxicology Materials of the VI International Congress of Veterinary Pharmacologists and Toxicologists. Editorial board: N.I. Gavrichenko (Chief editor) [and others]. Vitebsk,- 2022. - P. 135-138. (in Russian)]
11. Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Ковалева Е.Л., Саканян Е.И. и др. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт // Экспертиза лекарственных средств. – 2013. – №3. – С. 8-11. [Sakaeva I.V. Bunjatjan N.D. Kovaleva E.L. i. dr. *Expertiza k izucheniu lekarstvennyh sredstv*. Examination of medicines. – 2013. – N3. – P. 8-11. (in Russian)]

12. Тюнина Е.Д., Лосенкова С.О. Биофармацевтические исследования при разработке состава трансдермального геля с холина альфосцератом // Вестник СГМА. – 2023, Т.22. – №3. – С. 158-164. [Tuinina E.D., Losenkova S.O. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2023. – V.22., N.3. – P. 158-164. (in Russian)]
13. Уразгалиева А.А., Егорова С.Н., Филиппов Ю.В., Гармонов С.Ю. Разработка методики ВЭЖХ определения диклофенака натрия в лекарственной форме в виде геля и ее валидация // Вестник технологического университета. – 2023. – Т.26, №11 – С. 182-185. [Urazgalieva A.A.1, Egorova S.N.2, Filippov Yu.V.3, Garmonov S.Yu. *Development of a method for the determination of diclofenac sodium salt in gel dosage form by high-performance liquid chromatography and its validation*. Bulletin of the Technological University. – 2023. – T.26., N11 – P. 182-185. (in Russian)]
14. Хаджиева З.Д., Чумакова В.А., Губанова Л.Б. Изучение стабильности геля фексофенадина в процессе хранения // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2. – С. 51-60. [Chadzhieva Z.D., Chumakova V.A., Gubanova L.B. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. Modern Problems of Science and Education. – 2015. – N2. – P. 51-60. (in Russian)]
15. Q1A(R2) “Stability testing of new drugs substances and products” CPMP/ICH/2736/99.

Информация об авторах

Тюнина Елизавета Диментьевна – преподаватель кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный технолог по стерильным лекарственным средствам ООО «Озон». E-mail: ted.90@mail.ru

Лосенкова Светлана Олеговна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 615.322:574.2

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.31 EDN: QPXRWC

ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ НАКОПЛЕНИЯ ПРИРОДНЫХ И ТЕХНОГЕННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ СИНАНТРОПНОЙ ФЛОРОЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ НА ПРИМЕРЕ ТРАВЫ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО

© Дьякова Н.А.

*Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1**Резюме*

Цель. Изучить закономерности аккумуляции радиоизотопов природного и техногенного происхождения в растительных объектах на примере травы тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), заготовленного на территории Воронежской области.

Методика. Анализ образцов почв и травы тысячелистника обыкновенного проводили на гамма-бета-альфа-спектрометре-радиометре МКГБ-01 «РАДЭК» с определением удельной активности основных (долгоживущих) техногенных радионуклидов (стронция-90, цезия-137) и часто встречающихся природных радионуклидов (калия-40, тория-232, радия-226).

Результаты. Все изученные образцы растительного сырья, заготовленные в естественных и искусственных фитоценозах Воронежской области, соответствует существующим требованиям радиационной безопасности (первая группа). Корреляционный анализ удельной активности природных и техногенных радионуклидов в почве и траве тысячелистника обыкновенного 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 лекарственном растительном сырье. Для травы тысячелистника обыкновенного, произрастающей в Воронежской области, отмечено интенсивное аккумуляирование из верхних слоев почв цезия-137 и калия-40.

Заключение. Для коэффициентов накопления стронция-90, тория-232, калия-40, радия-226 в траве тысячелистника обыкновенного отмечены тенденции к снижению при увеличении их удельной активности в почве, что говорит о наличии физиологических механизмов регуляции их поступления в растение. Коэффициенты накопления цезия-137, напротив, несколько возрастали, что указывает на способность растительного сырья к аккумуляции данного радионуклида. Впервые выявленные в результате исследования закономерности и математические зависимости накопления техногенных и природных радионуклидов в траве тысячелистника обыкновенного позволяют прогнозировать особенности загрязнения растительного сырья радиоизотопами.

Ключевые слова: тысячелистник обыкновенный, Воронежская область, стронций-90, цезий-137, торий-232, калий-40, радий-226

STUDY OF PATTERNS OF ACCUMULATION OF NATURAL AND MAN-MADE RADIONUCLIDES BY SYNANTHROPIC FLORA OF VORONEZH REGION ON EXAMPLE OF COMMON YARROW GRASS

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 radioisotopes of natural and man-made origin in plant objects on the example of common yarrow grass (*Achillea millefolium* L.), harvested in the Voronezh region.

Methods. 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 studied samples of plant raw materials prepared in natural and artificial phytocenoses of the Voronezh region meet the existing radiation safety requirements (first group). Correlation analysis of the specific activity of natural and man-made radionuclides in the soil and grass of the common yarrow 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 medicinal plant raw materials increased. For common yarrow grass growing in the Voronezh region, intensive accumulation from the upper layers of cesium-137 and potassium-40 soils was noted.

Conclusion. For the accumulation coefficients strontium-90, thorium-232, potassium-40, radium-226 in the grass of the common yarrow, there are trends to decrease with an increase in their specific activity in the soil, which indicates the presence of physiological mechanisms for regulating their supply to the plant. The accumulation coefficients of cesium-137, on the contrary, increased somewhat, which indicates the ability of plant raw materials to accumulate this radionuclide. For the first time, the patterns and mathematical dependencies of the accumulation of technogenic and natural radionuclides in the grass of the common yarrow revealed as a result of the study make it possible to predict the peculiarities of contamination of plant raw materials with radioisotopes.

Keywords: *Achillea millefolium* L., Voronezh region, strontium-90, cesium-137, thorium-232, potassium-40, radium-226

Введение

Освоение минеральных ресурсов, интенсивные технологии в сельском хозяйстве, связанные с использованием пестицидов, последствия Чернобыльской трагедии - все эти факторы резко обострили проблему обеспечения медицинской и фармацевтической промышленности растительным сырьем в полном объеме и ассортименте. Мониторинговые исследования территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции, и сегодня не потеряли своей актуальности в связи с длительным периодом полураспада радионуклидов, попавших в атмосферные осадки в 1986 году и разнесенных на значительное удаление от места трагедии. Известно, что источником поступления в окружающую среду техногенных радионуклидов являются, как правило, атомные электростанции, хранилища радиоактивных отходов, а также предприятия по их переработке, так как, преимущественно все они являются продуктом распада урановых ядер. Природные радионуклиды присутствуют в том или ином количестве во всех объектах природы, не связаны с деятельностью человека и техногенными катастрофами и распределены на планете относительно равномерно [2, 3]. Загрязненное лекарственное растительное сырье (ЛРС) и препараты, полученные из него, являются одними из значимых источников поступления экотоксикантов, в частности, радионуклидов, в организм человека. Учитывать особенности аккумуляции в ЛРС радионуклидов необходимо, так как некоторые лекарственные растения способны проявлять способность к накоплению изотопов, как техногенного (например, стронций-90 (Sr-90), цезия-137 (Cs-137)), так и природного происхождения (например, калий-40 (K-40), радий-226 (Ra-226), торий-232 (Th-232)), которые активно мигрируют по цепочке «почва → ЛРС → лекарственный препарат → человек» [4, 5, 19].

Одним из районов радиоактивного загрязнения более, чем 30-летней давности, является Воронежская область – традиционный район земледелия и растениеводства. Радионуклиды активно переходят из почвы в растения и далее по трофическим цепям [6, 9]. В Центральном Черноземье сосредоточена большая часть заготовок ЛРС России. Почвы Центрального Черноземья преимущественно представлены черноземами, которые отличаются высоким содержанием гумуса, глины, ила и других органических веществ, что обуславливает большую ёмкость поглощения радионуклидов и их прочную сорбцию. Поэтому содержание радиоактивных элементов в черноземных почвах всегда относительно более высокое, чем, к примеру, в подзолистых, серых лесных и красноземных [20].

Радиационный контроль ЛРС основывается на требованиях ФЗ №3 от 09.01.1996 г. «О радиационной безопасности населения» и проводится в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0001 [1].

Тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium* L.) – синантропное многолетнее травянистое растение, сырье которого заготавливается в дикорастущих особей. На территории РФ встречается практически повсеместно, кроме Крайнего севера и степей Калмыкии. К почве неприхотлив, приживается как на плодородных землях, так и на бедных супесях и суглинках, переносит зной и

засуху. Для успешного роста и размножения предпочитает селиться на лужайках, пустырях, по обочинам лесных дорог и оврагам, а также по берегам водоёмов. В настоящее время используется в ландшафтном дизайне [7, 8, 14].

Повсеместное произрастание и высокая способность к накоплению различных элементов из почв делают тысячелистник обыкновенный 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 тысячелистника обыкновенного [7, 10, 12, 15, 16, 17, 18]. На примере лекарственного растительного сырья, заготовленного на территории Воронежской области показано, что трава тысячелистника обыкновенного 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 надземную часть. Данный факт свидетельствует, что для тысячелистника обыкновенного 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 данного вида изучены гораздо меньше. Исследования Егоровой И.Н. показали преимущественное накопление природных изотопов К-40 (81% общей радиоактивности травы и 76% – соцветий). Аккумуляция техногенных радионуклидов – Sr-90 и Cs-137 характеризуется абсолютными значениями от 0,46 Бк/кг до 1,02 Бк/кг и коэффициентами накопления 0,41-0,56 [11]. Исследования Колчанова Р.А. по сравнительному анализу накопления радионуклидов в растениях позволили выявить относительно низкую аккумулирующую способность Cs-137 у тысячелистника обыкновенного (от 11 до 85 Бк/кг) [13].

Цель исследования – изучение закономерностей аккумуляции радиоизотопов природного и техногенного происхождения в растительных объектах на примере траве тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), заготовленного на территории 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).

Траву тысячелистника обыкновенного заготавливали в соответствии с требованиями ФС.2.5.0101.18 «Тысячелистника обыкновенного трава», в конце июня - начале июля, в фазу начала цветения от дикорастущих растений, в сухую погоду, срезая их ножницами, секатором или ножом верхушки стеблей и ветвей длиной до 15 см. Сушили ЛРС естественным теневым способом при хорошей вентиляции [1]. Также с исследуемых территорий отбирали с помощью лопат пробы верхних слоев почв (0-10 см от поверхности) в соответствии с ГОСТ Р 58595-2019 «Почвы. Отбор проб». Анализ образцов проводили на спектрометре МКГБ-01 «РАДЭК» (НТЦ «РАДЭК», Россия). Определение удельной активности радионуклидов в почве осуществляли по МР 2.6.1/2.3.7.0216-20, в ЛРС – в соответствии с первым вариантом измерений ОФС.1.5.3.0001 [21]. Измеряли удельную активность основных техногенных (Sr-90, Cs-137) и природных (К-40, Ra-226, Th-232) радиоизотопов. Для оценки аккумулирующей активности природных и техногенных радиоизотопов надземной частью полыни горькой из почв рассчитывали коэффициенты накопления (КН):

$$КН = \frac{C_{ЛРС} \cdot 100}{C_{всп}}$$

, где $C_{ЛРС}$ – удельная активность радиоизотопов в траве тысячелистника обыкновенного, Бк/кг
 $C_{всп}$ – удельная активность радиоизотопов в почве, Бк/кг [8].

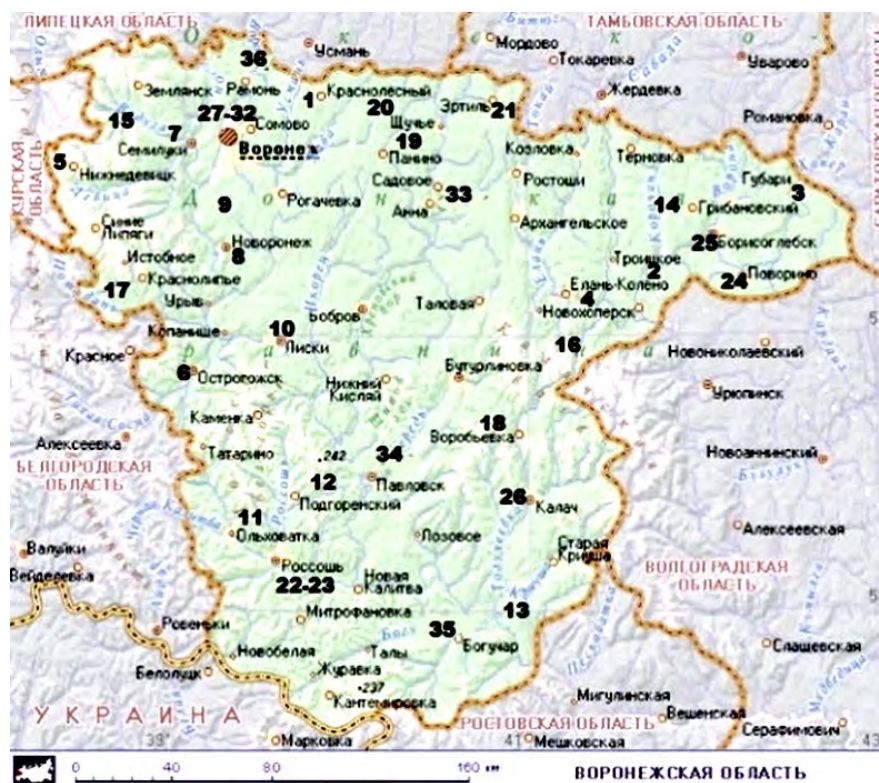


Рис. 1. Карта-схема отбора образцов почв и травы тысячелистника обыкновенного (цифровые обозначения расшифрованы выше)

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования позволили считать все проанализированное сырье тысячелистника обыкновенного соответствующим требованиям радиационной безопасности. Удельная активность природных и техногенных радиоизотопов в траве тысячелистника обыкновенного, заготовленной на территории Воронежской области, характеризуется невысокими числовыми значениями и равномерностью распределения по изучаемым районам заготовки ЛРС.

Накопление Sr-90 в траве тысячелистника обыкновенного характеризуется значениями удельной активности 2,8-5,3 Бк/кг при среднем значении 3,7 Бк/кг, что значительно меньше предельно допустимых требований, установленных ГФ XV в 200 Бк/кг. Аккумуляция Cs-137 в траве тысячелистника обыкновенного характеризуется более высокими абсолютными значениями – 18,4-78,6 Бк/кг, а среднее значение удельной активности для всех изучаемых образцов ЛРС составило 44,1 Бк/кг, что также гораздо меньше предельно допустимого значения 400 Бк/кг. Значения сумм показателей соответствия требованиям радиационной безопасности и погрешностей их определения для анализируемых образцов травы тысячелистника обыкновенного не превышали 1,0, варьируя от 0,07 до 0,21, что дает основание признать ЛРС, заготовленное на территории Воронежской области, соответствующими критерию радиационной безопасности (первая группа) [1, 8].

Аккумуляция в траве тысячелистника обыкновенного природных радионуклидов, содержание которых в настоящее время не нормируется, характеризуется невысокими числовыми значениями. Удельная активность Th-232 варьировала от 2,6 Бк/кг до 8,2 Бк/кг, в среднем составляя 4,9 Бк/кг. Удельная активность K-40 варьировала от 316 Бк/кг до 948 Бк/кг при среднем значении 525 Бк/кг. Аккумуляция Ra-226 травой тысячелистника обыкновенного характеризуют значения его удельной активности 2,7-7,7 Бк/кг, средняя удельная активность составила 5,2 Бк/кг [8, 20].

Корреляционный анализ удельной активности природных и техногенных радионуклидов в почве и траве тысячелистника обыкновенного (таблица 1) позволил выявить сильную взаимосвязь между определяемыми показателями для K-40, Sr-90, Cs-137, Ra-226, что подтверждает преимущественное транспонционное загрязнение ими растительное сырье. Слабая корреляционная связь, установленная по удельной активности Th-232 в почве и растении, вероятно, связана с

низкими числовыми значениями показателя в сырье, но также может свидетельствовать о загрязнении его аэрозольным путем.

Таблица 1. Коэффициенты корреляции между удельными активностями природных и техногенных радиоизотопов в почве и траве тысячелистника обыкновенного

ЛРС	Sr-90	Cs-137	Th-232	K-40	Ra-226
Трава тысячелистника обыкновенного	0,89	0,99	0,12	0,95	0,83

Данные, представленные на рис. 2-6 показывают, что при увеличении удельной активности всех определяемых радионуклидов в почве возрастала их удельная активность в траве тысячелистника обыкновенного. Для описания закономерностей перехода природных и техногенных радиоизотопов выведены математические зависимости.

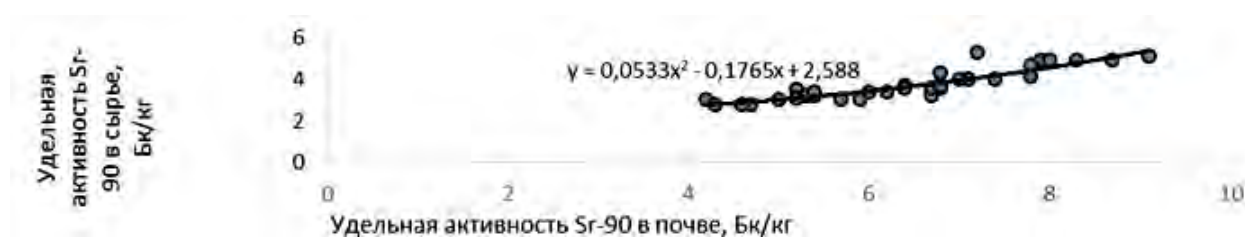


Рис. 2. Зависимость удельной активности Sr-90 в траве тысячелистника обыкновенного от его удельной активности в почве



Рис. 3. Зависимость удельной активности Cs-137 в траве тысячелистника обыкновенного от его удельной активности в почве

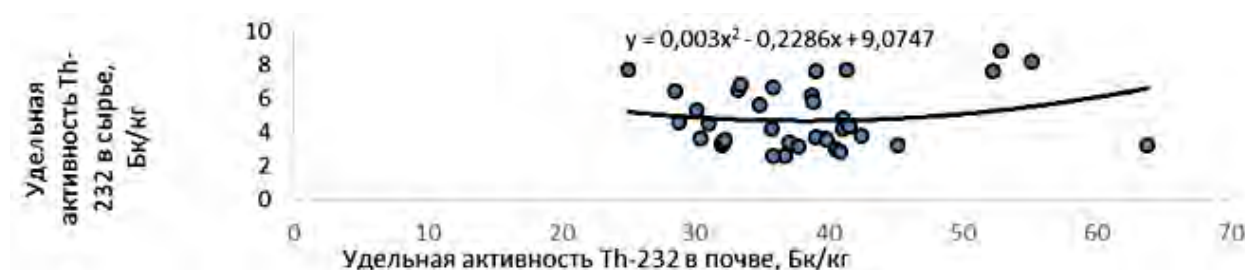


Рис. 4. Зависимость удельной активности Th-232 в траве тысячелистника обыкновенного от его удельной активности в почве

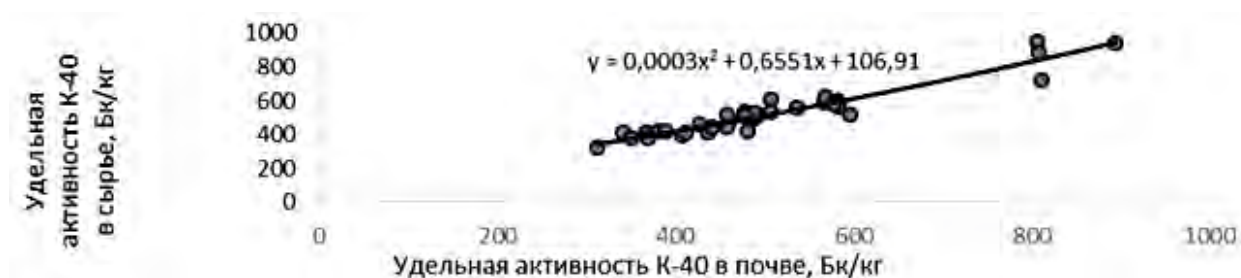


Рис. 5. Зависимость удельной активности К-40 в траве тысячелистника обыкновенного от его удельной активности в почве

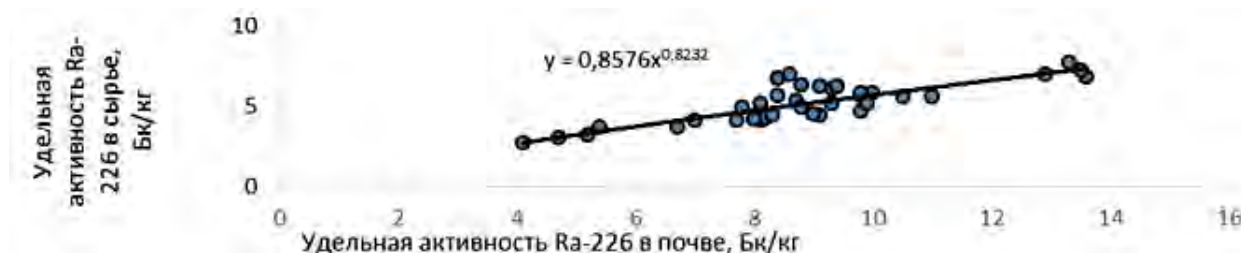


Рис. 6. Зависимость удельной активности Ra-226 в траве тысячелистника обыкновенного от его удельной активности в почве

Анализ полученных расчетных коэффициентов накопления радионуклидов показал, что трава тысячелистника обыкновенного наиболее интенсивно кумулирует из верхних слоев почв К-40 (коэффициенты накопления составили 0,86-1,12 при среднем значении 1,04) и Cs-137 (коэффициенты накопления – 0,86-1,15 при среднем значении 1,02). Sr-90 и Ra-226 умеренно аккумулируются в траве тысячелистника обыкновенного - средние коэффициент накопления обоих радионуклидов составили 0,59, варьируя в диапазонах 0,48-0,74 и 0,51-0,81 соответственно. В наименьшей степени в траве тысячелистника обыкновенного накапливается Th-232: коэффициенты его накопления составили в среднем 0,13, варьируя от 0,07 до 0,31 [8].

