

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №1

2020



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2020, Т.19, №1**

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

Учредитель

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

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

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

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

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

Адрес редакции и издателя

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

Подписано в печать 16.03.2020 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Отпечатано:
в ООО «СГТ»

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

Главный редактор

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

Административная группа:

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора
А.В. Евсеев, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора
Н.А. Мицюк, докт. истор. наук, отв. секретарь

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); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Зинчук, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Г.М. Кавалевский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Е.И. Каманин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, проф. (РФ, Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, проф. (РФ, Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); З.А. Лемешко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); С.О. Лосенкова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); Л.Л. Лямец, канд. техн. наук, доц. (РФ, Смоленск); В.А. Милягин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Б.Ш. Минасов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Уфа); А.М. Миронов, докт. мед. наук, проф. (Италия, Милан); Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.Е. Новиков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Санкт-Петербург); А.А. Очкуренко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, проф. (РФ, Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); И.А. Платонов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, проф. (РФ, Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Рафальский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); Т.В. Русова, докт. мед. наук, проф., (РФ, Иваново); В.Г. Саложников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Е.М. Сливак, докт. мед. наук, проф. (РФ, Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); Т. Ульрих, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); Г. Хан, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доц. (Республика Беларусь, Витебск); А. Ювко, докт. хим. наук, проф. (Польша, Седлице)

Редакторы

М.А. Евсеева, В.Г. Иванова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников

СОДЕРЖАНИЕ

- Поздравление ректора Р.С. Козлова
со 100-летием СГМУ 5
- Козлов Р.С., Бекезин В.В. Место вузовской науки и
Смоленского государственного медицинского
университета в период реализации национального
проекта «Наука»: проблемы и перспективы 6

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Беленький Э.А.,
Переверзев В.А., Евсева М.А., Андрюк О.А., Журович
М.В., Побожий М.А. Влияние редокс-активных
металлокомплексов на маркеры гипоксии плазмы крови 12
- Прошин С.Н., Макушина А.А., Королёва Ю.А., Жукова
Т.Ю., Джабраилова М.М., Колесник Я.О.,
Сайгидмагомедов М.А., Дзейтов А.Х., Халтурина П.Б.,
Вейзер В.О. Значение сиалидаз в реверсии
злокачественного фенотипа опухолевых клеток,
происходящих из мышечной и нейральной ткани 20
- Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Деревцова С.Н., Адамов П.Г.,
Фролова О.А., Козлова Е.К., Колпакова М.А.,
Соловьёва И.Н., Кошеварова Н.П., Дмитриева Е.В.,
Петров И.Е. Аппроксимация каузальных зависимостей
в фармакологических исследованиях 31

ОБЗОРЫ

- Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н.
Перспективы применения антигипоксантов в лечении
митохондриальных дисфункций 41
- Фарашчук Н.Ф. Вода как структурная матрица жизни 56

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Бекезин В.В., Козлова Л.В., Борсуков А.В., Дружинина
Т.В., Пересецкая О.В., Олейникова В.М., Факих И.М.,
Козлова Е.Ю., Короткая Н.Н., Полякова О.М. Принцип
диагностики первичной артериальной гипертензии у детей и подростков:
факторы риска, первичная профилактика 71
- Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Степина Т.Г.,
Войтенкова О.В., Столярова Л.А. Роль нутриентов для
здоровья детей: отдаленные последствия дефицита и
связь с заболеваниями. преемственность научных
исследований 85
- Авдеева Т.Г., Острейков И.Ф., Евсеев А.В., Усачев Р.К.
Клинико-возрастная характеристика детей и
подростков, получивших плановые и экстренные
оперативные вмешательства под общим наркозом 95
- Симоненко В.В., Вакал Т.Н., Михалик Д.С., Жуков
Г.В., Николаенкова Л.И., Егорова А.О. Клинический
случай лейкоэнцефалопатии с поражением ствола
мозга, спинного мозга и повышенным содержанием
лактата 102
- Гаврюшенко Н.С., Батраков С.Ю., Баламетов С.Г.
Сравнительная характеристика механико-прочностных
свойств углеродного наноструктурного имплантата и
нативной кости 108
- Иванишкина Е.В., Карук М.В., Баненис М.Г., Волк
С.В., Загубная Е.С. Оценка клинико-лабораторных
данных и результатов электрокардиографического
исследования у больных хроническим панкреатитом в
Смоленской области 116
- Уласень Т.В., Авдеева Т.Г., Марченкова О.Н.
Диагностическая ценность методики определения
неспецифических адаптационных реакций крови в
оценке психического статуса у детей и подростков 124