Для коэффициентов накопления К-40, Sr-90, Ra-226, Th-232 в траве тысячелистника обыкновенного (рис. 7-11) отмечены тенденции к снижению при увеличении их удельной активности в почве, что указывает на наличие физиологических механизмов регуляции их поступления в растение. Коэффициенты накопления Cs-137, напротив, несколько возрастают, что указывает на способность растительного сырья к аккумуляции данного радионуклида.



Рис. 7. Зависимость коэффициентов накопления Sr-90 в траве тысячелистника обыкновенного от его удельной активности в почве

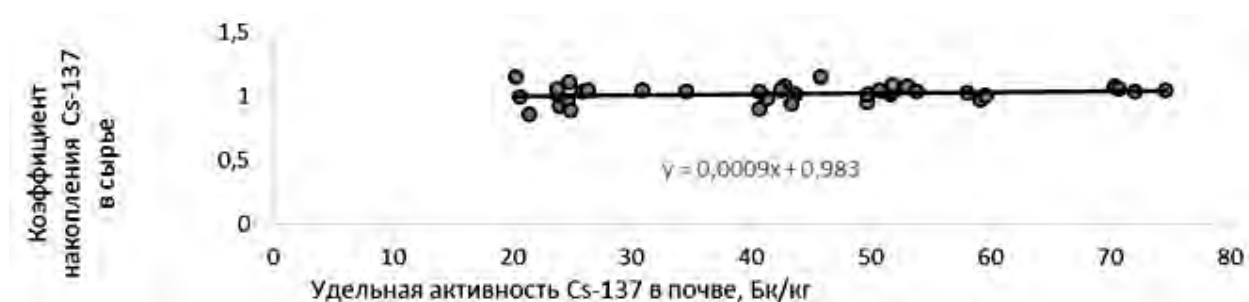


Рис. 8. Зависимость коэффициентов накопления Cs-137 в траве тысячелистника обыкновенного от его удельной активности в почве

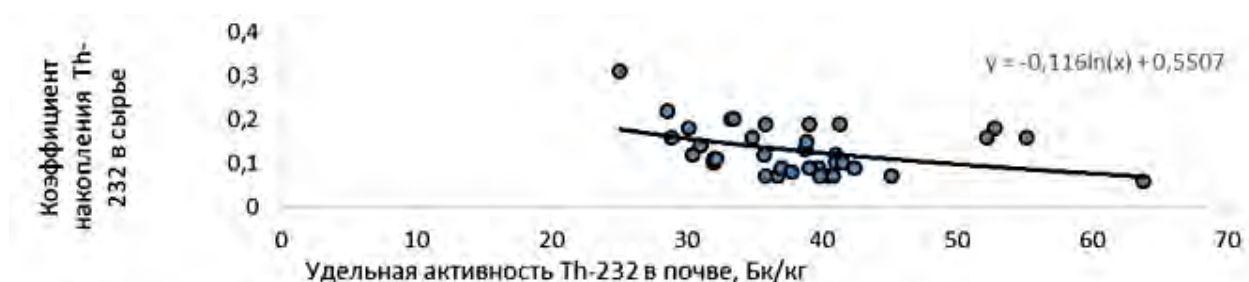


Рис. 9. Зависимость коэффициентов накопления Th-232 в траве тысячелистника обыкновенного от его удельной активности в почве

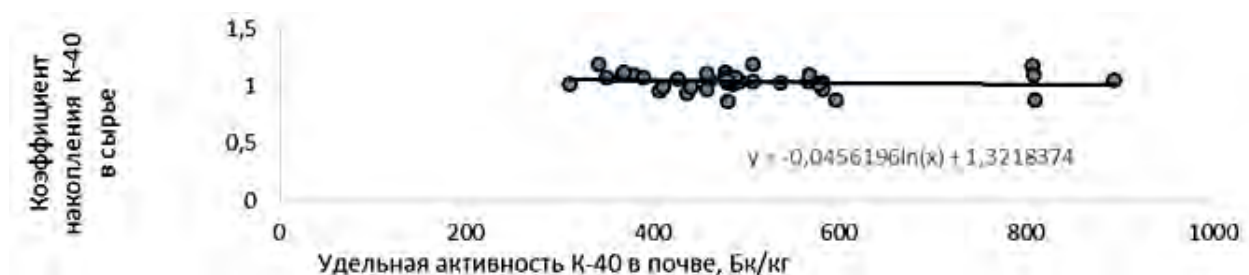


Рис. 10. Зависимость коэффициентов накопления K-40 в траве тысячелистника обыкновенного от его удельной активности в почве

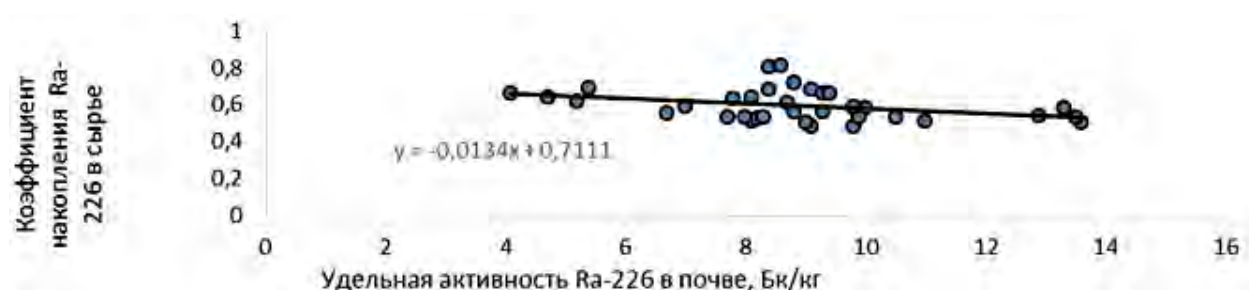


Рис. 11. Зависимость коэффициентов накопления Ra-226 в траве тысячелистника обыкновенного от его удельной активности в почве

Заключение

Изучено накопление природных и техногенных радионуклидов травой тысячелистника обыкновенного, заготовленной в естественных и искусственных фитоценозах Воронежской области. Все исследуемое растительное сырье соответствует существующим требованиям радиационной безопасности (первая группа). Корреляционный анализ удельной активности природных и техногенных радиоизотопов в почве и траве тысячелистника обыкновенного подтвердил преимущественное транспочвенное загрязнение ЛРС. При увеличении удельной активности К-40, Sr-90, Cs-137, Ra-226, Th-232, в почве возрастала их удельная активность в растительном сырье. Для травы тысячелистника обыкновенного, произрастающей в Воронежской области, отмечено интенсивное аккумулятивное из верхних слоев почв К-40 и Cs-137. Коэффициенты накопления К-40, Sr-90, Ra-226, Th-232 из почв в траве тысячелистника обыкновенного имели тенденцию к снижению по мере увеличения удельной активности радионуклидов в почве, а Cs-137 – напротив, возрастали, что свидетельствует о высоких фиторемедиационных способностях вида в отношении данных природных радиоизотопов. Впервые выявленные в результате исследования закономерности и математические зависимости накопления техногенных и природных радионуклидов в траве тысячелистника обыкновенного позволяют прогнозировать особенности загрязнения растительного сырья данными экотоксикантами.

Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XV. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15>. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XV. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XV. Moscow: FEMB, 2023. https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15 (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*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 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 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 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 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 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*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – N4. – P. 158-163. (in Russian)]
7. Дьякова Н.А. Особенности накопления тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье тысячелистника обыкновенного, собранного в урбо- и агробиоценозах Воронежской области // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2020. – №3. – С. 213-224. [D'yakova N.A. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Ecology and Life Safety. – 2020. – N3. – P. 213-224. (in Russian)]
8. Дьякова Н.А., Гапонов С.П., Сливкин А.И. Оценка радионуклидного загрязнения лекарственного растительного сырья в Центральном Черноземье на примере травы тысячелистника обыкновенного // Традиционная медицина. – 2019. – №4(59). – С. 48-52. [D'yakova N.A., Gaponov S.P., Slivkin A.I. *Tradicionnaya medicina*. Traditional medicine. – 2019. – N4(59). – P. 48-52. (in Russian)]
9. 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*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – T.19, N4. – P. 158-163. (in Russian)]

- Gaponov S.P. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – N4. – P. 152-157. (in Russian)]
10. Егорова И.Н. Содержание тяжелых металлов в тысячелистнике обыкновенном, произрастающем на территории Кемеровской области // Фундаментальные исследования. – 2009. – №7. – С. 80-81. [Egorova I.N. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basic research. – 2009. – N7. – P. 80-81. (in Russian)]
 11. Егорова И.Н., Неверова О.А. Оценка радионуклидного загрязнения лекарственного сырья *Achillea millefolium* L., в условиях породного отвала угольного разреза «Кедровский» // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 10(185). – С. 385-387. [Egorova I.N., Neverova O.A. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Orenburg State University. – 2015. – N10(185). – P. 385-387. (in Russian)]
 12. Злобина Ю.М. Содержание микроэлементов-биофилов и тяжелых металлов в лекарственном растении тысячелистнике обыкновенном *Achillea millefolium* L. // Альманах молодой науки. – 2013. – №3. – С. 33-34. [Zlobina YU.M. *Al'manah molodoj nauki*. Young Science Almanac. – 2013. – N3. – P. 33-34. (in Russian)]
 13. 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)]
 14. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 1179. [Kurkin V.A. *Farmakognoziya*. *Pharmakognoziya*. Samara: Ofort, 2004. – 1179 p. (in Russian)]
 15. Любимов В.Б., Анищенко Л.Н., Борздыко Е.В., Маркелова Н.В., Поцепай Ю.Г., Сквородникова Н.А., Азарченкова Е.А., Мокрогузова В.Н. Итоги разработки системы биоанализа на региональной основе в мониторинге сред обитания // Ежегодник НИИ фундаментальных и прикладных исследований. – 2011. – №1(2). – С. 49-60. [Lyubimov V.B., Anishchenko L.N., Borzdyko E.V., Markelova N.V., Pospelaj YU.G., Skovorodnikova N.A., Azarchenkova E.A., Mokroguzova V.N. *Ezhegodnik NII fundamental'nyh i prikladnyh issledovanij*. Yearbook of the Research Institute of Basic and Applied Research. – 2011. – N1(2). – P. 49-60. (in Russian)]
 16. Немерешина О.Н., Гусев Н.Ф., Трубникова В.В. Особенности элементного состава тысячелистника обыкновенного в условиях техногенного загрязнения // Животноводство и кормопроизводство. – 2019. – №4. – С. 69-78. [Nemereshina O.N., Gusev N.F., Trubnikova V.V. *ZHivotnovodstvo i kormoproizvodstvo*. Animal husbandry and feed production. – 2019. – N4. – P. 69-78. (in Russian)]
 17. Семенова В.В. Содержание тяжелых металлов в растениях тысячелистника обыкновенного в условиях антропогенного воздействия // Труды Института геологии Дагестанского научного центра РАН. – 2014. – №63. – С. 179-182. [Semenova V.V. *Trudy Instituta geologii Dagestanskogo nauchnogo centra RAN*. Proceedings of the Institute of Geology of the Dagestan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2014. – N63. – P. 179-182. (in Russian)]
 18. Сысо А.И., Сиromля Т.И., Мяделец М.А., Черевко А.С. Эколого-биогеохимическая оценка элементного и биохимического состава растительности антропогенно нарушенных экосистем (на примере *Achillea millefolium* L.) // Сибирский экологический журнал. – 2016. – №5. – С. 782-792. [Syso A.I., Siromlya T.I., Myadec M.A., SHerevko A.S. *Sibirskij ekologicheskij zhurnal*. Siberian Environmental Journal. – 2016. – N5. – P. 782-792. (in Russian)]
 19. 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)]
 20. Dyakova N., Gaponov S., Slivkin Al., Chupandina El. 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 30.05.2024

УДК 615.322:543.422.3

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.32 EDN: QXGYHO

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ФЕНИЛПРОПАНОИДОВ
В НАСТОЙКЕ СТЕВИИ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕРИИ****© Курдюков Е.Е.¹, Правдивцева О.Е.², Фриндак К.А.¹, Неклюдова В.А.¹, Плешакова Д.А.¹**¹Пензенский государственный университет, Россия 440026, Пенза, ул. Красная 40²Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89*Резюме***Цель.** Провести определение количественного содержания суммы фенолпропаноидов в настойке стевии.**Методика.** Объектами исследования служили образцы настоек из листьев стевии на спиртах различной концентрации – 40%, 70%, 96%. Количественное определение содержания суммы фенолпропаноидов оценивали методом прямой спектрофотометрии в пересчете на хлорогеновую кислоту. Образцы настоек на основе листьев стевии были получены методом модифицированной мацерации, перколяции мацерации и ремацерации. Полученные настойки представляют собой прозрачную или опалесцирующую жидкость коричнево-зеленого цвета, запах-специфический, вкус – сладковатый.**Результаты.** Проведено исследование содержания суммы фенолпропаноидов в настойке стевии. Методом прямой спектрофотометрии в настойке из листьев стевии подтверждено наличие фенолпропаноидов, определены аналитические максимумы исследуемых соединений – 290 и 330 нм. Определен оптимальный экстрагент – 70% спирт, выбран оптимальный способ получения настойки. Выявлено, что содержание фенолпропаноидов в настойках стевии варьирует в интервале от 1,71 до 2,95%.**Заключение.** Таким образом, проведены исследования по получению и стандартизации настойки стевии. В качестве метода количественного определения суммы фенолпропаноидов настойки стевии, нами предложен метод прямой спектрофотометрии с определением суммы фенолпропаноидов в пересчете на хлорогеновую кислоту, при аналитической длине волны 330 нм.**Ключевые слова:** *Stevia rebaudiana* Bertoni, *leaves stevia*, листья стевии, фенолпропаноиды, спектрофотометрия, хлорогеновая кислота, настойка**QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE AMOUNT OF PHENYLPROPANOIDS
IN THE STEVIA SETTING BY SPECTROPHOTOMETRY****Kurdyukov E.E.¹, Pravdivtseva O.E.², Frindak K.A.¹, Neklyudova V.A.¹, Pleshakova D.A.¹**¹Penza State University, 40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia²Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., 443099, Samara, Russia*Abstract***Objective.** To determine the quantitative content of the amount of phenylpropanoids in stevia tincture.**Methods.** The objects of the study were samples of tinctures from stevia leaves on alcohols of various concentrations – 40%, 70%, 96%. Quantitative determination of the amount of phenylpropanoids was evaluated by direct spectrophotometry in terms of chlorogenic acid. Samples of tinctures based on stevia leaves were obtained by modified maceration, percolation maceration and remaceration. The resulting tinctures are a transparent or opalescent brown-green liquid, the smell is specific, the taste is sweet**Results.** A study of the amount of phenylpropanoids in stevia tincture was conducted. The presence of phenylpropanoids was confirmed by direct spectrophotometry in a tincture of stevia leaves, the analytical maxima of the studied compounds were determined - 290 and 330 nm. The optimal extractant was determined – 70% alcohol, the optimal method for obtaining tincture was chosen. It was revealed that the content of phenylpropanoids in stevia tinctures varies in the range from 1.71 to 2.95%.

Conclusion. Thus, studies have been conducted on the production and standardization of stevia tincture. As a method for quantifying the amount of phenylpropanoids of stevia tincture, we have proposed a method of direct spectrophotometry with the determination of the amount of phenylpropanoids in terms of chlorogenic acid, at an analytical wavelength of 330 nm.

Keywords: *Stevia rebaudiana* Bertoni, leaves stevia, phenylpropanoids, spectrophotometry, chlorogenic acid, tincture

Введение

В настоящее время не угасает интерес к лекарственным растительным препаратам, которые могут использоваться в терапии различных заболеваний наряду с препаратами синтетического происхождения. Стевия Ребо (*Stevia rebaudiana* Bertoni, сем. Астровые – *Asteraceae*) является потенциальным лекарственным растением для получения фармацевтических субстанции. В настоящее время стевия является малоизученным растением, недостаточно изучен химический состав. Следовательно, актуальным представляется разработка лекарственных растительных препаратов на основе стевии листьев, в том числе такой лекарственной формы, как настойка [1, 2, 4, 11]. Стевия Ребо является источником получения биологически активных соединений, применяемых в составе комплексной терапии для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, сердечно-сосудистой системы, ротовой полости [1, 10].

В стевии листьях обнаружены дитерпеновые гликозиды: стевиозид, ребаудиозиды А, В, С, Д и Е, дулиобиозид, стеревины Е, F, G, H, стевииобиозид. Кроме комплекса дитерпеновых гликозидов в стевии листьях обнаружены биологически активные соединения других классов химических соединений (эфирные масла, флавоноиды, сапонины, органические кислоты, каротиноиды, фенолпропаноиды) [2, 3, 5, 6, 9]. Известно, что стевия обладает широким спектром фармакологической активности, включая гипогликемический, противовоспалительный, адаптогенный и антиоксидантный эффекты [1, 11].

Цель исследования – провести определение количественного содержания суммы фенолпропаноидов в настойке стевии.

Методика

Объектами исследования служили образцы настоек из листьев стевии на спиртах различной концентрации – 40%, 70%, 96%. Количественное определение содержания суммы фенолпропаноидов оценивали методом прямой спектрофотометрии в пересчете на хлорогеновую кислоту [5, 7, 8, 12]. Образцы настоек на основе листьев стевии были получены методом модифицированной мацерации, перколяции мацерации и ремацерации [8]. Полученные настойки представляют собой прозрачную или опалесцирующую жидкость коричнево-зеленого цвета, запах – специфический, вкус – сладковатый.

Результаты исследования и их обсуждение

Определение содержания суммы фенолпропаноидов в настойке в пересчете на хлорогеновую кислоту в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \times 50 \times 25}{497 \times 1 \times 1}$$

, где X – содержание фенолпропаноидов в 1 мл настойки, %; D – оптическая плотность исследуемого раствора; 497 – удельный показатель поглощения хлорогеновой кислоты при аналитической длине волны 330 нм.

Одним из наиболее распространенных методов определения фенолпропаноидов является прямая спектрофотометрия [7].

Количественное определение суммы фенилпропаноидов в настойке стевии спектрофотометрическим методом проводили в пересчете на хлорогеновую кислоту, исходя из спектров извлечения из настойки и хлорогеновой кислоты (рис.).

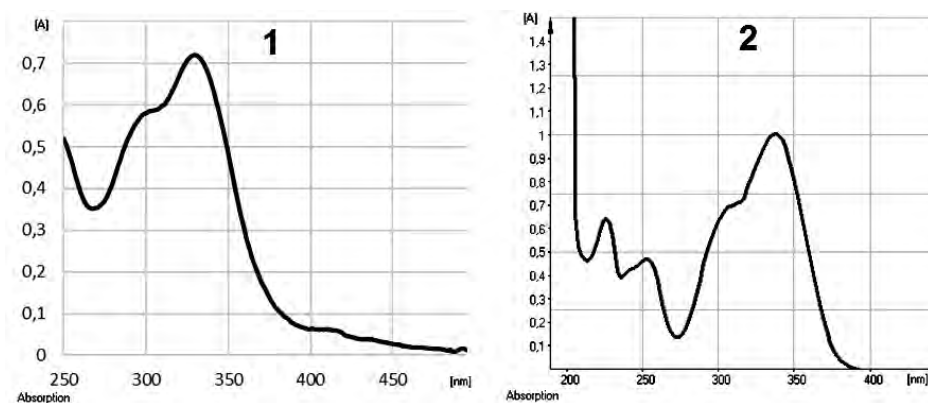


Рис. УФ-спектр настойки стевии (1) и хлорогеновой кислоты (2)

В ходе исследования были получены образцы настоек из листьев стевии методом ремацерации, мацерации, перколяции на 20%, 30%, 40%, 50%, 60% и 70% спирте этиловом. В качестве метода количественного анализа для определения содержания суммы фенилпропаноидов в настойках стевии нами предложен метод прямой спектрофотометрии в пересчете на хлорогеновую кислоту.

Определены максимумы собственного поглощения фенилпропаноидов настоек из листьев стевии – 290 нм (плечо) и 330 нм (максимум). Положение максимумов не меняется при использовании в качестве экстрагента этанола различной концентрации. Раствор СО хлорогеновой кислоты имеет максимум поглощения при 330 ± 2 нм и «плечо» при 290 ± 2 нм. Ввиду близкого расположения максимумов поглощения исследуемой настойки из сырья стевии и вещества-стандарта хлорогеновой кислоты, одним из целесообразных вариантов стандартизации является прямая спектрофотометрия.

С целью пересчета содержания веществ фенольной природы в настойке из листьев стевии на хлорогеновую кислоту нами был использован удельный показатель поглощения хлорогеновой кислоты при $\lambda = 330$ нм для прямой спектрофотометрии [6, 7, 8]. Значение $E_{1\%}^{1\text{см}} = 497$ было включено в формулу расчета, что позволило не использовать СО хлорогеновой кислоты в последующих определениях.

Для снятия спектров настоек в мерную колбу на 50 мл помещали 1 мл исследуемой настойки листьев стевии и доводили спиртом этиловым необходимой концентрации до метки (раствор А). Затем 1 мл раствора А помещали в мерную колбу на 25 мл и доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 70% (раствор В). Спектры снимали на фоне раствора сравнения – 70% спирте. Полученные УФ-спектры по своим спектральным характеристикам сопоставимы с таковыми растворов извлечений из листьев стевии.

Изучалось влияние экстрагента на процесс экстракции, методом перколяции (табл. 1). При этом спирт этиловый 70%-ной концентрации был выбран в качестве оптимального экстрагента.

Таблица 1. Зависимость выхода БАС настойки стевии от концентрации спирта, методом перколяции

№ п/п	Концентрация спирта, %	Содержание суммы фенилпропаноидов в пересчете на хлорогеновую кислоту, %
1	20	$1,31 \pm 0,09\%$
2	30	$1,25 \pm 0,07\%$
3	40	$1,57 \pm 0,07\%$
4	50	$1,66 \pm 0,08\%$
5	60	$1,89 \pm 0,07\%$
6	70	$1,92 \pm 0,07\%$

Изучалось влияние способа настаивания (табл. 2). При этом метод модифицированной мацерации выбран в качестве оптимального.

Таблица 2. Зависимость выхода БАС настойки стевии от концентрации спирта, методом перколяции

№ п/п	Концентрация спирта, %	Содержание суммы фенилпропаноидов в пересчете на хлорогеновую кислоту
1	Модифицированная мацерация	2,95±0,10%
2	Мацерация	1,80±0,06%
3	Перколяция	1,71±0,08%
4	Ремацерация	1,92±0,07%

Установлено, что содержание фенилпропаноидов в настойке стевии варьирует от 1,71 до 2,95%. Метрологические характеристики методики количественного определения суммы фенилпропаноидов в настойке стевии методом прямой спектрофотометрии указаны в табл. 3. Результаты статистической обработки полученных результатов свидетельствуют о том, что ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95% составляет не более ±3,5% при определении суммы фенилпропаноидов методом прямой спектрофотометрии в пересчете на хлорогеновую кислоту.

Таблица 3. Метрологические характеристики методики количественного определения суммы фенилпропаноидов в настойке стевии

ЛРС	N	F	\bar{X}	S^2	S	P, %	t (P, f)	$\Delta \bar{X}$	E, %
Модифицированная мацерация	5	4	2,95	0,00628	0,079246	95	2,776	±0,069	±3,33

Заключение

Проведены исследования по получению и стандартизации настойки стевии. В качестве метода количественного определения суммы фенилпропаноидов настойки стевии, нами предложен метод прямой спектрофотометрии с определением суммы фенилпропаноидов в пересчете на хлорогеновую кислоту, при аналитической длине волны 330 нм.

Выявлено, что содержание фенилпропаноидов в настойке стевии варьирует в интервале 1,71-2,95%. Наибольшее количество фенилпропаноидов содержится в настойке стевии полученной способом модифицированной мацерации (2,95%).

Литература (references)

- Горбатенко Л.Е., Дзюба О.О. Стевия – ценное пищевое и лекарственное растение // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования: материалы V Междунар. симпозиума. – М., 2003. – Т.3. – С. 317-319. [Gorbatenko L.E. Dzubina O.O. *Novye i netradicionnyye rastenija i perspektivy ih ispol'zovanija: materialy V Mezhdunar. simpoziuma*. New and non-traditional plants and prospects for their use: materials of the V International. Symposium. – 2003. V.3. – P. 317-319. (in Russian)]
- Пономарева Т.А., Горбунова А.А., Ульянычева К.А., Курдюков Е.Е., Таборова А.И. Изучение химического состава стевии листьев // Вестник Пензенского государственного университета. – 2019. – № 4(28). – С. 65-68. [Ponomareva T.A., Gorbunova A.A., Ul'janycheva K.A., Kurdjukov E.E., Taborova A.I. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of the Penza State University. – 2019. – N4(28). – P. 65-68. (in Russian)]
- Курдюков Е.Е., Кузнецова А.В., Семенова А.В., Моисеева И.Я. К вопросу стандартизации по содержанию флавоноидов листьев стевии как нового вида лекарственного растительного сырья // Химия растительного сырья. – 2019. – №1. – С. 217-224. [Kurdjukov E.E., Kuznecova A.V., Semenova E.F., Moiseeva I.Ja. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. Chemistry of plant raw materials. – 2019. – N1. – P. 217-224. (in Russian)]

4. Курдюков Е.Е., Семенова Е.Ф. Макро- и микроморфологические особенности листьев стевии Ребо *Stevia rebaudiana* Bertoni при интродукции в Среднем Поволжье а // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина и фармация. – 2017. – №26. – С. 137-145. [Kurdjukov E.E., Semenova E.F. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Medicina i farmacija*. Scientific Bulletin of Belgorod State University. Ser. Medicine and Pharmacy. – 2017. – N26. – P. 137-145. (in Russian)]
5. Курдюков Е.Е., Митишев А.В., Водопьянова О.А. и др. Методика количественного определения суммы фенилпропаноидов в сырье моринги // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №1. – С. 168-174. [Kurdyukov E.E., Mitishev A.V., Vodopyanova O.A., Antropova N.V., Sukhanova A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – V.20., N1. – P. 168-174. (in Russian)]
6. Курдюков Е.Е., Семенова Е.Ф., Водопьянова Е.Ф., пономарева Т.А. и др. Разработка числовых показателей качества для стандартизации листьев стевии (*Steviarebaudiana* Bertoni) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №4. – С. 194-201. [Kurdyukov E.E., Semenova E.F., Vodopyanova O.A., Ponomareva T.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – V.20., N4. – С. 194-201. (in Russian)]
7. Куркин В.А. Фенилпропаноиды лекарственных растений. Распространение, классификация, структурный анализ, биологическая активность // Химия природ. соединений. – 2003. – №2. – С. 87-110. [Kurkin V.A. *Himija prirod. soedinenij*. Chemistry of natures. Connections. – 2003. – N2. – P. 87-110. (in Russian)]
8. Куркин В.А., Авдеева Е.В. Проблемы стандартизации растительного сырья и препаратов, содержащих фенилпропаноиды // Фармация. – 2009. – Т.57. №1. – С. 51-54. [Kurkin V.A., Avdeeva E.V. *Farmacija*. Pharmacy. – 2009. – V.57, N1. – P.51-54. (in Russian)]
9. Подпоринова Г. К. Химический состав растительного сырья стевии / Г. К. Подпоринова, Н. Д. Верзилина, К. К. Полянский // Известия вузов. Пищевая технология. – 2005. – №4. – С. 74-75. [Podporinova G.K., Verzilina N.D., Poljanskij K.K. *Izvestija vuzov. Pishhevaja tehnologija*. News of universities. Food technology. – 2005. – N4. – P. 74-75. (in Russian)]
10. Семенова Е.Ф. Антимикробная активность извлечений из сырья стевии / Е.Ф. Семенова, Е.Е. Курдюков, А.И. Шпичка // Сб. ст. VI Междунар. науч. конф. «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» АПМНО-2017 (г. Пенза, 14-15 сентября 2017 г.) – Пенза: Изд-во ПГУ. – 2017. – С. 144-146. [Semenova E.F., Kurdjukov E.E., Shpichka A.I. *Sb. st. VI Mezhdunar. nauch. konf. «Aktual'nye problemy medicinskoj nauki i obrazovanija» APMNO-2017 (Penza, 14-15 sentjabrja 2017)*. Sat. art. VI International Scientific Conference "Actual problems of medical science and education" APMNO-2017. – Penza: Izd-vo PGU. - 2017. - P. 144-146. (in Russian)]
11. Семенова Н.А. Стевия – растение XXI века / Н. А. Семенова. – СПб. : ДИЛЯ, 2005. – 160 с. [N. A. Semenova. – SPb. : DILJa, 2005. – 160 p. (in Russian)]
12. Сливкин А.И. Физико-химические и биологические методы оценки качества лекарственных средств / А.И. Сливкин, В.Ф. Селеменов, Е. А. Суховерхова ; под ред. В.Г. Артюхова, А.И. Сливкина. – Воронеж : Изд-во Воронеж. гос. ун-та., 1999. – 368 с. [Slivkin A.I. Selemenov V.F., Suhoverhova E.A. *Fiziko-ximicheskie i biologicheskie metody` ocenki kachestva lekarstvenny`x sredstv*. Pod red. Artjuhova V.G., Slivkina A.I. Physico-chemical and biological methods for evaluating the quality of medicines. – Voronezh : Izd-vo Voronezh. gos. un-t., 1999. - 368 p. (in Russian)]

Информация об авторах

Курдюков Евгений Евгеньевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минздрава России. E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Правдивцева Ольга Евгеньевна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pravdivtheva@mail.ru

Фриндак Кристина Артуровна - студентка 3 курса специальности «Фармация» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: kristina_f_2002@mail.ru

Неклюдова Виктория Андреевна – студентка специальности «Фармация» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минздрава России. E-mail: viktorya.nekliudova@yandex.ru

Плешакова Дарья Александровна – студентка специальности «Фармация» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минздрава России. E-mail: naturedasha@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 615.322+582.736

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.33 EDN: RGFFRZ

**УСТАНОВЛЕНИЕ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ
ТРАВЫ АСТРАГАЛА ДАТСКОГО (ASTRAGALUS DANICUS RETZ.)**

© Позднякова Т.А.

*Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, Россия, 302026, Орел, ул. Комсомольская, 95**Резюме*

Цель. Установить морфолого-анатомические и микродиагностические признаки травы астрагала датского (*Astragalus danicus* Retz.) в соответствии с современными требованиями нормативной документации.

Методика. Объектом исследования служила трава астрагала датского, заготовленная в Курской области в 2023 году в период массового цветения растения. Макроскопический анализ проводили в соответствии со статьей ГФ XV «Травы». Микроскопический анализ проводили в соответствии с ОФС ГФ XV «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» из цельных листьев, кусочков пластинки листа с краем и жилкой, кусочков листа от основания и верхушки, кусочков черешка; чашечки и ее кусочков, венчика, кусочков цветочной стрелки и стебля. Для получения микрофотографий использовали лабораторный микроскоп «Биолам С-11». Микрофотографии выполняли с помощью цифровой фотокамеры Nikon D 3100. Фотографии отредактированы в программе PhotoScape v 3.5.

Результаты. Цельное сырье трава астрагала датского представляет собой недревесневшие облиственные стебли длиной около 15-20 см с цветками. Все части растения опушены беловатыми или черными волосками. Стебли ребристые, толщиной 3-4 мм, полые. Листья непарноперистосложные с длинными черешками, длиной 4-10 см, шириной до 3-5 см, с 13-16 парами листочков и треугольно-ланцетными или полуяйцевидными прилистниками. Цветки по 10-20 собраны в плотные головчатые кисти на длинном цветоносе (до 15-20 см). Цвет стеблей буровато-серый, листьев серовато-зеленый, цветков пурпурово-фиолетовый. Запах слабый, своеобразный. Вкус горьковато-вяжущий. Наиболее характерными микродиагностическими признаками астрагала датского является опушение стебля и листовой пластинки длинными толстостенными волосками с гладкой или бородавчатой кутикулой, состоящими из длинной терминальной и короткой базальной клеток с розеткой вокруг основания, а также опушение чашечки многочисленными одноклеточными волосками с бурым содержимым.

Заключение. Установлены макро- и микроскопические признаки травы астрагала датского, позволяющие проводить диагностику сырья «Астрагала датского трава».

Ключевые слова: астрагал датский, макро- и микроскопический анализ, диагностические признаки

**ESTABLISHMENT OF MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL FEATURES
OF THE HERB ASTRAGALUS DANICUS RETZ.**

Pozdnyakova T.A.

*Orel State University. I.S. Turgenev, 95 Komsomolskaya St, 302026, Orel, Russia**Abstract*

Objective. To establish morphological, anatomical and microdiagnostic characteristics of the herb *Astragalus danicus* Retz. in accordance with modern requirements of regulatory documentation.

Methods. The object of the study was the herb *Astragalus danicus*, harvested in the Kursk region in 2023 during the period of mass flowering of the plant. Macroscopic analysis was carried out in accordance with article GF XV «Herbs». Microscopic analysis was carried out in accordance with the General Pharmacopoeia Monograph of the State Pharmacopoeia XV «Technique for microscopic and microchemical examination of medicinal plant raw materials and medicinal herbal preparations» from whole leaves, pieces of leaf blade with edge and vein, pieces of leaf from the base and apex, pieces of

petiole; calyx and its pieces, corolla, pieces of flower arrow and stem. To obtain microphotographs, a laboratory microscope «Biolam S-11» was used. Microphotographs were taken using a Nikon D 3100 digital camera. Photos were edited in PhotoScape v 3.5.

Results. Whole raw material herb *Astragalus danicus* consists of non-lignified leafy stems about 15-20 cm long with flowers. All parts of the plant are covered with whitish or black hairs. The stems are ribbed, 3-4 mm thick, hollow. The leaves are imparipinnately compound with long petioles, 4-10 cm long, up to 3-5 cm wide, with 13-16 pairs of leaflets and triangular-lanceolate or semi-ovate stipules. Flowers of 10-20 are collected in dense capitate racemes on a long peduncle (up to 15-20 cm). The color of the stems is brownish-gray, the leaves are grayish-green, the flowers are purple-violet. The smell is weak and peculiar. The taste is bitter and astringent. The most characteristic microdiagnostic signs of *Astragalus danicus* are pubescence of the stem and leaf blade with long thick-walled hairs with a smooth or warty cuticle, consisting of long terminal and short basal cells with a rosette around the base, as well as pubescence of the calyx with numerous single-celled hairs with brown contents.

Conclusions. Macro- and microscopic signs of the herb *Astragalus danicus* have been established, allowing for the diagnosis of «*Astragalus danicus* herb» raw materials.

Keywords: *Astragalus danicus* Retz., macro- and microscopic analysis, diagnostic signs

Введение

В настоящее время фармацевтическая промышленность нашей страны находится в неоднозначном положении, впрочем, как и в целом медицина и фармация. С одной стороны, из-за многочисленных санкций российский фармацевтический рынок покинули многие компании – производители лекарственных препаратов, ряд торговых наименований исчез с аптечных полок, наблюдаются проблемы с производством отечественных препаратов из-за отсутствия необходимых субстанций и оборудования. Все это привело к значительному уменьшению аптечного ассортимента, что вызывает беспокойство потребителей и специалистов. С другой стороны, сложившаяся ситуация заставляет отечественных производителей активнее создавать новые лекарственные средства, искать альтернативу импортным препаратам, чтобы в перспективе занять лидирующее положение на фармацевтическом рынке и обеспечить лекарственную независимость России. Поскольку создаваемые лекарственные средства должны быть не только эффективными, но и безопасными, то целесообразно внедрять в медицинскую практику как можно больше средств на основе лекарственных растений. Поэтому одним из важных направлений современной фармацевтической науки является поиск новых источников природных биологически активных соединений с целью дальнейшего расширения производства фитопрепаратов различного спектра действия, так как они характеризуются эффективностью и малой токсичностью, что позволяет использовать их длительное время для профилактики и лечения многих заболеваний без риска возникновения побочных явлений. С этой точки зрения интерес для дальнейшего изучения представляют растения, широко применяемые в народной медицине и имеющие достаточную сырьевую базу или возможность их культивирования. На наш взгляд, перспективными источниками природных лекарственных препаратов являются растения рода Астрагал, проявляющие разностороннюю фармакологическую активность [10].

В частности, астрагал датский широко используется в народной медицине разных стран как противовоспалительное, мочегонное и антимикробное средство [9]. Экспериментально установлено наличие цитотоксической активности в отношении клеток Hela у хлороформной фракции извлечения из надземной части растения [11]. Разносторонняя фармакологическая активность астрагала датского обусловлена наличием в растении различных групп биологически активных соединений. Анализ литературных источников свидетельствует, что в траве астрагала датского содержатся циклитолы (инозит), тритерпеноиды, высшие жирные кислоты (линоленовая кислота) [5, 11], сапонины [4]. Также в растении присутствует целый комплекс фенольных соединений, представленных дубильными веществами, флавоноидами и кумаринами [1, 2]. Кроме того, растение содержит углеводный комплекс и витамины [3]. Астрагал датский достаточно широко распространен на территории России и при необходимости способен обеспечить достаточный объем заготовок [5, 7].

Цель работы – установить морфолого-анатомические и микродиагностические признаки травы астрагала датского (*Astragalus danicus* Retz.) в соответствии с современными требованиями нормативной документации.

Методика

Объектом исследования служила трава астрагала датского, заготовленная в Курской области в 2023 г. в период массового цветения растения. Макроскопический анализ проводили в соответствии со статьей ГФ XV «Травы». Подготовленную к анализу траву раскладывали на стеклянной пластинке, тщательно расправляя стебель, листья, цветки и рассматривали невооруженным глазом, с помощью лупы (10×) и стереомикроскопа (8×, 16×, 24× и др.) [6].

Микроскопический анализ травы астрагала датского проводили в соответствии с методами ГФ XV. Микропрепараты готовили в соответствии с ОФС «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» из цельных листьев, кусочков пластинки листа с краем и жилкой, кусочков листа от основания и верхушки, кусочков черешка; чашечки и ее кусочков, венчика, кусочков цветочной стрелки и стебля [6].

Для получения микрофотографий использовали лабораторный микроскоп «Биолам С-11». Микрофотографии выполняли с помощью цифровой фотокамеры Nikon D 3100. Фотографии отредактированы в программе PhotoScape v 3.5 [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Цельное сырье трава астрагала датского представляет собой недревесневшие облиственные стебли длиной около 15-20 см с цветками. Все части растения опушены беловатыми или черными волосками. Стебли ребристые, толщиной 3-4 мм, полые. Листья непарноперистосложные с длинными черешками, длиной 4-10 см, шириной до 3-5 см, с 13-16 парами листочков и треугольно-ланцетными или полуяйцевидными прилистниками. Прилистники почти до половины или выше сросшиеся между собой длиной 2-5 мм. Листочки продолговато-яйцевидные, продолговато-овальные или продолговатые, тупые или выемчатые, опушенные с обеих сторон, длиной 15-20 мм, шириной 3-4 мм, сидячие. Цветки по 10-20 собраны в плотные головчатые кисти на длинном цветоносе (до 15-20 см). Соцветия яйцевидные или продолговато-яйцевидные, 2-3 см. Прицветники продолговато-яйцевидные, туповатые, длиной 2-4 мм, опушенные черными или белыми волосками. Чашечка трубчато-колокольчатая, длиной 6-8 мм, с линейно-ланцетными зубцами, в 1,5-2 раза короче трубки, опушена прижатыми волосками. Венчик пурпурово-фиолетовый, мотыльковый, пятичленный, 15-18 мм. Флаг фиолетовый, с белым пятном у зева и продольными более темными полосками. Тычинок 10 (9 сросшихся у основания, 1 – свободная). Цвет стеблей буровато-серый, листьев серовато-зеленый, цветков пурпурово-фиолетовый. Запах слабый, своеобразный. Вкус горьковато-вяжущий.