CONTENTS

- Congratulation of the Rector R.S. Kozlov
with the 100th anniversary of SSMU 5
- Kozlov R.S., Bekezin V.V. Place of university science and
Smolensk state medical university during the period of
implementation of the national project "science": problems
and prospects 6

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES ORIGINAL ARTICLES

- Evseev A.V., Surmenjov D.V., Belenky E.A., Pereverzev
V.A., Evseeva M.A., Andrjuk O.A., Zhurovich M.V.,
Pobozhy M.A. Influence of redox-active metal complexes
on hypoxia markers in blood plasma 12
- Proshin S.N., Makushina A.A., Koroleva Yu.A., Zhukova
T.Yu., Djabrailova M.M., Kolesnik Ya.O.,
Saigidmagomedov M.A., Dzeitov A.Hk., Hkalturina P.B.,
Veizer V.O. The role of sialidases in reversion of malignant
phenotype of tumour cells derived from muscle and neural
tissue 20
- Lyamec L.L., Evseev A.V., Derevtsova S.N., Adamov
P.G., Frolova O.A., Kozlova E.K., Kolpakova M.A.,
Solovyova I.N., Koshevarova N.P., Dmitrieva E.V., Petrov
I.E. Approximation of causal dependencies in
pharmacological studies 31

REVIEWS

- Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N.
Possibilities of antihypoxant use for mitochondrial
dysfunctions 41
- Farashchuk N.F. Water is the structural matrix of life 56

CLINICAL MEDICINE ORIGINAL ARTICLES

- Bekesin V.V., Kozlova L.V., Borsukov A.V., Druzhimina
T.V., Peresetskaya O.V., Oleinikova V.M., Fakikh I.M.,
Kozlova E.U., Korotkaya N.N., Polyakova O.M. Principal
diagnostics of primary arterial hypertension in children and
adolescents: risk factors, primary prevention 71
- Legonkova T.I., Shtykova O.N., Stepina T.G., Vojtenkova
O.V., Stolarova L.A. Role of nutrients for children's health:
long-term consequences of deficiency and its correlation
with diseases 85
- Avdeeva T.G., Ostreikov I.F., Evseev A.V., Usachev R.K.
Clinical and age characteristics of children and teenagers
who received planned and emergency surgical interventions
under general anesthesia 95
- Simonenko V.V., Vakal T.N., Mikhailik D.S., Zhukov G.V.,
Nikolaenkova L.I., Egorova A.O. Clinical case of
leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord
involvement and lactate elevation 102
- Gavryushenko N.S., Batrakov S.Yu., Balametov S.G.
Comparative characteristic of mechanical strength
properties of the carbon nanostructural implant and native
bone 108
- Ivanishkina E.V., Karuk M.V., Banenis M.G., Volk S.V.,
Zagubnaia E.S. Assessment of clinical and laboratory data
and results of electrocardiographic research of patients with
chronic pancreatitis in Smolensk region 116
- Ulasen T.V., Avdeeva T.G., Marchenkova O.N. Diagnostic
value of the method for determining non-specific adaptive
blood reactions in assessing mental status in children and
adolescents 124