Как показал микроскопический анализ, стебель астрагала датского на поперечном срезе слегка ребристый, но на разных уровнях ребра выражены неодинаково: стебель или с пятью ясно выступающими ребрами или шестигранный с тремя более выраженными и тремя менее выдающимися ребрами. Эпидермальные клетки стебля с утолщенной наружной стенкой. Степень вытянутости и толщина клеток эпидермиса стебля варьируют на ребрах и в межреберье: на ребрах клетки прямостенные, четырехугольные, вытянутые вдоль оси стебля. В межреберье – клетки более тонкостенные, изодиаметрические, со скошенными или прямыми боковыми стенками. Устьица окружены 3-4 эпидермальными клетками. По поверхности стебля встречаются пьедесталы волосков, а длинные толстостенные волоски с длинной терминальной и короткой базальной клетками расположены в основном на ребрах. В средней части стебель пучкового типа. На поперечном срезе нижней части стебля виден переходный тип строения. Под эпидермисом залегает колленхима: в ребрах – 2-3 слоя, в межреберьях – 1 слой. Под колленхимой 1-2 слоя основной паренхимы. Заканчивается первичная кора хорошо выраженной эндодермой, образующей один слой крупных клеток овальной формы. В центральном цилиндре закрытые коллатеральные пучки расположены по кругу в один ряд. Чередуются более крупные пучки в ребрах и более мелкие в межреберье. Флоэма пучков мелкоклеточная тонкостенная. Над флоэмой проводящих пучков группы лубяных волокон. Более мощные пучки лубяных волокон в ребрах. Сосуды ксилемы образуют небольшие радиальные ряды. Пучки погружены в механическое кольцо склеренхимы. Сердцевина образована тонкостенной паренхимой. В самом центре она иногда разрушается и образуется полость (рис. 1).

При рассмотрении листа с поверхности видны клетки верхнего эпидермиса, покрытые снаружи толстой кутикулой. С поверхности в средней части листа клетки эпидермиса с ломано-изрезанными боковыми стенками, слегка вытянутые или изодиаметрической формы. В клетках

эпидермиса листа имеются сферокристаллические включения. Клетки, расположенные ближе к основанию листа, многоугольной формы с почти прямыми боковыми стенками.

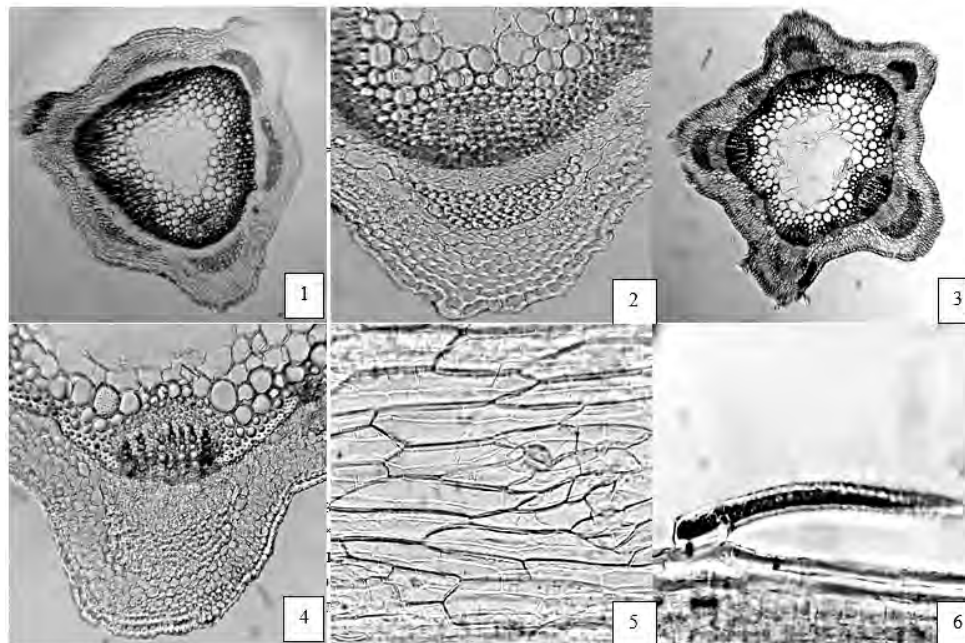


Рис. 1. 1 – поперечный срез в нижней части стебля (Увел. 80×), 2 – фрагмент поперечного среза стебля в нижней части (Увел. 140×), 3 – поперечный срез в средней части стебля (Увел. 80×), 4 – фрагмент поперечного среза стебля в средней части (Увел.140×), 5 – фрагмент эпидермиса стебля с клетками эпидермиса на ребре и устьищем (Увел.520×), 6 – фрагмент эпидермиса стебля толстостенным бородавчатым волоском (Увел. 210×).

Клетки эпидермиса вдоль жилки с прямыми боковыми стенками, вытянутые вдоль оси листа. У основания жилки клетки эпидермиса мелкие прямостенные. На эпидермисе листа имеются многочисленные крупные устьица, окруженные 4-5 эпидермальными клетками. Клетки нижнего эпидермиса в средней части извилистостенные. Вдоль жилки клетки эпидермиса узкие, вытянутые, прямостенные с прямыми или скошенными концами. Устьиц меньше, чем на верхнем эпидермисе. Они окружены 4-5 клетками эпидермиса. По краю листа и всей поверхности расположены длинные толстостенные волоски с гладкой или иногда более или менее бородавчатой кутикулой. У основания длинной терминальной клетки – короткая базальная клетка, с которой она соединена под углом, поэтому волоски прижаты к поверхности. У некоторых волосков несколько базальных клеток, образующих слегка возвышенный конусовидный пьедестал, к которому волосок прикрепляется под углом сбоку пьедестала. Вокруг основания волоска 7-9 клеток эпидермиса образуют розетку. Волосков меньше, чем на верхнем эпидермисе. Они расположены по краю и по всей поверхности (рис. 2).

При рассмотрении эпидермиса паруса венчика с внутренней и наружной поверхности в средней части лепестка и ближе к краю видно, что клетки эпидермиса вытянуты вдоль оси лепестка, боковые стенки сильноизвилистые, поперечные перегородки с прямыми или скошенными концами. У основания наружной стороны паруса клетки прямостенные, вытянутые вдоль оси лепестка, со скошенными концами, а у основания внутренней стороны паруса клетки эпидермиса более короткие, прямостенные, со скошенными концами. Эпидермис в средней части внутренней и наружной стороны весла состоит из вытянутых вдоль оси весла прямостенных клеток со скошенными или прямыми перегородками. Эпидермис ближе к краю наружной стороны весла состоит из клеток, вытянутых вдоль оси весла клеток со скошенными или прямыми перегородками, как и в средней части паруса.

Ближе к верхушке весла на наружной стороне клетки эпидермиса вытянуты вдоль оси с сильно извилистыми стенками с прямыми или скошенным концами. Эпидермис у основания внутренней стороны весла и наружной стороны весла состоит из узких клеток, вытянутых вдоль оси весла, с прямыми боковыми стенками и со скошенными или прямыми концами.

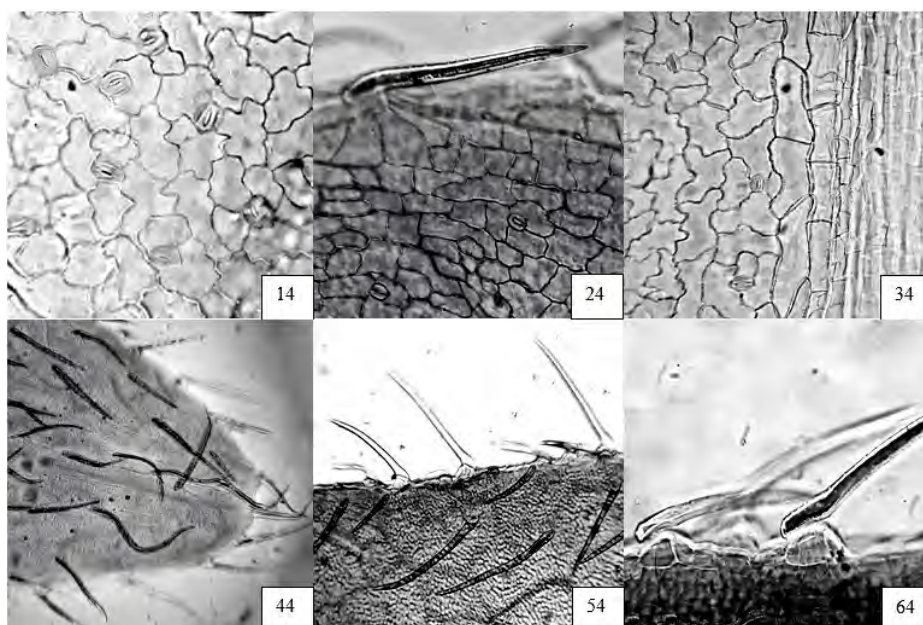


Рис. 2. 1 – фрагмент верхнего эпидермиса листа с клетками эпидермиса и устьицами (Увел. 520×), 2 – фрагмент верхнего эпидермиса листа с толстостенным волоском (Увел. 210×), 3 – фрагмент верхнего эпидермиса листа вдоль жилки с клетками эпидермиса и устьицами (Увел. 520×), 4 – фрагмент края листа с толстостенными волосками (Увел. 84×), 5 – фрагмент края листа с толстостенными волосками (Увел. 140×), 6 – фрагмент края листа с толстостенными волосками (Увел. 210×)

В клетках эпидермиса весла с наружной и внутренней стороны видны многочисленные мелкие сферические кристаллы (рис. 3).

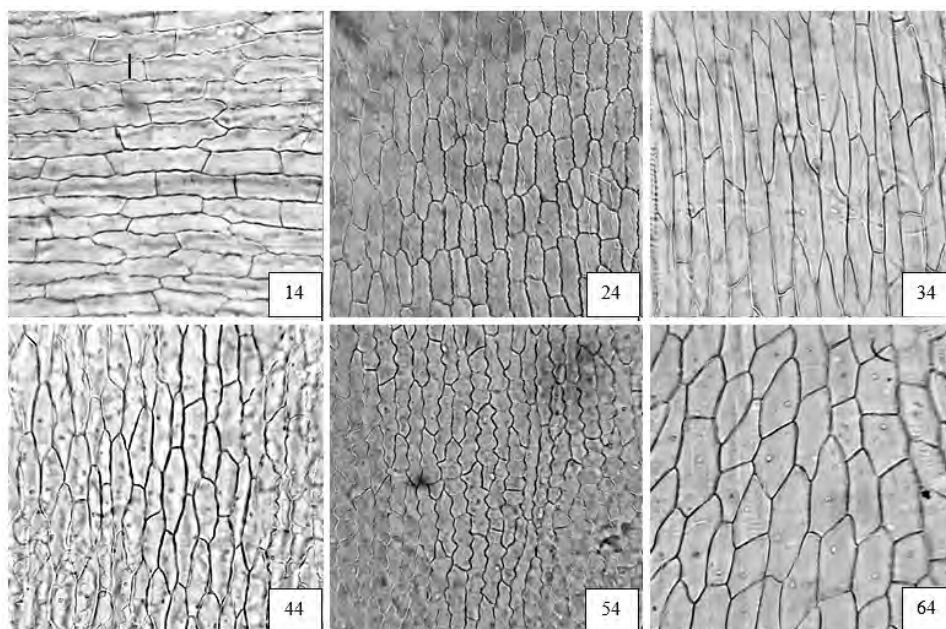


Рис. 3. 1 – фрагмент эпидермиса середины наружной стороны паруса (Увел. 520×), 2 – фрагмент эпидермиса в середине внутренней стороны паруса (Увел. 392×), 3 – фрагмент эпидермиса у основания наружной стороны паруса (Увел. 420×), 4 – фрагмент эпидермиса внутренней стороны середины весла (Увел. 420×), 5 – фрагмент эпидермиса края наружной стороны весла (Увел. 400×), 6 – фрагмент эпидермиса в средней части наружной стороны весла с клетками эпидермиса со сферическими кристаллами (Увел. 420×)

Клетки эпидермиса чашечки в середине наружной и внутренней сторон зубца имеют паренхимную форму, иногда со слегка изогнутыми стенками. На эпидермисе по краю зубцов чашечки многочисленные длинные одноклеточные волоски с бородавчатой кутикулой. На внутренней стороне трубки чашечки также очень многочисленные одноклеточные волоски с бурым содержимым. Эпидермис на внутренней стороне трубки чашечки состоит из паренхимных клеток разнообразной формы с прямыми клеточными стенками. Вокруг основания волосков розетка из 9-12 клеток (рис. 4).

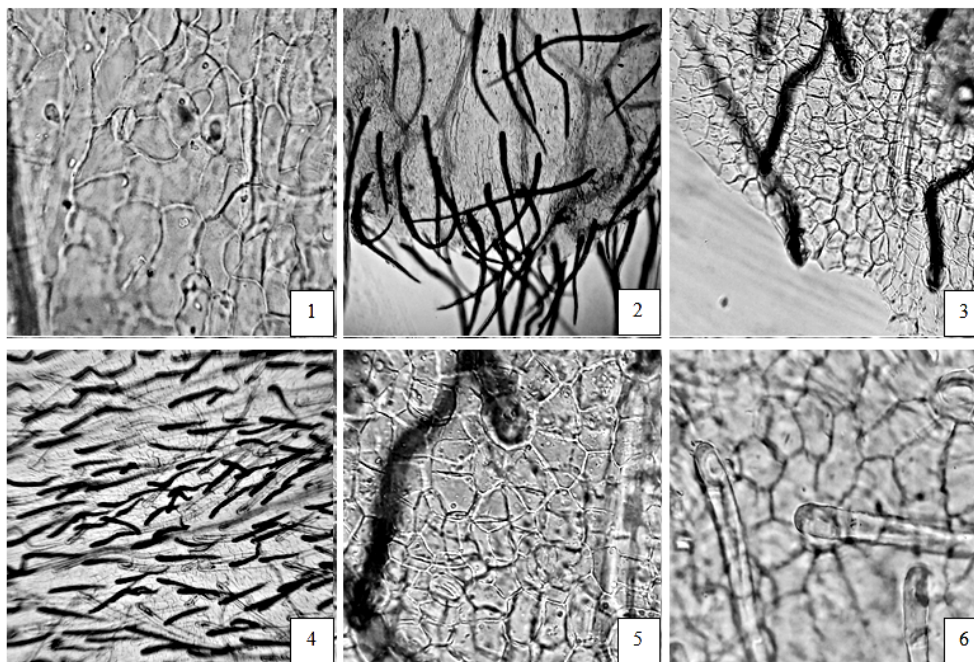


Рис. 4. 1 – фрагмент эпидермиса в середине наружной стороны зубца чашечки с устьицами (Увел. 420×), 2 – фрагмент наружной стороны зубца чашечки с волосками (Увел. 120×), 3 – фрагмент эпидермиса основания внутренней стороны трубки чашечки с волосками (Увел. 140×), 4 – общий вид волосков на внутренней стороне трубки чашечки (Увел. 84×), 5 – фрагмент эпидермиса трубки на внутренней стороне чашечки (Увел. 400×), 6 – фрагмент эпидермиса внутренней стороны чашечки с волосками и розеткой (Увел. 420×)

Заключение

В результате проведенных исследований установлены макро- и микроскопические признаки травы астрагала датского, позволяющие проводить диагностику сырья «Астрагала датского трава». Наиболее характерными микродиагностическими признаками является опушение стебля и листовой пластинки длинными толстостенными волосками с гладкой или бородавчатой кутикулой, состоящими из длинной терминальной и короткой базальной клеток с розеткой вокруг основания, а также опушение чашечки многочисленными одноклеточными волосками с бурым содержимым.

Литература (references)

1. Бизиков П.А. Тонкослойная хроматография (ТСХ) как метод определения флавоноида кверцетина в лекарственных растениях: цветках лабазника вязолистного, листьях костяники каменистой, траве астрагала перепончатого, траве астрагала датского // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы 86 Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Иркутск, 2019 – С. 463. [Bizikov P.A. Aktual'nye voprosy sovremennoj

- mediciny: Materialy 86 Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchenyh i studentov s mezhdunarodnym uchastiem. Current issues of modern medicine: Materials of the 86th All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students with International Participation. – Irkutsk, 2019 – P. 463. (in Russian)]
2. Бойкова О.И. Содержание кумаринов в траве астрагала датского, произрастающего в Тульской области // Проблемы научной мысли. – 2018. – Т.12, №7. – С. 9-11. [Bojkova O.I. *Problemy nauchnoj mysli*. Problems of scientific thought. – 2018. – V.12, N.7. – P. 9-11. (in Russian)]
 3. Бойкова О.И. Углеводный комплекс травы астрагала датского, произрастающего в Тульской области // Проблемы научной мысли. – 2018. – Т.12, №7. – С. 12-14. [Bojkova O.I. *Problemy nauchnoj mysli*. Problems of scientific thought. – 2018. – V.12, N.7. – P. 12-14. (in Russian)]
 4. Бойкова О.И., Хлытин Н.В., Жуков Н.Н. Количественное содержание сапонинов в астрагале датском, произрастающем в Тульской области // Проблемы научной мысли. – 2018. – Т.12, №4. – С. 3-5. [Bojkova O.I., Hlytin N.V., Zhukov N.N. *Problemy nauchnoj mysli*. Problems of scientific thought. – 2018. – V.12, N.4. – P. 3-5. (in Russian)]
 5. Буданцев А.Л. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.3. Семейства Fabaceae-Apiaceae. – СПб. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2010. – 601 с. [Budancev A.L. *Rastitel'nye resursy Rossii: Dikorastushchie cvetkovye rasteniya, ih komponentnyj sostav i biologicheskaya aktivnost'*. T.3. Semejstva Fabaceae-Apiaceae. Plant resources of Russia: Wild flowering plants, their component composition and biological activity. V.3. Fabaceae-Apiaceae families. – SPb. M.: Tovarishchestvo nauchnyh izdanij KMK, 2010. – 601 p. (in Russian)]
 6. Государственная фармакопея 15 издание. Электронное издание. – 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> [Gosudarstvennaya farmakopeya 15 izdanie. State Pharmacopoeia 15th edition. Elektronnoe izdanie. – 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (in Russian)]
 7. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. 10-е изд. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2006. – 330 с. [Maevskij P.F. *Flora srednej polosy evropejskoj chasti Rossii*. 10-e izd. Flora of the middle zone of the European part of Russia. 10th ed. – M.: Tovarishchestvo nauchnyh izdanij KMK, 2006. – 330 p. (in Russian)]
 8. Позднякова Т.А., Бубенчиков Р.А., Кондратова Ю.А. Морфолого-анатомическое изучение травы астрагала шерстистоцветкового // Фармация. – 2018. – Т.67, №3. – С. 30-34. [Pozdnyakova T.A., Bubenchikov R.A., Kondratova Yu.A. *Farmaciya*. Pharmacy. – 2018. – V.67, N.3. – P. 30-34. (in Russian)]
 9. Рабинович А.М., Рабинович С.А., Солдатова Е.И. Целебные растения России с давних времен (иллюстрированная энциклопедия). – М.: Арнебия, 2012. – 654 с. [Rabinovich A.M., Rabinovich S.A., Soldatova E.I. *Celebnye rasteniya Rossii s davnih времен (illjustrirovannaja jenciklopedija)*. Healing plants of Russia since ancient times (illustrated encyclopedia). – M.: Arnebija, 2012. – 654 p. (in Russian)]
 10. Сергалиева М.У., Мажитова М.В., Самотруева М.А. Растения рода астрагал: перспективы применения в фармации // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т.10, №2. – С. 17-31. [Sergaliev M.U., Mazhitova M.V., Samotrueva M.A. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. Astrakhan Medical Journal. – 2015. – V.10, N.2. – P. 17-31. (in Russian)]
 11. Gromova A.S., Lutsky V.I., Cannon J.G. et al. Secondary metabolites of *Astragalus danicus* Retz. and *Astragalus icopinatus* Boriss // *Russian Chemical Bulletin*. – 2001. – V.50, N.6. – P. 1107-1112.

Информация об авторах

Позднякова Татьяна Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева».
E-mail: pozdnyakova.tatyana.72@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 615.322:615.011:616.6

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.34 EDN: SVEBKM

МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В УРОЛОГИИ
© Лабковская М.В.¹, Шмыгарева А.А.¹, Куркин В.А.²¹Оренбургский государственный медицинский университет, Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6²Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, Самара, ул. Гагарина, 18*Резюме*

Цель. Сравнить содержание железа, марганца, меди, цинка, селена, хрома и кобальта в сырье астрагала перепончатого, астрагала шерстистоцветкового, горца перечного, горца птичьего, гречихи посевной, хвоща полевого, марены красильной и в полученных из них густых экстрактах.

Методика. Исследования проводили на атомно-абсорбционном спектрометре «Квант-2А», генераторе ртутно-гидридном «ГРГ-111», весах лабораторных ВК-600, с использованием печи муфельной SNOL 8,2/1100, бани водяной LOIP LB-161 (ТБ-6/Ш), РСО селена. Используемые методы регламентированы следующей нормативной документацией ГОСТ 30692-2000; ГОСТ 32343-2013; ГОСТ 31651-2012.

Результаты. В анализируемых образцах сырья астрагала перепончатого, астрагала шерстистоцветкового, горца перечного, горца птичьего, гречихи посевной, хвоща полевого, марены красильной и полученных из них густых экстрактах рассчитано количественное содержание следующих микроэлементов: железа, марганца, меди, цинка, селена, хрома и кобальта.

Заключение. В результате исследований проведен сравнительный количественный анализ микроэлементов в сырье и густых экстрактах, предложены методики с большим выходом микроэлементов в экстракты.

Ключевые слова: атомно-абсорбционная спектрометрия, химические элементы, минеральные вещества, лекарственные растения

MINERAL COMPOSITION OF MEDICINAL PLANTS USED IN UROLOGY

Labkovskay M.V.¹, Shmygareva A.A.¹, Kurkin V.A.²¹Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., 460000, Orenburg, Russia²Samara State Medical University, 18, Gagarin St., 443099, Samara, Russia*Abstract*

Objective. Compare the content of iron, manganese, copper, zinc, selenium, chromium and cobalt in the raw materials of membranous astragalus, woolly-flowered astragalus, pepper mountaineer, bird mountaineer, buckwheat, horsetail, madder dye and in the thick extracts obtained from them.

Methods. The studies were carried out on an atomic absorption spectrometer "Kvant-2A", a mercury-hydride generator "GRG-111", laboratory scales VK-600, using a muffle furnace SNOL 8,2/1100, a water bath LOIP LB-161 (TB-6/W), RSO selenia. The methods used are regulated by the following normative documentation GOST 30692-2000; GOST 32343-2013; GOST 31651-2012.

Results. In the analyzed samples of raw materials of membranous astragalus, woolly-flowered astragalus, pepper mountaineer, bird mountaineer, buckwheat, horsetail, madder dye and the thick extracts obtained from them, the quantitative content of the following trace elements was calculated: iron, manganese, copper, zinc, selenium, chromium and cobalt.

Conclusion. As a result of the conducted research, a comparative quantitative analysis of trace elements in raw materials and thick extracts was carried out, and methods with a high yield of trace elements in extracts were proposed.

Keywords: atomic absorption spectrometry, chemical elements, minerals, medicinal plants

Введение

Растения, исследуемые в статье, широко распространены на территории Оренбургской области и применяются в официальной медицине в качестве мочегонных, противовоспалительных, спазмолитических, камнеразрыхляющих и капилляроукрепляющих средств. Разнообразие фармакологического действия обусловлено биологически активными веществами, входящими в состав данных растений, а также макро- и микроэлементами. Наличие макро и микроэлементов необходимо для правильного функционирования, как животных, так и растительных клеток. В испытуемых образцах были обнаружены такие элементы, как Fe, Mn, Cu, Zn, Se, Cr, Co, максимальные показатели железа, марганца, цинка зафиксированы в образцах астрагала, горца, марены, хвоща. Находясь в организме человека многие из этих элементов работают в синергизме, так, например, Fe, Mn, Co являются ключевыми звеньями в процессе кроветворения. Железо, медь, цинк потенцируют действие друг друга, так медь необходима для усвоения железа, и усиления действия цинка. По данным исследований ученых университета Хьюстона, цинк останавливает рост кристаллов оксалата кальция, что объясняет камнеразрыхляющее действие препаратов на основе марены, горца и хвоща. Марганец является антагонистом кальция и фосфора, при этом общеизвестно, что кальций и фосфор являются основными составляющими уроконкрементов. Марганец и цинк оказывают капилляропротекторное, атеросклеротическое действие и максимально содержатся в составе сырья астрагала и гречихи. Железо регулирует обмен веществ, процесс транспорта кислорода, иммунной резистентности, процесс кроветворения, роста и старения тканей, а также окислительно-восстановительные реакции. Таким образом, от приема исследуемых растений в комплексе с медикаментозным лечением можно ожидать хороший фармакотерапевтический эффект.

Цель исследования – сравнить содержание железа, марганца, меди, цинка, селена, хрома и кобальта в сырье астрагала перепончатого, астрагала шерстистоцветкового, горца перечного, горца птичьего, гречихи посевной, хвоща полевого, марены красильной и в полученных из них густых экстрактах.

Методика

Исследования проводились, согласно следующей нормативной документации: ГОСТ 30692-2000; ГОСТ 32343-2013; ГОСТ 31651-2012. На первом этапе проводилась подготовка проб лекарственного сырья. Сырье измельчают до размера 1-3 см, полученное сырье перемешивают и затем выбирают методом квартования пробу и высушивают в сушильном шкафу при температуре 65° С. После высушивания пробу размельчают. Готовят раствор серной кислоты, разведением с дистиллированной водой для последующей пробоподготовки. Приготовление растворов металлов, также проводят в соответствии с ГОСТ.

Методика получения густых экстрактов без использования ультразвука (УЗ). Получали вытяжку из сырья горцев, хвоща, гречихи 50% спиртом этиловым в соотношении сырье: экстрагент 1:50 на протяжении 60 мин., с использованием водяной бани при температуре 90° С; для астрагалов использовали экстрагент 70% спирт этиловый, 1:100 экстракцию проводили 10 минут в режиме вакуумного кипения при $t = 60^{\circ} \text{C}$; для марены красильной экстрагент 80% спирт этиловый, 1:10 экстракция на протяжении 60 минут с использованием водяной бани при температуре 90°С, для полноты удаления экстрагента использовали роторный испаритель «ИР-1 ЛТ» при температурном режиме 70°С, до получения густых экстрактов с содержанием влаги не более 25%.

Методика получения густых экстрактов с использованием УЗ. Экстракт марены красильной был получен методом модифицированной мацерации, который заключается в экстракции корневищ и корней марены красильной в соотношении «сырье-экстрагент» 1:10 (экстрагент – 80% этиловый спирт), экстракции на водяной бане в течение 30 мин., при температуре 90° С и 15 мин. с использованием ультразвука, при температурном режиме 40°С и мощности 60 Вт, фильтрованием извлечения, для полноты удаления экстрагента использовали роторный испаритель «ИР-1 ЛТ» при температурном режиме 70°С, до получения густого экстракта с содержанием влаги не более 25%. Порядок проведения испытания на Se.

1) Микроволновая минерализация проб. Для минерализации проб, имеющих в основе неорганическую матрицу (полиминеральные добавки, лекарственные средства), процедуру проводят в одну стадию с использованием концентрированной азотной кислоты. Для проведения минерализации пробы в закрытой системе используют микроволновую лабораторную печь. Устанавливают программу проведения минерализации в соответствии с рекомендациями изготовителя микроволновой печи. Кислотную минерализацию в микроволновой печи

осуществляют в следующем порядке: навеску 0,5 или 0,8 г (в зависимости от типа пробы) помещают в стакан-автоклав; добавляют 10 см³ концентрированной азотной кислоты и герметизируют сосуд, при необходимости поместив в него датчик контроля давления и/или температуры; параллельно проводят минерализацию добавляемых к навеске реактивов для контроля их чистоты (контрольный раствор); помещают карусель с автоклавами в печь и проводят разложение в зависимости от выбранной программы для данного типа образца; по окончании разложения сосуды охлаждают и вскрывают в соответствии с руководством (инструкцией) изготовителя микроволновой лабораторной печи.

Для перевода всех форм селена вселен (IV) в колбу вместимостью 50 см³ добавляют 25 см³ концентрированной соляной кислоты и полученный после микроволновой минерализации раствор, фильтруя через обеззоленный фильтр «синяя лента». Добавляют 3 см³ раствора карбамида 20% и нагревают на водяной бане в течение 10 мин при температуре не более 90°C. Затем раствор дегазируют в ультразвуковой бане и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 см³, доводят до метки дистиллированной водой и тщательно перемешивают.

2) Измерение атомного поглощения. Измеряют атомное поглощение селена в минерализатах проб и растворе контрольной пробы нареактивы 3 раза. Вычисляют среднеарифметическое измеренных значений в тех же условиях, что и при построении градуировочной характеристики. Используя градуировочную характеристику вычисляют массовую концентрацию элемента. Массовую долю селена рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{(C_1 - C_k) \times r \times V_k}{1000B}, \text{ где}$$

C_1 – массовая концентрация селена в анализируемом растворе, найденная по градуировочному графику по 5.5, мкг/дм³; C_k – массовая концентрация селена в контрольном растворе 5.4, найденная по градуировочному графику по 5.5, мкг/дм³; r – коэффициент разбавления пробы; V_k – объем раствора пробы после минерализации по 6.1.3, дм³; B – масса навески, кг; 1000 – коэффициент пересчета мкг в мг.

Порядок проведения испытания на металлы. 1) Озоление пробы и растворение золы. В тигель помещают навеску испытуемой пробы массой 10-20 г (в зависимости от ожидаемого содержания определяемых металлов), взвешенную с записью результатов взвешивания до третьего десятичного знака. Пробу укладывают в тигель без уплотнения, чтобы в ее нижние слои поступал воздух. Тигель с пробой помещают в холодную муфельную печь и повышают температуру до 250-300°C (до появления дыма). Пробу можно обугливать также на электрической плитке или газовой горелке, не допуская ее воспламенения и выброса. После прекращения выделения дыма температуру муфельной печи доводят до (525±25)°C и ведут прокаливание в течение 4-5 ч. Отсутствие несгоревших частиц угля и равномерный светло-серый цвет золы указывает на полное озоление навески.

При наличии несгоревших частиц угля золу осторожно смачивают несколькими каплями дистиллированной воды, приливают 1-2 см³ раствора перекиси водорода (1:9). Затем содержимое тигля выпаривают на электроплитке или кипящей водяной бане, после чего тигель снова помещают в муфельную печь и прокалывают при температуре (525±25) °C еще в течение одного часа. Тигель с золой сначала охлаждают в выключенной муфельной печи, а затем на лабораторном столе. Золу смачивают несколькими каплями дистиллированной воды, добавляют 5 см³ раствора соляной кислоты, разбавленной дистиллированной водой 1:1. Тигель помещают на кипящую водяную баню или электрическую плитку и упаривают до влажного состояния, не допуская разбрызгивания и прокалывания осадка. Из бюретки или дозатором приливают в тигель 10-15 см³ раствора азотной кислоты, разбавленной дистиллированной водой 1:1, накрывают тигель часовым стеклом и нагревают на электроплитке до кипения или выдерживают на кипящей водяной бане в течение 30 мин.

После охлаждения раствор золы фильтруют в мерную колбу вместимостью 50 см³ через бумажный фильтр. Фильтр предварительно тщательно промывают раствором азотной кислоты, разбавленной дистиллированной водой 1:1. Тигель несколько раз ополаскивают горячей дистиллированной водой и сливают на фильтр. Фильтр тщательно обмывают дистиллированной водой, доводят объем раствора в колбе до метки дистиллированной водой, перемешивают. Допускается перенос раствора золы из тигля без фильтрования с помощью стеклянной палочки через воронку в колбу вместимостью 50 см³. Тигель, палочку и воронку тщательно обмывают горячей дистиллированной водой, доводят раствор до метки, перемешивают и дают осадку отстояться. Жидкость над осадком осторожно отбирают для анализа. Одновременно проводят контрольный опыт, включая все стадии анализа, кроме взятия навески испытуемой пробы.

2) Определение массовой концентрации металлов в растворе золы. Определение массовой концентрации металлов в растворе золы проводят по следующим аналитическим линиям, нм: меди – 324,7; цинка – 213,8; свинца – 217,0; кадмия – 228,8. Для атомизации используют пламя ацетилен-воздух. Ширину щели монохроматора, расход газов, ток, питающий лампу с полым катодом, устанавливают согласно инструкциям, прилагаемым к атомно-абсорбционному спектрофотометру (ААС) и лампам. При установке горелки относительно лампы с полым катодом добиваются максимальных значений поглощения для растворов сравнения. Расход горючего газа и воздуха регулируют так, чтобы при распылении растворов пламя имело четко очерченный внутренний конус и не гасло при прекращении поступления последующих растворов.

При стабильном режиме работы ААС в пламя вводят первый раствор сравнения, не содержащий анализируемый металл, и устанавливают начало отсчета. Затем вводят в пламя раствор сравнения максимальной концентрации определяемого металла и устанавливают диапазон шкалы. Снова вводят первый раствор сравнения и затем остальные растворы сравнения в порядке возрастания в них концентрации металла. После растворов сравнения в пламя вводят испытуемые растворы, включая раствор контрольного опыта. Для контроля за стабильностью работы ААС через каждые десять измерений в пламя вводят первый и последний растворы сравнения. Если при проверке обнаруживаются отклонения показаний более чем на 5% отн., корректируют настройку прибора и последние 10 испытуемых растворов анализируют снова. Результат контрольного опыта не должен превышать УЗ содержания металла в исследуемой пробе с минимальным содержанием металла. Если показания прибора при анализе раствора золы испытуемой пробы превышают показания для раствора сравнения максимальной концентрации металла, то исходный раствор золы разбавляют первым раствором сравнения, не содержащим определяемый элемент, и повторяют измерение. При таком же разбавлении повторяют и контрольный опыт. При анализе каждой пробы выполняют два параллельных определения, начиная со взятия навески испытуемой пробы. Массовую долю металлов рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V(C_1 - C_0)}{m}, \text{ где}$$

c_1 – массовая концентрация металла в растворе золы, найденная по градуировочному графику, мг/дм³; c_0 – массовая концентрация металла в растворе контрольного опыта, мг/дм³; V – объем исходного раствора золы, см³; m – масса навески, г

Если раствор золы перед анализом был разбавлен, полученный результат увеличивают во столько раз, во сколько был разбавлен исходный раствор золы.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования лекарственного растительного сырья и их экстрактов, было рассчитано содержание 7 микроэлементов. Из таблиц видно, что медь и цинк подвержены меньшей потере в процессе экстрагирования, в отличие от других элементов. В то время, как, наибольшая потеря элементов в процессе экстрагирования отмечается у железа и марганца, хрома. Также, есть зависимость выхода элементов от использования ультразвука, на примере марены красильной. Полученные данные можно использовать в дальнейшем для методических разработок, для использования этих экстрактов в ходе изготовления лекарственных препаратов, на основе данного лекарственного растительного сырья.

Таблица 1. Результаты минерального состава лекарственного растительного сырья, применяемого в урологии

№ пробы	Наименование растительного образца	Количественное содержание, мг/кг						
		Cu	Zn	Fe	Mn	Co	Cr	Se
1.	Астрагал перепончатый (травя)	4,5	32,4	168,0	30,1	0,18	1,1	0,060
2.	Астрагал шерстисто-цветковый (травя)	5,2	23,5	123,7	37,9	0,14	0,6	0,044
3.	Горец перечный (травя)	5,6	36,8	63,0	99,6	0,17	0,7	0,037
4.	Горец птичий (травя)	4,7	29,0	284,7	24,7	0,22	0,5	0,064
5.	Гречиха посевная (травя)	4,3	27,1	313,2	64,4	0,15	1,2	0,028
6.	Марена красильная (корневища и корни)	6,8	31,0	582,5	29,6	0,32	1,6	0,024
7.	Хвощ полевой (травя)	3,8	47,6	468,1	35,3	0,14	3,1	0,620

Таблица 2. Результаты минерального состава экстрактов лекарственного растительного сырья, применяемого в урологии

№ пробы	Наименование растительного образца, для получения густого экстракта	Количественное содержание, мг/кг						
		Cu	Zn	Fe	Mn	Co	Cr	Se
8.	Астрагал перепончатый (экстракт)	0,8	10,9	3,5	1,9	0,03	0,04	0,019
9.	Астрагал шерстисто-цветковый (экстракт)	1,3	9,0	17,9	3,8	0,06	0,07	0,022
10.	Горец перечный (экстракт)	1,2	10,1	8,7	5,2	0,05	0,04	0,003
11.	Горец птичий (экстракт)	0,7	9,4	25,9	1,8	0,06	0,08	0,014
12.	Гречиха посевная (экстракт)	0,4	5,5	11,1	2,4	0,03	0,06	0,004
13.	Марена красильная (экстракт), с УЗ	2,2	14,4	25,0	1,6	0,07	0,17	0,005
14.	Марена красильная (экстракт), без УЗ	0,85	9,8	11,2	0,4	0,005	0,051	0,0007
15.	Хвощ полевой (экстракт)	1,1	4,5	5,9	2,5	0,03	0,04	0,165

Заключение

В анализируемых образцах сырья астрагала перепончатого, астрагала шерстистоцветкового, горца перечного, горца птичьего, гречихи посевной, хвоща полевого, марены красильной и полученных из них густых экстрактах рассчитано количественное содержание следующих микроэлементов: железа, марганца, меди, цинка, селена, хрома и кобальта. В результате исследований проведен сравнительный количественный анализ микроэлементов в сырье и густых экстрактах, а также зафиксированы максимальные количества железа, марганца и цинка в анализируемых образцах. Методика получения густого экстракта марены красильной с использованием ультразвука показала больший выход микроэлементов из сырья. Соответственно данные исследование могут быть предложены в качестве основы для получения экстрактов с максимальным выходом микроэлементов из сырья.

Литература (references)

1. Акопян В.Б., Ершов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2005. [Akopyan V.B., Ershov Yu.A. Osnovy vzaimodejstviya ul'trazvuka s biologicheskim ob"ektami. MG TU im. N. E. Baumana, 2005. (in Russian)]
2. Брук М.М. и др. Получение лекарственных препаратов из растительного и животного сырья под действием ультразвука. В кн. Ультразвук в физиологии и медицине. Т.1. – Ростов-на-Дону, 1972. – С. 115-116. [Bruck M.M. i dr. Poluchenie lekarstvennyh preparatov iz rastitel'nogo i zhiivotnogo syr'ya pod dejstviem ul'trazvuka. V kn. Ul'trazvuk v fiziologii i medicine. T.1, Rostov-na-Donu, 1972. – P. 115-116. (in Russian)]
3. Компанцева Е.В., Луценко Д.Н., Кодониди И.П., Червонная Н.М. Изучение возможности идентификации нового биологически активного вещества кардиопротекторного действия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 185-190. [Kompantseva E.V., Lutsenko D.N., Kodonidi I.P., Chervonnaya N.M. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N.2. – P. 185-190. (in Russian)]
4. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов. - Изд. 2-е, перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2007. – 1239 с. [Kurkin V.A. Farmakognoziya: Uchebnik dlya studentov farmacevticheskikh vuzov. - Izd. 2-e, pererab. i dop. – Samara: ООО «Ofort», GOU VPO «SamGMU», 2007. – 1239 p. (in Russian)]
5. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов. - Изд. 5-е, перераб. и доп. – Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт»», ФГБОУ ВО «СамГМУ», 2020. - 1278 с. [Kurkin V.A. Farmakognoziya: Uchebnik dlya studentov farmacevticheskikh vuzov. - Izd. 5-e, pererab. i dop. – Samara: ООО «Printing Association «Standard»», FGBOU VO «SamGMU», 2020. – 1278 p. (in Russian)]
6. Куркин В.А. Актуальные аспекты стандартизации видов лекарственного растительного сырья, включенных в государственную фармакопею российской федерации XIII издания // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2016. – Т.18, №2(3). – С. 730-736. Kurkin V.A. Izvestiya Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2016. – V.18, N2(3). – P. 730-736.

7. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1981. – 208 с. [Molchanov G.I. Intensive processing of medicinal raw materials. – M.: Medicine, 1981. – 208 p. (in Russian)]
8. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М., Медицина, 1976. – 204 с. [Ponomarev V.D. Ekstragirovanie lekarstvennogo syr'ya. – M., Medicina, 1976. – 204 p. (in Russian.)]
9. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств: Учебник для студентов высших учебных заведений. В 2-х т. – Т.2 - Харьков: НФАУ МТК – Книга, 1999. – 704 р. [Chueshov V.I., Chernov M.Yu., Hohlova L.M. i dr. Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv: Uchebnik dlya studentov vysshih uchebnyh zavedenij. V.2-h t. – T.2 - Har'kov: NFAU MTK – Kniga, 1999. – 704 p. (in Russian)]
10. Bowen I.H., Corrigan D., Cubbin I.J. et al. Woerdenbag. Adverse Effects of Herbal Drugs 2 / Springer Science & Business Media, 2012

Информация об авторах

Лабковская Майя Викторовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: majya.rybalko@yandex.ru

Шмыгарева Анна Анатольевна – доктор фармацевтических наук, заведующая кафедрой управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: a.shmygareva@mail.ru

Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.04.2024

Принята к печати 30.05.2024

УДК 616.72-002.772

3.4.2 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.35 EDN: TENWHQ

АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ-ПОЛЕЗНОСТЬ» ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ТОЦИЛИЗУМАБОМ В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**© Герасимова Д.А.¹, Кондратюк П.А.¹, Герасимова Е.В.², Захарова О.В.¹, Лобутева Л.А.¹, Попкова Т.В.²**¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 115522, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2²Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А*Резюме*

Цель. Оценить клинико-экономическую эффективность терапии ревматоидного артрита (РА) тоцилизумабом (ТЦЗ) в сравнении с другими биологическими препаратами с помощью модели «затраты-полезность».

Методика. В исследование было включено 56 пациентов с активным РА (DAS28>5,1). Пациенты были разделены на 2 группы: в группу 1 вошли пациенты (n=30), получающие ТЦЗ; пациентам группы 2 (n=26) были назначены другие биологические препараты (ритуксимаб (n=17), этанерцепт (n=6), адалимумаб (n=3)). Всем пациентам при включении в исследование и через 12 месяцев терапии были определены индекс активности заболевания DAS28 и качество жизни (КЖ) с использованием опросника EQ-5D-3L. Клинико-экономическая эффективность сравнительных видов терапий определялась методом «затраты-полезность» (CUA) по разработанной нами модели.

Результаты. В обеих группах было отмечено значительное снижение активности РА: в группе 1 DAS28 снизился с 6,1 [5,3;6,4] до 2,2 [1,8;2,9], p<0,001; в группе 2 – с 5,9 [5,2;6,4] до 4,1 [3,3;4,8], p=0,03, несмотря на это показатель КЖ в обеих группах изменился незначительно: ΔQALY составила 0,041 и 0,021 соответственно. Наименьшие дополнительные затраты на 1 QALY получены в случае применения ТЦЗ (16,2 млн. рублей). При этом расчет ICUR продемонстрировал, что применение ТЦЗ потребует дополнительных затрат в размере 14,2 млн. рублей за каждый дополнительный год качественной жизни пациента в сравнении с альтернативной терапией. Данное значение ICUR превышает ППП российского общества в 4 раза.

Заключение. В исследовании продемонстрировано снижение активности РА и отсутствие изменений КЖ пациентов на фоне 12-месячной терапии ТЦЗ и другими биологическими препаратами. Это повлияло на результаты CUA, выявившего экономическую нецелесообразность кратковременного применения биологической терапии. Проведение анализа при увеличении числа больных и длительности терапии позволит оценить клинико-экономическую целесообразность применения биологических препаратов у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, QALY, генно-инженерные биологические препараты, EQ-5D-3L, затраты-полезность, DAS28

COST-UTILITY ANALYSIS OF TOCILIZUMAB THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS IN COMPARISON WITH OTHER BIOLOGICAL DRUGS**Gerasimova D.A.¹, Kondratyuk P.A.¹, Gerasimova E.V.², Zaharova O.V.¹, Lobuteva L.A.¹, Popkova T.V.²**¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University), building 2, 8, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A, Kashirskoye Highway, 115522, Moscow, Russia*Abstract*

Objectives. To evaluate the clinical and economic effectiveness of tocilizumab (TCZ) therapy for RA in comparison with other types of biologic drugs using a «cost-utility» model.

Methods. 56 patients with active RA (DAS28>5.1) were included in the study. The patients were divided into 2 groups: group 1 included patients (n=30) receiving TZC; patients in group 2 (n=26) were

prescribed other biologics (rituximab (n=17), etanercept (n=6), adalimumab (n=3). All patients were determined by the DAS28 disease activity index and quality of life (QOL) using the EQ-5D-3L questionnaire upon inclusion in a study and after 12 months of therapy. The effectiveness of therapy was assessed using the generally accepted RA activity index DAS28 and the dynamics of this measure. The clinical and economic effectiveness of comparative therapies was determined by the cost-utility analysis (CUA) according to the model that we have developed.

Results. A significant decrease in RA activity was noted in both groups: in group 1 DAS28 decreased from 6.1 [5.3;6.4] to 2.2 [1.8;2.9], $p < 0.001$; in group 2 – from 5.9 [5.2;6.4] to 4.1 [3.3;4.8], $p = 0.03$, despite this, the QOL indicator in both groups changed insignificantly: Δ QALY was 0.041 and 0.021, respectively. The smallest additional costs per 1 QALY were obtained in the case of using TCZ (16.2 million rubles). At the same time, the ICUR calculation demonstrated that the use of TCZ will require additional costs in the amount of 14.2 million rubles for each additional year of quality life of the patient in comparison with alternative therapy. This ICUR value exceeds the WTP of Russian society by 4 times.

Conclusion. The study demonstrated a decrease in RA activity and no changes in patients' QoL on the background of 12-month therapy with TCZ and other biologic drugs. This affected the results of the CUA, which found that short-term use of biologic therapy was economically inappropriate. Analysis with increasing number of patients and duration of therapy will allow to assess the clinical and economic feasibility of using biologic drugs in RA patients

Keywords: rheumatoid arthritis, quality-adjusted life year, genetic engineering biological agents, EQ-5D-3L, cost-utility, DAS28

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [11, 13]. РА страдают более 18 миллионов человек во всем мире [26]. Согласно официальной статистике, в Российской Федерации зарегистрировано 324 501 больных (274,3 на 100 тыс. человек), хотя истинная распространенность РА может превышать официальные данные более, чем в 2,5 раза [4]. Манифестация РА обычно происходит в среднем возрасте, наиболее часто встречаясь среди 40-55-летних пациентов [13]. РА чаще диагностируют у женщин, чем у мужчин (соотношение – 4:1 у людей среднего возраста и 2:1 у пожилых людей) [24].

РА является социально значимым заболеванием, так как уже в первые годы от начала болезни приводит к потере трудоспособности у большинства пациентов, а также существенно сокращает продолжительность их жизни [41]. РА характеризуется хроническим эрозивным артритом и развитием системного поражения внутренних органов, приводящим со временем к разрушению суставов и необратимым функциональным нарушениям, что вызывает значимое ухудшение качества жизни (КЖ) пациентов [9].

Согласно современным клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом РФ, всем больным РА показано назначение базисных противовоспалительных препаратов [41]. Однако при наличии факторов риска неблагоприятного прогноза и при недостаточной эффективности стандартной терапии лечение рекомендуется проводить генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [41]. Для лечения РА они представлены лекарственными препаратами (ЛП) из групп: ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6), анти-В-клеточные препараты и блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов [41].

Ингибиторы ФНО α (абатацепт, этанерцепт, инфликсимаб и др.) подавляют синтез медиаторов «острофазового» воспалительного ответа, деструкции костной и хрящевой ткани, ангиогенеза, блокирование перемещения (traffic) лейкоцитов в зону воспаления, восстановление иммунного гомеостаза, опосредуемое нормализацией функции Т-регуляторных клеток [12]. Ингибитор рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб (ТЦЗ)) подавляет сигнальные пути, принимающие участие в развитии ревматоидного воспаления, и характеризуются быстрым развитием клинического и лабораторного эффектов [6, 14]. Применение анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб (РТМ)) обосновано образованием при РА аутоантител, индуцирующих развитие воспаления и деструкцию суставов: ревматоидного фактора (РФ) и антител к цитруллинированным белкам [12, 15].

Однако проблема оптимизации лекарственной помощи больным РА на сегодняшний день по-прежнему остается актуальной. Научной основой для ее решения является проведение фармакоэкономических исследований, которые одновременно учитывают клиническую эффективность и экономическую целесообразность применения различных стратегий лечения. Особенно в последнее время становятся актуальными клиничко-экономические исследования, учитывающие не только клинические и физические характеристики пациентов, но и качество их жизни, социальное функционирование и психологическое состояние (анализ «затраты-полезность»). На данный момент существует недостаточное количество отечественных исследований влияния ГИБП на РА [6, 40], которые позволили бы оценить утилитарность их применения в условиях здравоохранения РФ.

Цель исследования – оценить клиничко-экономическую эффективность терапии РА ТЦЗ в сравнении с другими видами ГИБП с помощью модели затраты-полезность.

Методика

В исследование было включено 56 пациентов со средней или высокой активностью РА (DAS28>3,2) и с достоверным диагнозом по классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. Пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли пациенты (n=30), получавшие терапию ТЦЗ внутривенно капельно 1 раз в 4 недели из расчета 8мг/кг (медиана доз – 560 мг); во вторую группу (n=26) – РТМ внутривенно капельно 1 раз в 6 месяцев по 1000 мг (n=17), этанерцепт подкожно 1 раз в неделю по 50 мг (n=6) или адалимумаб подкожно 1 раз в 2 недели по 40 мг (n=3).

Всем пациентам было проведено измерение активности заболевания при помощи индекса DAS28 и уровня качества жизни (КЖ) с использованием опросников EQ-5D-3L при включении в исследование и через 12 месяцев. Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу, активности РА по индексу Disease Activity Score 28 (DAS28), оценке боли по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) и КЖ по индексу EQ-5D (QoL) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов по группам при включении в исследование

Параметры	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=26)
Возраст, лет	56 [46;63]	52 [39;65]
Пол (жен/ муж), n (%)	25/5 (16,7±16,7%)	21/5 (19,2±17,6%)
Продолжительность РА, лет	8,5 [4;12]	4 [2;13]
IgM РФ+ (>20 Ед/мл), n (%)	80±8,2%	73±10,2%
АЦЦП+ (>20 Ед/мл), n (%)	80±8,2%	69,2±10,9%
Активность РА, DAS28	6,1 [5,3;6,4]	5,9 [5,2;6,4]
ВАШ	5,5 [3,5;6,6]	5,0 [4,5;7,0]
КЖ по индексу EQ-5D (QoL)	0,704 [0,459;0,745]	0,704 [0,459;0,771]

Для определения клиничко-экономической эффективности исследуемых ЛП методом «затраты-полезность» (англ. Cost-utility analysis, CUA), был разработан алгоритм с использованием опросника EQ-5D (рисунок 1), основанный на определении «полезности» (Utility), анализе затрат и расчете коэффициента «затраты-полезность» (коэффициент CUA).

КЖ пациентов определялось с помощью адаптированной русскоязычной версии опросника EQ-5D-3L. Он состоит из 5 основных доменов, позволяющих оценить состояние пациента по соответствующим показателям. Каждый домен оценивается в зависимости от степени выраженности проблемы. В результате анализа получается определенная числовая последовательность, которая представляет уникальный профиль «состояния здоровья» каждого пациента.

Числовая последовательность переводилась в индекс EQ-5D (Quality of Life (QoL)) с использованием уникальных для РФ весовых коэффициентов по формуле: $QoL = 1 - \sum_{i=1}^5 \text{Вариант ответа}_i \times \text{Весовой коэффициент}_i$, где i – номер домена, j – номер варианта ответа [44].

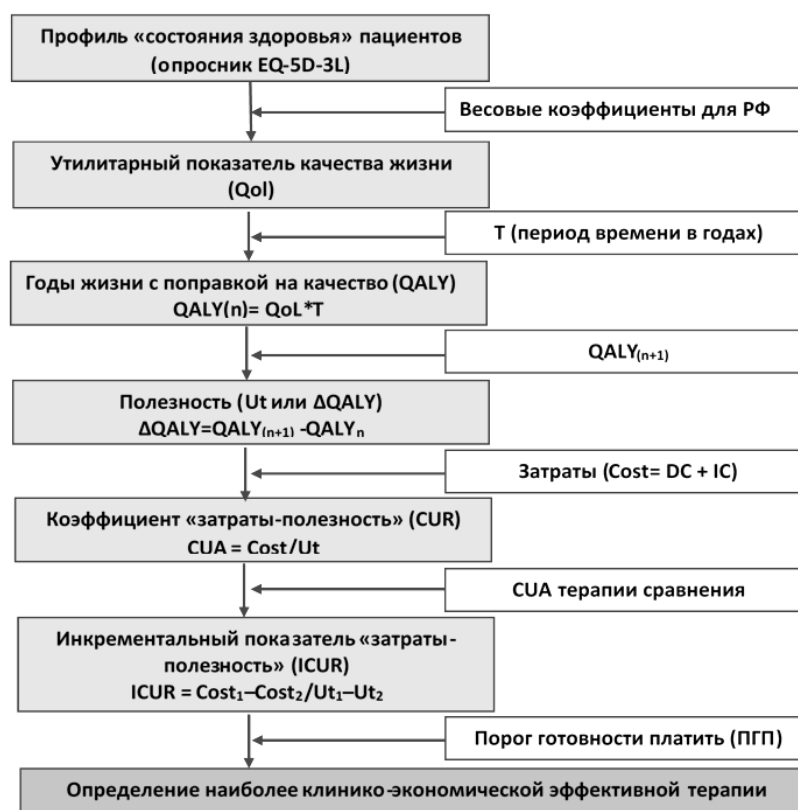


Рис. Алгоритм анализа «затраты-полезность» с использованием опросника EQ-5D. DC – прямые затраты; IC – непрямые затраты; Cost1 и Cost2 – затраты на альтернативные терапии; Ut1 и Ut2 – полезность каждого из анализируемых подходов лечения

Весовые коэффициенты были рассчитаны по данным, полученным V. Omelyanovskiy и соавт. [32] при исследовании опросника EQ-5D-3L на российской популяции (табл. 2).

Таблица 2. Набор весовых значений EQ-5D-3L для российской популяции

Домены	Коэффициент	
	Умеренные нарушения	Выраженные нарушения
Подвижность	0,041	0,458
Уход за собой	0,075	0,246
Повседневная активность	0,073	0,242
Боль/дискомфорт	0,066	0,377
Тревога	0,041	0,179

По данным опросника была рассчитана полезность различных состояний здоровья и оценены годы жизни с поправкой на их качество (Quality Adjusted Life Years, QALY). Результатом анализа «затраты – полезность» являлся коэффициент CUA, который представляет собой отношение затрат на лечение к эффективности. Чем меньше это соотношение, тем менее значимые затраты производятся на единицу полезности, а значит рассматриваемая терапия является более экономически выгодной. Показатель полезности $\Delta QALY$ (Utility) и коэффициент CUA рассчитывались по формулам, представленным на рисунке.

В качестве затрат в исследовании учитывались только прямые медицинские затраты (англ. direct cost, DC), которые включали стоимость курса лекарственной терапии РА. Затраты на ЛП были рассчитаны по медиане дозы, назначенной пациентам в исследовании, и по данным стоимости 1 мг ЛП [42] (табл. 3).

Таблица 3. Стоимость терапии ГИБП

ЛПП	Цена 1 мг, руб.	Режим дозирования ЛПП, медиана дозы	Курсовая доза (12 мес.), мг	Курсовая стоимость (12 мес.), руб.
Тоцилизумаб (Актема®)	91,53	1 раз в 4 недели, 8 мг на кг, 560 мг	$52/4 \times 560 = 7280$	$91,53 \times 7280 = 666\,338,4$
Ритуксимаб (Ацеллбия®)	76,30	1 раз в 6 месяцев, 1000 мг	$52/26 \times 1000 = 2000$	$76,30 \times 2000 = 152\,600$
Адалимумаб (Хумира®)	542,62	1 раз в 2 недели, 40 мг	$52/2 \times 40 = 1040$	$542,62 \times 1040 = 564\,324,8$
Этанерцепт (Энбрел®)	164,72	1 раз в неделю, 50 мг	$52/1 \times 50 = 2600$	$164,72 \times 2600 = 428\,272$

Для сравнения CUA исследуемых терапий РА был использован инкрементальный показатель «затраты-полезность» ICUR (англ. incremental cost-utility ratio) (рис. 1). Показатель ICUR оценивался в соотношении его с «порогом готовности платить» (ППП), который показывает какую сумму общество может заплатить с целью достижения необходимого результата. Расчет ППП проводился по принятой формуле: $ППП = (3 \times ВВП) / n$ [27], где ВВП – внутренний валовой продукт государства (2023 год – 171 041,0 млрд руб. [43]); n – количество человек населения страны (2023 год – 146 447 424 человек [43]). На 2023 год ППП в РФ составил 3 503 803,52 рублей на человека.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 12». Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для проверки достоверности при сравнении групп использовали непараметрический критерий знаков (sign test). Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Через 12 месяцев проводимой терапии в обеих группах отмечено значительное уменьшение активности РА: в 1 группе 1 у 12 (40%) пациентов отмечена низкая активность (DAS28 2,6-3,1), у 18 (60%) – ремиссия (DAS28 < 2,6) заболевания; во 2 группе – 12 (46%) больных достигли умеренной (DAS28 3,2-5,0) и 14 (54%) низкой активностей заболевания. К завершению исследования достоверно снизились медианы DAS28 по группам больных, показатели КЖ не изменились (табл. 4).

Таблица 4. Показатели DAS и КЖ у пациентов по группам при включении в исследование и через 12 месяцев

Показатель	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=26)		
	Исходные значения	12 мес.	p	Исходные значения	12 мес.	p
DAS28	6,1 [5,3;6,4]	2,2[1,8;2,0]	<0,001	5,9 [5,2;6,4]	4,1 [3,3;4,8]	0,03
QoL	0,704 [0,459;0,745]	0,745 [0,704;0,779]	0,09	0,704 [0,459;0,771]	0,725 [0,587;0,820]	0,38
ΔQALY	0,041			0,021		

Приращение сохраненных лет качественной жизни ΔQALY в первой группе составило 0,041, во второй – в 2 раза меньше (0,021). Разница между степенью реакции по динамике индекса активности и индекса КЖ может быть обусловлена тем, что показатели КЖ, как правило, более субъективны, чем клинические параметры. На КЖ оказывает влияние не только самочувствие пациента, обусловленное клиническими проявлениями болезни, но и его психическое состояние, социальная активность, семейное и материальное положение [2].

Проведенный в каждой группе пациентов расчет коэффициента CUA показал, что за 1 QALY при терапии ТЦЗ потребуется заплатить 16,2 млн. рублей, в группе сравнения – 18,2 млн. рублей (табл. 5).

Таблица 5. Коэффициент CUA для групп сравнения и ICUR

Показатель	1 группа (ТЦЗ)	2 группа (другие ГИБП)
Стоимость года терапии, руб.	666 338,4	381 732,3
ΔQALY	0,041	0,021
Коэффициент CUA	16 252 156,1	18 177 727,1
ICUR	14 230 306,5	

Дальнейший расчёт инкрементального показателя «затраты-полезность» (ICUR) продемонстрировал, что применение ТЦЗ потребует дополнительных затрат в размере 14,2 млн. рублей за каждый дополнительный год качественной жизни пациента в сравнении с терапией сравнения. Данное значение ICUR превышает ППП российского общества (3,5 млн. рублей на человека в год) в 4 раза.

Обсуждение результатов исследования

За последние десятилетия применение ГИБП у пациентов с РА позволило добиться значимых результатов коррекции тяжелой формы РА и других воспалительных процессов суставов [21, 23]. В ряде исследований было продемонстрировано преимущество ТЦЗ над другими ГИБП при лечении РА [18, 19, 25, 29, 31]. Так, в исследовании Humby F. et al. [29] была доказана клиническая эффективность ТЦЗ по CDAI в сравнении с ритуксимабом (особенно у пациентов с низким содержанием В-клеток), и зафиксировано улучшение КЖ пациентов из группы ТЦЗ. Преимущество ТЦЗ над ингибиторами ФНО было показано в исследовании Backhaus M. et al. [19]: пациенты, принимавшие ТЦЗ в сочетании с БПВП или в качестве монотерапии, значительно чаще достигали ремиссии и сообщали о более заметных улучшениях результатов по сравнению с ингибиторами ФНО (БПВП+ТЦЗ – 44,0%, монотерапия ТЦЗ – 37,2%, ингибиторы ФНО – 29,6%). Более значимая положительная динамика в показателях активности заболевания при монотерапии ТЦЗ по сравнению с ингибиторами ФНО была показана на анализе удовлетворенности пациентов и врачей (ВАШ) в исследовании Kaufmann J. et al. [31] (75,3% против 66,8% и 74,9% против 67,1% соответственно), поэтому значительно больше пациентов решили продолжить терапию именно этим препаратом (89,7% против 75,8%).

Также была подтверждена клиничко-экономическая эффективность применения ТЦЗ [20, 22, 38]. В нашей ранее проведенной работе [5] была продемонстрирована экономическая целесообразность и положительное влияние терапии ТЦЗ на активность РА – в группе ТЦЗ более часто отмечался хороший ответ (текущий DAS28 \leq 3,2 и улучшение по сравнению с исходным DAS28 $>$ 1,2) на терапию (56,3%), а затраты на достижение ответа по DAS28 в этой группе (1 094 772 руб.) оказались ниже, чем в других группах более, чем в 2 раза. Однако большинство фармакоэкономических исследований ГИБП при РА было проведено методом «затраты-эффективность» (СЕА), где за эффективность принимались изменения индексов активности болезни.

Наряду с методом СЕА в клиничко-экономическом анализе широко применяется метод CUA для оценки альтернативных медицинских вмешательств [8, 17, 33, 35, 39] и фармакотерапии различных заболеваний [1, 3, 15], в том числе и РА [28, 30, 34, 36, 40]. Однако отечественных сравнительных клиничко-экономических исследований ЛП при РА с использованием данного метода нами обнаружено не было.

Существует несколько методов оценки полезности, наиболее значимым из которых является метод определения предпочтений пациентов с помощью стандартизованных опросников [10]. Особое место среди них занимают опросники группы EQ-5D [44]. Руководство пользователя EQ-5D-Y рекомендует для преобразования индекса QoL в QALY использовать уникальные для каждой страны набор весовых значений [45]. До недавнего времени для РФ не существовало такого набора значений. Только в 2021 г. V. Omelyanovskiy et al. [32] были получены значения QALY для российской популяции, которые и использовались в нашем исследовании.

Несмотря на достоверное снижение активности заболевания в обеих группах (с 6,1 до 2,2 в первой группе и с 5,9 до 4,1 во второй группе) нам не удалось выявить у пациентов значимого улучшения КЖ. Такие результаты могут быть объяснены малой длительностью применения ГИБП. В исследовании Nancy A. Shadick et al. [37] было доказано прогрессивное снижение баллов HAQ при использовании биопрепаратов с течением времени – в регрессионной модели увеличение коэффициента биологического воздействия достоверно ассоциировалось со снижением оценки

КЖ во время наблюдения ($\beta = -0,096$; $P < 0,001$). В ранее проведенном нами исследовании [7] при длительности приема ТЦЗ 260,4 [251,5; 283,4] недель (около 5 лет) по результатам анализа опросников КЖ SF-36, EQ-5D, RAPID 3 и HADS D было выявлено достоверное улучшение КЖ пациентов.

Незначительное улучшение КЖ пациентов в исследовании нашло отражение в чрезвычайно высоких значениях коэффициента CUA, что при сравнении с ППП выявило экономическую нецелесообразность обоих типов лечения. Учитывая высокую клиническую эффективность ТЦЗ и других ГИБП и субъективность восприятия пациентами своего состояния, анализ CUA при изучении клинико-экономических характеристик ГИБП следует проводить совместно с анализом СЕА, либо при более длительном применении биологической терапии.

Заключение

Выявлено снижение активности РА на фоне 12-месячной терапии ГИБП, особенно выраженное в группе больных, получающих ТЦЗ. Однако снижение активности заболевания не отразилось на динамике КЖ пациентов, что повлияло на результаты CUA, выявившего экономическую нецелесообразность кратковременного применения ГИБП. Для правильной оценки целесообразности и экономической эффективности применения ГИБП в терапии больных РА необходимо продолжение изучения метода «затраты-полезность» при увеличении численности больных и длительности использования ГИБП.

Литература (references)

1. Абдуллаев М.А., Кантемирова Б.И., Чернышева Е.Н., Романова А.Н. Анализ «затраты-полезность» персонализированной антиагрегантной терапии // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2023. – Т.4, №1. – С. 17-26. [Abdullaev M.A., Kantemirova B.I., Chernysheva E.N., Romanova A.N. *Prikaspijskij vestnik mediciny i farmacii*. Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy. – 2023. – V.4, N1. – P. 17-26. (in Russian)]
2. Андрианова И.А., Амирджанова В.Н., Жорняк А.П., Кричевская О.А. и др. Комплексная оценка качества жизни больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология – 2006. – №2. – С. 11-17. [Andrianova I.A., Amirdzhanova V.N., Zhornjak A.P., Krichevskaja O.A. i dr. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. Rheumatology Science and Practice. – 2006. – N2. – P. 11-17. (in Russian)]
3. Аринина Е.Е., Рашид М.А. Долгосрочный экономический анализ эффективности поддерживающей терапии ритуксимабом при фолликулярной лимфоме // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т.4, №2, – С. 18-25. [Arinina E.E., Rashid M.A. *Farmakojekonomika. Sovremennaja farmakojekonomika I farmakojepidemiologija*. Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeepidemiology. – 2011. – Т.4, N2. – С. 18-25. (in Russian)]
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т.46, №1. – С. 32–9. [Galushko E.A., Nasonov E.L. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. Almanac of Clinical Medicine. – 2018. – V.46, N1. – P. 32-39. (in Russian)]
5. Герасимова Д.А., Герасимова Е.В., Захарова О.В., Попкова Т.В. и др. Клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических и таргетных препаратов при ревматоидном артрите: модель затраты на респондента // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2022. –Т.10, №1. – С. 22-28. [Gerasimova D.A., Gerasimova E.V., Zaharova O.V., Popkova T.V. i dr. *Farmakojekonomika: teorija i praktika*. Pharmacoeconomics: theory and practice. – 2022. –V.10, N1. – P. 22-28. (in Russian)]
6. Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф., Насонов Е.Л. Фармакоэкономический анализ применения тоцилизумаба в терапии ревматоидного артрита.Имитационное моделирование // Научно-практическая ревматология. – 2010. – Т.48, №2. – С. 87. [Goryachev D.V., Erdes Sh.F., Nasonov E.L. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. Rheumatology Science and Practice. – 2010. – V.48, N2. – P. 87. (in Russian)]
7. Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Герасимова Д.А., Кондратюк П.А. Оценка качества жизни, функциональной недостаточности, скрининг тревоги и депрессии у больных ревматоидным артритом на фоне пятилетней терапии тоцилизумабом // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – №4. – С.47-62. [Gerasimova E.V., Popkova T.V., Gerasimova D.A., Kondratyuk P.A. *Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki*. Current problems of health care and medical statistics. – 2023. – N4. – P.47-62. (in Russian)]

8. Дарвин В.В., Поборский А.Н., Асутаев Ш.Д. Клинико-экономическая оценка эффективности ненавязных способов паховой герниопластики // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2022. – Т.181, №6. – С. 26-31. [Darvin V.V., Poborskij A.N., Asutaev Sh.D. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova*. Bulletin of surgery named after I.I. Grekova. – 2022. – V.181, N6. – P. 26-31. (in Russian)]
9. Зырянов С.К., Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ применения препарата Актемра® в первой линии лечения ревматоидного артрита в режимах комбинированной и монотерапии // Качественная клиническая практика. – 2016. – №3. – С. 22-34. [Zyryanov S.K., Cheberda A.E., Belousov D.Yu. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. Good Clinical Practice. – 2016. – N3. – P. 22-34. (in Russian)]
10. Мусина Н.З., Федяева В.К. Методы расчета QALY как интегрального показателя эффективности в процессе комплексной оценки лекарственных препаратов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2017. – Т.10, №1. – С. 66-71. [Musina N.Z., Fedyaeva V.K. *Farmakoekonomika. Sovremennaja farmakoekonomika i farmakoepidemiologija*. Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeepidemiology. – 2017. – T.10, №1. – С. 66-71. (in Russian)]
11. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // В кн.: Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. *Revmatologija. Nacional'noe rukovodstvo* / Pod. red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. Rheumatology. National leadership / Ed. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. – Moscow: GJeOTAR-Media. – 2008. – P. 290-331. (in Russian)]
12. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т.51, №2. – С. 163-169. [Nasonov E.L., Karateev D.E. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. Rheumatology Science and Practice. – 2013. – V.51, №2. – P. 163-169. (in Russian)]
13. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит // В кн.: Ревматология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 17-53. [Nasonov E.L., Karateev D.E. *Revmatologija. Rossijskie klinicheskie rekomendacii* / Pod red. E.L. Nasonova. Rheumatology. Russian clinical guidelines / Ed. E.L. Nasonov. – Moscow: GJeOTAR-Media, 2017. P. 17-53. (in Russian)]
14. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т.49, №6. – С. 46-56. [Nasonov E.L. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. Rheumatology Science and Practice. – 2011. – V.49, N6. – P. 46-56. (in Russian)]
15. Соколова В.Д., Младов В.В., Саблева Н.А., Толкачева Д.Г. Эффективность биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации для терапии взрослых пациентов с активным ревматоидным артритом: Систематический обзор и сетевой метаанализ // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2022. – Т.44, №1. – С. 50-64. [Sokolova V.D., Mladov V.V., Sableva N.A., Tolkacheva D.G. *Medicinskie tehnologii. Ocenka i vybor*. Medical technologies. Evaluation and selection. – 2022. – V.44, N1. – P. 50-64. (in Russian)]
16. Соколова О.П. Фармакоэкономическое обоснование выбора базового гипнотика для общей анестезии при общехирургических вмешательствах // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2006. – Т.165, №4. – С. 60-64. [Sokolova O.P. *Vestnik hirurgii imeni I. I. Grekova*. Bulletin of surgery named after I. I. Grekov. – 2006. – V.165, N4. – P. 60-64. (in Russian)]
17. Яковлев М.В., Куликов А.Ю., Соков Е.Л., Корнилова Л.Е. Анализ «затраты – полезность» лечения поясничного остеохондроза методом внутрикостных блокад. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т.5, N3. – С. 13-19. [Yakovlev M.V., Kulikov A.U., Sokov E.L., Kornilova I.E. *FARMAKOJEKONOMIKA. Sovremennaja farmakoekonomika i farmakoepidemiologija*. PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeepidemiology. – 2012. – V.5, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
18. Alfonso-Cristancho R., Armstrong N., Arjunji R., Riemsma R., et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis // Clinical rheumatology. – 2017. –V.36, N1. – P. 25-34.
19. Backhaus M., Kaufmann J., Richter C., et al. Comparison of tocilizumab and tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice // Clinical rheumatology. – 2015. – V.34, N4. – P. 673-681.
20. Best J.H., Vlad S.C., Pei J. Comparative Cost per Response for 4 Clinical Endpoints with Tocilizumab Monotherapy vs Adalimumab Monotherapy in a Head-to-Head Randomized Double-Blind Superiority Trial (ADACTA) in Patients with Rheumatoid Arthritis // Rheumatology and therapy. – 2020. – V.7, N1. – P. 165-171.
21. Boyadziewa V.V., Stoilov N., Stoilov R.M., Tachkov K., et al. Quality of Life and Cost Study of Rheumatoid Arthritis Therapy With Biological Medicines. *Frontiers in pharmacology*. – 2018. – V.9. – P. 794.
22. Diamantopoulos A., Finckh A., Huizinga T., Sungher D.K. et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis in the UK // *Pharmacoeconomics*. – 2014. – V.32, N8. – P. 775-87.

23. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology / European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – V.70, N3. – P. 404-413.
24. Finckh A., Gilbert B., Hodkinson B., et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2022. – V.18, N10. – P. 591-602.
25. Frisell T., Dehlin M., Di Giuseppe D., Feltelius N., et al. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register // *Rheumatology (Oxford)*. – 2019.
26. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet (London, England)*. – 2020. – V.396, №10258. – P. 1204-1222.
27. Guilbert J.J. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life // *Educ Health (Abingdon)*. – 2003. – V.16, №2. – P. 230.
28. Hartman L., El Alili M., Cutolo M., Opris D., et al. Cost-effectiveness and cost-utility of add-on, low-dose prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: The pragmatic, multicenter, placebo-controlled GLORIA trial // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – 2022. – V. 57.
29. Humby F., Durez P., Buch M.H., Lewis M.J., et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial // *Lancet (London, England)*. – 2021. – V.397, №10271. – P. 305-317.
30. Karpes Matusevich A.R., Lai L.S., Chan W., Swint J.M. et al. Cost-utility analysis of treatment options after initial tumor necrosis factor inhibitor therapy discontinuation in patients with rheumatoid arthritis // *Journal of managed care & specialty pharmacy*. – 2021. – V.27, N1. – P. 73-83.
31. Kaufmann J., Feist E., Roske A.E., Schmidt W.A. Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice // *Clinical rheumatology*. – 2013. – V.32, N9. – P. 1347-1355.
32. Omelyanovskiy V., Musina N., Ratushnyak S., Bezdenezhnykh T., et al. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia // *Qual Life Res*. – 2021. – V.30, N7. – P. 1997-2007.
33. Narducci M.L., Nurchis M.C., Ballacci F., Giordano F. et al. Cost-utility of cardiac contractility modulation in patients with heart failure with reduced ejection fraction in Italy // *ESC heart failure*. – 2024. – V.11, N1. – P. 229-239.
34. Nathalie L.M., Mulligen V.E., Maria WAEA, Wilhelmina H.J.M. et al. Comparing cost-utility of DMARDs in autoantibody-negative rheumatoid arthritis patients // *Rheumatology (Oxford)*. – 2021. – V.60, N12. – P. 5765-5774.
35. Permsuwan U., Singhatanadgige S., Boonpipattanapong K., Slisatkorn W. et al. Cost-utility analysis of sutureless and rapid deployment versus conventional aortic valve replacement in patients with moderate to severe aortic stenosis in Thailand // *PLoS One*. – 2024. – V.19, N1.
36. Prawjaeng J., Leelahavarong P., Budtarad N., Pilasant S., et al. Cost-utility analysis of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs), targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) and biosimilar DMARDs (bsDMARDs) combined with methotrexate for Thai rheumatoid arthritis patients with high disease activity // *BMC health services research*. – 2023. – V.23, N1. – P. 561.
37. Shadick, N.A., Gerlanc, N.M., Frits, M.L. et al. The longitudinal effect of biologic use on patient outcomes (disease activity, function, and disease severity) within a rheumatoid arthritis registry // *Clinical Rheumatology*. – 2019. – V.38. – P. 3081-3092.
38. Soini E.J., Hallinen T.A., Puolakka K., Vihervaara V., et al. Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis // *Journal of medical economics*. – 2012. – V.15, N2. – P. 340-351.
39. Uno S., Goto R., Honda K., Uchida S. et al. Cost-Effectiveness of Universal Asymptomatic Preoperative SARS-CoV-2 Polymerase Chain Reaction Screening: A Cost-Utility Analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2024. – V.78, N1. – P. 57-64.
40. Van De Laar C.J., Oude Voshaar MAH, Fakhouri WKH, Zaremba-Pechmann L., et al. Cost-Effectiveness of a JAK1/JAK2 Inhibitor vs a Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug (bDMARD) in a Treat-to-Target Strategy for Rheumatoid Arthritis // *ClinicoEconomics and outcomes research*. – 2020. – V.12. – P. 213-222.
41. Гарант. РУ: [сайт]. – Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021 г.). – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775973/>. (дата обращения: 12.02.2024)
42. Государственный реестр лекарственных средств: [сайт]. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (дата обращения: 15.09.2023)
43. Федеральная служба государственной статистики [сайт]. – URL: <https://rosstat.gov.ru>. (дата обращения: 22.11.2023)

44. Euroqol: [сайт]. – Роттердам. – URL: <https://euroqol.org>. (дата обращения: 23.11.2023)
45. EuroQol Research Foundation: [сайт] // User guides. – URL: <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/user-guides/>. (дата обращения: 23.11.2023)

Информация об авторах

Герасимова Дарья Александровна – ассистент кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России. E-mail: gerasimova_d_a@staff.sechenov.ru

Кондратюк Полина Андреевна – студентка института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России. E-mail: kondratyuk_p_a@student.sechenov.ru

Герасимова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: gerasimovaev@list.ru

Захарова Оксана Васильевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, зав. кафедрой организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО ПММУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. E-mail: zakharova_o_v@staff.sechenov.ru

Лобутева Людмила Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО ПММУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. E-mail: lobuteva_l_a@staff.sechenov.ru

Попкова Татьяна Валентиновна – доктор медицинских наук, зав. лабораторией системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: popkovatv@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.03.2024

Принята к печати 30.05.2024

ЮБИЛЕИ

УДК 61(091):616/614

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.36 EDN: TNZFES

**ЛЮДМИЛА ВЯЧЕСЛАВОВНА КОЗЛОВА:
К ЮБИЛЕЮ ВРАЧА-ПЕДИАТРА, ПЕДАГОГА, УЧЕНОГО, ОБЩЕСТВЕННОГО ДЕЯТЕЛЯ
© Бекезин В.В., Пересецкая О.В., Нагорная С.В.**

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



Фото 1. Людмила Вячеславовна Козлова
д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации

Резюме

К 75-летию юбилею Людмилы Вячеславовны Козловой в статье представлен краткий обзор ее жизненного пути и значимого вклада как педагога и учёного в российское медицинское образование и медицинскую науку; как врача-педиатра и общественного деятеля в развитие Смоленской педиатрической школы и практического здравоохранения в России.

Ключевые слова: Козлова Л.В., врач, ученый, педагог, общественный деятель, юбилей

LYUDMILA VYACHESLAVOVNA KOZLOVA:
TO THE ANNIVERSARY OF THE PEDIATRICIAN, TEACHER, SCIENTIST, PUBLIC FIGURE
Bekezin V.V., Peresetskaya O.V., Nagornaya S.V.
Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., Smolensk, Russia

Resume

On the occasion of Lyudmila Vyacheslavovna Kozlova's 75th anniversary, the article provides a brief overview of her life path and significant contribution as a teacher and scientist to Russian medical education and medical science; as a pediatrician and public figure to the development of the Smolensk Pediatric School and practical healthcare in Russia.

Keywords: Kozlova L.V., doctor, scientist, teacher, public figure, anniversary

Введение

4 августа 2024 г. педиатры России отмечают юбилей известного ученого-педиатра, Заслуженного деятеля науки РФ, Заслуженного врача РФ, Председателя Смоленского регионального отделения Союза педиатров России, профессора Людмилы Вячеславовны Козловой.

Краткая биографическая справка

Людмила Вячеславовна Козлова (фото 1) родилась 4 августа 1949 года в г. Кедабек Азербайджанской ССР (ныне – Азербайджанская Республика). В 1966 г., сразу после окончания школы с золотой медалью, стала студенткой вновь образованного педиатрического факультета Смоленского государственного медицинского института (СГМИ), который окончила в 1972 г., затем в течение 2 лет обучалась в клинической ординатуре по педиатрии, после которой работала врачом-педиатром в Смоленской областной детской клинической больнице. В дальнейшем профессиональная судьба юбиляра на долгие годы была тесно связана со Смоленским Государственным Медицинским институтом (в последующем – академией), где она становится первым аспирантом кафедры госпитальной педиатрии (1976 г.) и продолжает педагогическую деятельность в качестве ассистента кафедры детских болезней (с 1979 г.), затем становится доцентом кафедры, с 1995 г. руководит вновь открытым курсом клинической интернатуры на педиатрическом факультете СГМИ. В период с 1996 г. по 2011 г. Л.В. Козлова заведовала кафедрой госпитальной педиатрии (позднее по её представлению переименована на кафедру госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС), с 2004 г. по 2010 г. успешно совмещая эту работу с должностью проректора по совместной работе с практическим здравоохранением и последипломному образованию СГМА. При этом ее научно-педагогическая деятельность на всех этапах гармонично сочеталась с лечебно-диагностической и консультативной работой: еженедельно проводились профессорские обходы в отделениях областной детской больницы и на других базах кафедры, консультировались самые диагностически сложные и тяжелые больные. Клинические разборы больных с участием врачей-интернов, клинических ординаторов, аспирантов, студентов педиатрического факультета становились мастер-классами, развивающими клиническое мышление, повышающими профессиональный уровень обучающихся на кафедре и практикующих врачей-педиатров, неонатологов. Людмила Вячеславовна Козлова впервые в Смоленске внедрила такие методы исследования новорожденных и детей раннего возраста как реоэнцефалография, электроэнцефалография, УЗИ головного мозга и эхокардиография; в это время обосновала в Минздраве России необходимость выделения Смоленской области за счет федерального бюджета ультразвукового аппарата Ausonics (США). Л.В. Козлова внедрила в первичное звено здравоохранения автоматизированную систему комплексной оценки вегетативного статуса с определением исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности и разработала критерии донозологической диагностики вегетативной дисфункции у детей и подростков.

С 2011 г. по 2013 г. Л.В. Козлова работала в практическом здравоохранении, заведующей отделением №1 стационара №1 Городской детской клинической больницы г. Смоленска.

В 2013 году Л.В. Козлова одержала победу на выборах депутатов Смоленской областной Думы V созыва и Правительством Смоленской области была делегирована в Совет Федерации Российской Федерации. Людмила Вячеславовна стала первым врачом в Совете Федерации, с октября 2013 г. занимала пост заместителя председателя комитета Совета Федерации по социальной политике, занималась международной и государственной деятельностью в рамках ОБСЕ и Парламентского собрания Союза Беларуси и России. Работа в Совете Федерации была высоко оценена, она неоднократно награждалась Благодарностями Председателя Совета Федерации РФ, Почетной грамотой Совета Федерации РФ, Почетной грамотой Парламентского собрания Союза Беларуси и России.

В настоящее время Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Козлова Л.В., как врач-педиатр, детский кардиолог и неонатолог с огромным опытом практической работы является советником-экспертом в Смоленской областной детской клинической больнице и президентом Смоленского регионального отделения Союза педиатров России.

Семейную врачебную династию продолжают сын (член-корреспондент РАН, профессор Роман Сергеевич Козлов) и дочь (канд. мед. наук Ирина Сергеевна Козлова) Людмилы Вячеславовны.

*Вклад Л.В. Козловой в развитие педиатрической науки
и Смоленской педиатрической школы*

Л.В. Козлова внесла весомый вклад в развитие педиатрической науки. Ее незаурядный талант исследователя проявился уже в начале научной карьеры. В кандидатской диссертации на тему «Состояние мозговой гемодинамики и ее связь с изменениями основных параметров гомеостаза при токсикозах у новорожденных и детей первых месяцев жизни» (1980 г.) были заложены идеи, успешно реализованные ею позднее при написании докторской диссертации на тему «Токсикоз у детей первых месяцев жизни (патогенез, клиничко-биохимические и электрофизиологические исследования, отдаленные последствия по данным катамнеза, роль факторов внешней среды, диспансеризация)», успешно защищенной в 1994 году. В составе коллектива авторов под руководством академика РАН, профессора Николая Николаевича Володина Людмила Вячеславовна принимала активное участие в создании и развитии нового направления в отечественной медицине – перинатологии. Людмила Вячеславовна является автором более 500 научных публикаций (включая монографии и руководства) [7, 10, 11, 13], в том числе, разделов в «Национальном руководстве по педиатрии», «Руководстве по амбулаторно-поликлинической педиатрии», «Руководстве по перинатологии», «Формулярном руководстве по лекарственным средствам». Имеет несколько рационализаторских предложений и патентов на изобретения в области педиатрии [4-6]. Под её руководством защищено 7 докторских и 20 кандидатских диссертаций [1-3, 8, 9, 12, 14, 15].

Ученики Л.В. Козловой, получившие путевку в жизнь, благодаря ее поддержке, продолжают трудиться в качестве научно-педагогических работников и врачей практического здравоохранения во многих регионах России. С 2009 г. в Смоленске впервые по её инициативе и непосредственном участии стали проводиться Всероссийские и межрегиональные педиатрические конференции, а с 2017 года на регулярной основе проводятся научно-практические конференции с международным участием «Медико-социальные аспекты охраны материнства и детства», с приглашением ведущих педиатров России и Республики Беларусь на Смоленщину. В 2022 году Союзом педиатров России (СПР), возглавляемым академиком РАН Лейлой Сеймуровной Намазовой-Барановой и Смоленским региональным отделением СПР проведена 3-я конференция «Медико-социальные аспекты охраны материнства и детства», а в 2024 году уже на 4-й конференции наряду с обсуждением актуальных вопросов педиатрии (с неонатального периода до 18 лет включительно), терапии (в том числе подростков и лиц молодого возраста), вопросов охраны здоровья женщин и репродуктивного здоровья подростков, планируется проведение круглого стола по проблемам отечественного здравоохранения и медицинского образования.

Признание научно-педагогической и общественной деятельности Л.В. Козловой

О достойном признании заслуг Людмилы Вячеславовны Козловой свидетельствуют многочисленные награды и звания, полученные ею на сегодняшний день. Л.В. Козлова награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (1991 г. и 2015 год); имеет почётное звание «Заслуженный врач Российской Федерации» (2002 г.); является в составе ведущих неонатологов и акушеров России лауреатом главной медицинской премии лучшим врачам России «Призвание» в номинации «За вклад в развитие нового направления в медицине – перинатологии» (2005 г.), Заслуженным деятелем науки Российской Федерации (2009 г.). Об однозначном признании заслуг Л.В. Козловой перед Alma Mater свидетельствуют представление ее Актовой речи на торжественном заседании Ученого совета вуза (2009 г.), а также избрание ее почетным профессором Смоленского государственного медицинского университета (2019 г.), Почетным членом Союза педиатров России (2021 г.).

Современный этап в жизни Л.В. Козловой

Л.В. Козлова активно занимается общественной деятельностью, участвуя в работе профессиональных общественных организаций. На протяжении многих лет являлась вице-президентом Ассоциации детских кардиологов России. На сегодняшний день Людмила Вячеславовна является президентом Смоленского регионального отделения Союза педиатров России (фото 2), председателем регионального отделения российских

специалистов перинатальной медицины, членом исполкома Общероссийского респираторного общества.



Фото 2. Л.В. Козлова выступает с приветственным словом от регионального отделения СПР на «Петряевских чтениях – 2023»

Л.В. Козлова активно участвует в разработке научно-практических программ для педиатров, много времени уделяет работе Смоленского отделения Союза педиатров России и «Школы педиатра». Ею внесен значимый вклад в создание и внедрение образовательных программ для родителей (созданная ею «Школа родителей доктора Козловой» пользуется неизменным успехом у широкой зрительской аудитории). Людмила Вячеславовна и сегодня, являясь экспертом и членом штаба регионального отделения Общероссийского народного фронта (ОНФ), тесно сотрудничая с Правительством Смоленской области и Министерством здравоохранения РФ, продолжает активно участвовать в обсуждении и принятии решений по актуальным проблемам в области медицинского образования и здравоохранения. До настоящего времени продолжает руководить выполнением кандидатских и докторских диссертаций. В феврале 2024 г. успешно прошла защита в Сеченовском медицинском университете кандидатской диссертации на тему «Оптимизация фармацевтической помощи детям и подросткам с артериальной гипертензией», консультантом которой являлась профессор Козлова Л.В., а в апреле 2024 года диссертация утверждена ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленское педиатрическое сообщество сердечно поздравляют Людмилу Вячеславовну Козлову с юбилейной датой со Дня Рождения и желают ей крепкого здоровья.

Пусть эта знаменательная дата придаст Вам, Людмила Вячеславовна, энергии и жизненных сил для будущих успехов и профессиональных достижений!

Литература (references)

1. Алимova И.Л. Формирование сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 1 типа у детей и их коррекция: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.09 / Смол. гос. мед. акад. – Смоленск, 2004. – 42 с. [Alimova I.L. *Formirovaniye serdechno-sosudistykh oslozhnenij pri saharanom diabete 1 tipa u detej i ih korrekciya*. Formation of cardiovascular complications in type 1 diabetes mellitus in children and

- their correction: abstract of the dissertation ... Doctors of Medical Sciences: 14.00.09 / Smol. state. med. acad. - Smolensk, 2004. - 42 p. (in Russian)]
2. Бекезин В.В. Ожирение и инсулинорезистентность у детей и подростков: метаболические, психологические, кардиоваскулярные аспекты, оптимизация лечения: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.09 / Бекезин Владимир Владимирович; [Место защиты: Смол. гос. мед. акад.]. - Смоленск, 2008. - 44 с. [Bekezin V.V. *Ozhirenie i insulinorezistentnost' u detej i podrostkov: metabolicheskie, psihologicheskie, kardiovaskulyarnye aspekty, optimizaciya lecheniya*. Obesity and insulin resistance in children and adolescents: metabolic, psychological, cardiovascular aspects, treatment optimization: abstract of the dissertation... Doctors of Medical Sciences: 14.00.09 / Bekezin Vladimir Vladimirovich; [Place of protection: Smol. state. med. acad.]. - Smolensk, 2008. - 44 p. (in Russian)]
 3. Бекезин В.В. Особенности метаболической адаптации и структурно-функциональные изменения ЦНС у новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.09. - Смоленск, 1999. - 23 с. [Bekezin V.V. *Osobennosti metabolicheskoy adaptacii i strukturno-funkcional'nye izmeneniya CNS u novorozhdennyh, perenessih hronicheskuyu vnutriutrobnuyu gipoksiyu*. Features of metabolic adaptation and structural and functional changes of the central nervous system in newborns who have suffered chronic intrauterine hypoxia: abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences: 14.00.09. - Smolensk, 1999. - 23 p. (in Russian)]
 4. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Коваленко О.М., Федоров Г.Н., Леонов С.Д. Способ выбора медикаментозной терапии метаболического синдрома у детей и подростков. Патент на изобретение RU 2408017 C1, 27.12.2010. Заявка № 2009142180/15 от 16.11.2009. [Bekezin V.V., Kozlova L.V., Kovalenko O.M., Fedorov G.N., Leonov S.D. *Sposob vy`bora medikamentoznoj terapii metabolicheskogo sindroma u detej i podrostkov*. The method of choosing drug therapy for metabolic syndrome in children and adolescents. Patent for the invention RU 2408017 C1, 12.27.2010. Application No. 2009142180/15 dated 11.16.2009. (in Russian)]
 5. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Козлов С.Б., Козлова И.С., Пересецкая О.В., Коваленко О.М. Способ определения качества жизни у детей и подростков с ожирением или метаболическим синдромом. Патент на изобретение RU 2372854 C1, 20.11.2009. Заявка № 2008140542/14 от 13.10.2008. [Bekezin V.V., Kozlova L.V., Kozlov S.B., Kozlova I.S., Peresetskaya O.V., Kovalenko O.M. *Sposob opredeleniya kachestva zhizni u detej i podrostkov s ozhireniem ili metabolicheskim sindromom*. A method for determining the quality of life in children and adolescents with obesity or metabolic syndrome. Patent for the invention RU 2372854 C1, 11.20.2009. Application No. 2008140542/14 dated 13.10.2008. (in Russian)]
 6. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Козлов С.Б., Миллягин В.А., Козлова И.С. Способ оценки показания для медикаментозной терапии лабильной артериальной гипертензии у детей с ожирением. Патент на изобретение RU 2337611 C1, 10.11.2008. Заявка № 2007111412/14 от 28.03.2007. [Bekezin V.V., Kozlova L.V., Kozlov S.B., Milyagin V.A., Kozlova I.S. *Sposob ocenki pokazaniya dlya medikamentoznoj terapii labil'noj arterial'noj gipertenzii u detej s ozhireniem*. A method for evaluating indications for drug therapy of labile arterial hypertension in obese children. Patent for the invention RU 2337611 C1, 11.10.2008. Application No. 2007111412/14 dated 03.28.2007. (in Russian)]
 7. Вегетативная дисфункция у детей и подростков/ Алимова И.Л., Бекезин В.В., Козлов С.Б. [и др.]; под редакцией Козловой Л.В.- М.: Геотар-Медиа, 2008.- 96 с. [Vegetativnaya disfunkciya u detej i podrostkov. Autonomic dysfunction in children and adolescents/ Alimova I.L., Bekezin V.V., Kozlov S.B. [et al.]; edited by Kozlova L.V.- М.: Geotar-Media, 2008.- 96 p. (in Russian)]
 8. Иголкина М.В. Вегетативная дисфункция и гемодинамические нарушения у детей с гипоталамическим синдромом и их коррекция: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.09 / Иголкина Марина Викторовна; [Место защиты: Ивановская государственная медицинская академия]. - Иваново, 2008. - 128 с. [Igolkina M.V. *Vegetativnaya disfunkciya i gemodinamicheskie narusheniya u detej s gipotalamicheskim sindromom i ix korrekciya*. Vegetative dysfunction and hemodynamic disorders in children with hypothalamic syndrome and their correction: dissertation... Candidate of Medical Sciences: 14.00.09 / Igolkina Marina Viktorovna; [Place of protection: Ivanovo State Medical Academy]. - Ivanovo, 2008. - 128 p. (in Russian)]
 9. Куманькова И.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем в различные возрастные периоды у детей, перенесших перинатальную энцефалопатию: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.09 / Смоленская гос. мед. академия. - Смоленск, 1998. - 22 с. [Kumankova I.N. *Funkcional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoj i vegetativnoj nervnoj sistem v razlichny'e vozrastny'e periody` u detej, perenessih perinatal'nyu e`ncefalopatiyu*. The functional state of the cardiovascular and autonomic nervous systems at various age periods in children who have undergone perinatal encephalopathy: abstract of the dissertation of the candidate of medical Sciences: 14.00.09 / Smolensk State Medical University. the academy. - Smolensk, 1998. - 22 p. (in Russian)]
 10. Метаболический синдром у детей и подростков/ Алимова И.Л., Бекезин В.В., Козлов С.Б. [и др.]; под редакцией Козловой Л.В.- М.: Геотар-Медиа, 2008.- 96 с. [Metabolicheskij sindrom u detej i podrostkov. Metabolic syndrome in children and adolescents/ Alimova I.L., Bekezin V.V., Kozlov S.B. [et al.]; edited by Kozlova L.V.- М.: Geotar-Media, 2008.- 96 p. (in Russian)]

11. Ожирение в детском возрасте. Ранняя профилактика метаболических и сердечно-сосудистых рисков [Текст]: монография / [Бекезин В. В. и др.; под ред. В.В. Бекезина, Л.В. Козловой]. – Смоленск: Смоленская гор. тип, 2016. – 172 с.; ISBN 978-5-94223-920-6. [*Ozhirenie v detskom vozraste. Rannaya profilaktika metabolicheskix i kardiovaskulyarny'x riskov.* Childhood obesity. Early prevention of metabolic and cardiovascular risks [Text]: monograph / [Bekezin V. V. et al.; edited by V.V. Bekezin, L.V. Kozlova]. – Smolensk: Smolenskaya mountain type, 2016. – 172 p.; ISBN 978-5-94223-920-6. (in Russian)]
12. Пересецкая О.В. Влияние вегетативной дисфункции и иммунных нарушений на течение сахарного диабета 1 типа у детей [Текст]: автореф. дис. на соиск...канд. мед. наук: 14.00.09/ Пересецкая Ольга Владимировна; [Место защиты: Смол. гос. мед. акад.]. – Смоленск, 2001. – 22 с. [Peresetskaya O.V. *Vliyanie vegetativnoj disfunkcii i immunny'x narushenij na techenie saxarnogo diabeta 1 tipa u detej.* Influence of autonomic dysfunction and immune disorders on the course of type 1 diabetes mellitus in children [Text]: abstract. Candidate of Medical Sciences: 14.00.09/ Peresetskaya Olga Vladimirovna; [Place of protection: Smol. State Medical Acad.]. – Smolensk, 2001. – 22 p. (in Russian)]
13. Ранняя диагностика и первичная профилактика состояний, ассоциированных с детским ожирением: монография / Бекезин В.В., Козлова Л.В., Пересецкая О.В. [и др.]; под ред. В.В. Бекезина, Л.В. Козловой. – Смоленск: Смоленская гор. тип., 2021. – 241 с.; ISBN 978-5-94223-2085. [*Rannaya diagnostika i pervichnaya profilaktika sostoyanij, associirovanny'x s detskim ozhireniem.* Early diagnosis and primary prevention of conditions associated with childhood obesity: monograph / Bekezin V.V., Kozlova L.V., Peresetskaya O.V. [et al.]; edited by V.V. Bekezin, L.V. Kozlova. – Smolensk: Smolenskaya gor. tip. 2021. – 241 p.; ISBN 978-5-94223-2085. (in Russian)]
14. Ташко Н.В. Ранняя диагностика и коррекция нарушений сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем у детей с желездефицитной анемией: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.08 / Ташко Наталья Викторовна; [Место защиты: Смол. гос. мед. акад.]. – Смоленск, 2012. – 18 с. [Tashko N.V. *Rannaya diagnostika i korrekciya narushenij serdechno-sosudistoj i vegetativnoj nervnoj sistem u detej s zhelezodeficitnoj anemiej.* Early diagnosis and correction of disorders of the cardiovascular and autonomic nervous systems in children with iron deficiency anemia: abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences: 14.01.08 / Tashko Natalia Viktorovna; [Place of protection: Smol. state. med. acad.]. – Smolensk, 2012. – 18 p. (in Russian)]
15. Цурцилина Е.А. Состояние центральной и церебральной гемодинамики у детей с суправентрикулярной миграцией водителя ритма функционального генеза в зависимости от вегетативного статуса: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.09 / Смол. гос. мед. акад. – Смоленск, 2005. – 21 с. [Tsurtsilina E.A. *Sostoyanie central'noj i cerebral'noj gemodinamiki u detej s supraventrikulyarnoj migraciej voditelya ritma funkcional'nogo geneza v zavisimosti ot vegetativnogo statusa.* The state of central and cerebral hemodynamics in children with supraventricular migration of the rhythm driver of functional genesis depending on the vegetative status: abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences: 14.00.09 / Smol. state. med. acad. – Smolensk, 2005. – 21 p. (in Russian)]

Информация об авторах

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

Пересецкая Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga_perec@inbox.ru

Нагорная Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, директор музея, доцент кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: svetlana_nagor@mail.ru

УДК 61(091):616/614

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.37 EDN: UKBICJ

**ДОЦЕНТ ПЕТР ИВАНОВИЧ ПОДЧЕКО
(К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)****ASSOCIATE PROFESSOR PETR IVANOVICH PODCHEKO
(TO THE 90TH ANNIVERSARY OF BIRTHDAY)**

Пётр Иванович Подчеко
(06.01.1934 - 23.12.2019)

6 января 2024 г. исполнилось 90 лет со дня рождения Петра Ивановича Подчеко, доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней СГМУ, который всю свою жизнь посвятил благородному делу подготовки будущих врачей, отдав много сил, свой педагогический талант высшей медицинской школе.

Петр Иванович родился в селе Горяны Унечского района Орловской (ныне Брянской) области в многодетной крестьянской семье. Перенес все тяготы и лишения, связанные с Великой Отечественной войной и трудным послевоенным периодом. В 1949 г. он окончил сельскую семилетнюю школу с похвальной грамотой и продолжил обучение в Клинцовской фельдшерско-акушерской школе (1949-1952 гг.). Получив диплом фельдшера с отличием, был принят на лечебный факультет Смоленского государственного медицинского института без вступительных экзаменов. Первый год учебы был трудным, приходилось самостоятельно осваивать программу средней школы по физике и химии параллельно обучению в вузе. В дальнейшем учеба давалась легко. П.И. Подчеко стал Ленинским стипендиатом.

В 1958 г. окончил медицинский институт с отличием. С этого года трудовая деятельность П.И. Подчеко неразрывно связана с кафедрой пропедевтики внутренних болезней Смоленского государственного медицинского института (ныне СГМУ). На этой кафедре произошло его рождение и становление как врача-терапевта, педагога и научного работника. Петр Иванович получил хорошую врачебную клиническую подготовку, обучаясь в клинической ординатуре по терапии на кафедре пропедевтики внутренних болезней (1958–1960 гг.) под руководством зав.

кафедрой доцента З.А. Горбунковой, ассистента В.В. Тимофеевой; позже, работая много лет ассистентом кафедры под руководством проф. Е.И. Зайцевой.

С первых лет ассистентской деятельности стал изучать изменение основных функций желудка у женщин с воспалительным и спаечным процессом внутренних половых органов. Результатом исследования явилась успешно защищенная в 1968 г. кандидатская диссертация на тему: «Основные функции желудка у женщин с неспецифическим воспалением гениталий», выполненная под руководством Е.И. Зайцевой. С 1994 г. до последних дней жизни он работал доцентом кафедры.

За годы трудовой деятельности П.И. Подчеко стал опытным клиницистом. Много лет он курировал и консультировал больных в базовых отделениях больницы, в Смоленской областной консультативной поликлинике, Смоленском родильном доме; был куратором терапевтической службы нескольких районов Смоленской области, никогда не отказывал врачам в помощи, срочно выезжая для осмотра тяжелых и диагностически неясных пациентов, неоднократно первым распознавал у больных достаточно редкую патологию.

Петр Иванович был активным участником внедрения в лабораторную службу Смоленской областной клинической больницы исследования белков сыворотки крови методом электрофореза (1959 г.). Первым на кафедре и в областной больнице освоил технику проведения ректороманоскопии (1959 г.), гастроскопии и аспирационной биопсии слизистой желудка с помощью аспирационного зонда (1960 г.), усовершенствовал баллонно-кимографической способ регистрации моторики желудка, используя свободно плавающий поплавочек с писчиком (1960 г.). Эти исследования молодой врач и ученый проводил больным терапевтического отделения областной больницы, результаты использовались и в диссертационных работах сотрудников.

В течение многих лет П.И. Подчеко принимал участие в организации и проведении клинических и клинико-анатомических конференций, регулярно выступал с научными докладами на заседаниях терапевтического и гастроэнтерологического обществ, на областных и межрегиональных научно-практических конференциях, был рецензентом кандидатских диссертаций, успешно выполнял обязанности координатора совместной работы коллектива кафедры с врачами практического здравоохранения.

Петр Иванович был прекрасным педагогом, одним из лучших преподавателей нашего вуза, блестяще владел методикой преподавания важнейшей клинической дисциплины, делился опытом с молодыми коллегами. При его участии подготовлено и опубликовано 14 учебно-методических пособий для студентов и врачей, отдельные пособия неоднократно переиздавались. По «Учебной истории болезни», написанной П.И. Подчеко, обучались многие поколения студентов.

Петр Иванович пользовался большим авторитетом среди студентов и сотрудников нашего вуза. В 2007 г. решением студенческого совета он был признан лучшим преподавателем среди клинических кафедр лечебного факультета Смоленской медицинской академии (1-е место с вручением статуэтки «Астерия»), а в 2015 г. его педагогическое мастерство отмечено дипломом 2-й степени.

Научные исследования П.И. Подчеко посвящены, главным образом, различным вопросам гастроэнтерологии. Он был автором более 65 научных работ, рационализаторского предложения, монографии «Размышление о язвенной болезни» (2006 г.).

Петр Иванович продолжал трудиться, честно выполняя свой профессиональный долг, до последних дней жизни. За более чем 60-летний период трудовой деятельности доцент П.И. Подчеко внес неоценимый вклад в развитие практического здравоохранения, в подготовку и воспитание многих поколений врачей. Его организованность, исключительная ответственность, уникальность, высочайшее педагогическое и врачебное мастерство, порядочность, доброта и человечность вызывали глубокое уважение у всех, кто его знал. Жизнь и профессиональная деятельность Петра Ивановича – олицетворение целой эпохи в развитии старейшей кафедры и всего нашего вуза.

О.И. Удoviкова, Е.В. Иванишкина