- Блажко А.С., Переверзев В.А., Сикорский А.В., Евсеев А.В., Осипова Н.Н., Никитина О.С., Юреня Е.В., Еремейчик С.М., Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Переверзева Е.В. Распространенность гипергликемических нарушений углеводного обмена у здоровых молодых людей с разным отношением к употреблению алкоголя
- Левина Ю.В., Фаращук Н.Ф., Козырев О.А., Литвинова И.А., Кирсова М.П. Динамика соотношений водных фракций цельной крови, плазмы и форменных элементов у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда
- Дмитриев И.В., Киреева О.К. Сложности диагностики в случае летального исхода от геморрагической лихорадки с почечным синдромом
- Пунин А.А., Бекезин В.В., Молотков А.О., Тряпышко А.А., Петрунина Н.Е., Пунина А.А., Шувалов А.Д. Муковисцидоз: от диагностики до трансплантации легких. Разбор клинического случая
- Шиманец С.В., Карман А.В., Захарова В.А., Рыбалко Я.С., Набеева Т.И., Летковская Т.А., Красный С.А. Ультразвуковая эластография сдвиговой волны с магнитно-резонансной томографией в планировании биопсии предстательной железы
- Шашмурина В.Р., Купреева И.В., Девликанова Л.И., Мишутина О.Л., Волченкова Г.В., Шашмурина А.Б. Оценка эффективности лечения гиперестезии твердых тканей зубов в стоматологической практике
- Кузьмина Е.В., Сотникова М.В., Коротченкова Н.С., Костюченкова Я.А., Куфтырев Д.А. Повышение безопасности местной анестезии в стоматологии путем увеличения эффективности проведения аспирационной пробы
- Забелин А.С., Шкитин В.А. Изменения центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда у больных флегмонами челюстно-лицевой области
- Степанова Т.С., Кузьминская О.Ю., Фадеева О.М. Фторпрофилактика кариеса как важный компонент сотрудничества ребенка и стоматолога
- ОБЗОРЫ*
- Алимова И.Л. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия у детей и подростков
- Данилов А.И., Козлов С.Н., Николина Е.А. Инфекционный эндокардит: современное состояние проблемы
- Яйленко А.А. Роль макро- и микронутриентов в профилактике и коррекции когнитивных расстройств у детей
- 131 Blazhko A.S., Pereverzev V.A., Sikorsky A.V., Evseev A.V., Osipova N.N., Nikitina O.S., Yurenya E.V., Yeremeychik S.M., Velkom M.O., Razvodovsky Yu.E., Pereverzeva E.V. Prevalence of hyperglycemic disorders of carbohydrate metabolism in healthy young people with different attitudes to the consumption of alcohol
- 142 Levina Ju.V., Farashhuk N.F., Kozyrev O.A., Litvinova I.A., Kirsova M.P. Dynamics of the ratio of water fractions in whole blood, plasma and formed elements in patients in the acute period of myocardial infarction
- 148 Dmitriev I.V., Kireeva O.K. Difficulties of diagnostics in case of lethal outcome from hemorrhagic fever with renal syndrome
- 156 Punin A.A., Bekesin V.V., Molotkov A.O., Tryapyshko A.A., Petrunina N.E., Shuvalov A.D., Punina A.A. Cystic fibrosis: from diagnosis to lung transplantation. clinical case report
- 161 Shimanets S.V., Karman A.V., Zakharava V.A., Rybalko Ya.S., Nabebina T.I., Letkovskaya T.A., Krasny S.A. Ultrasound shear wave elastography with multiparametric magnetic resonance imaging in planning of prostate biopsy
- 172 Shashmurina V.R., Kupreeva I.V., Devlikanova L.I., Mishutina O.L., Volchenkova, G.V., Shashmurina A.B. Evaluation of the effectiveness of treatment of hyperesthesia of hard dental tissues in dental practice
- 180 Kuzmina E.V., Sotnikova, M.V., Korotchenkova N.S., Kostyuchenkova Ya.A., Kufyrev D.A. Improving the safety of local anesthesia in dentistry by increasing the efficiency of the aspiration test
- 185 Zabelin A.S., Shkitin V.A. Assessment of changes in central hemodynamic and myocardial contractility in patients with phlegmons of the maxillofacial region
- 191 Stepanova T.S., Kuzminskaya O.Yu., Fadeeva O.M. Fluorideprophylaxis of caries as an important component of cooperation between a child and a dentist
- REVIEWS*
- 196 Alimova I.L. Diabetic cardiovascular autonomous neuropathy in children and adolescents
- 211 Danilov A.I., Kozlov S.N., Nikolina E.A. Infective endocarditis: current state of the problem
- 216 Yaylenko A.A. Role of macro- and micronutrients in the prevention and correction of cognitive disorders in children

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Лосенкова С.О., Новиков В.Е. Экспериментальное исследование влияния трансдермального этилметил-гидроксипиридина сукцината на процессы свободно-радикального окисления в гомогенате ткани головного мозга крыс

ОБЗОРЫ

Козлова Л.В., Крикова А.В., Михайлова О.С. Обзор законодательной базы, регламентирующей аспекты оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Тихонова Н.К., Гаврилов С.Н., Дехнич С.Н., Каманин Е.И., Тихонов В.Г. Проблемы стандартизации здравоохранения: отношение врачей к стандартам и врачебные ошибки

Гуденков М.А., Крикова А.В., Евсеев А.В., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В. Туберкулез: оценка эпидемиологической ситуации в Смоленской области

PHARMACEUTICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

227 Losenkova S.O., Novicov V.E. Experimental study of transdermal ethylmethylhydroxypyridine succinate impact on free radical oxidation processes in the tissue homogenate of rats brain

REVIEWS

233 Kozlova L.V., Krikova A.V., Mikhailova O.S. Review of the legislative framework regulating aspects of medical and pharmaceutical care for children and adolescents with cardiovascular diseases

HEALTH ORGANIZATION

245 Tikhonova N.K., Gavrilov S.N., Dehnic S.N., Kamanin E.I., Tikhonov V.G. Problems of healthcare standardization: attitude of doctors to standards and medical errors

250 Gudenkov M.A., Krikova A.V., Evseev A.V., Zaitseva V.M., Dmitrieva E.V. Tuberculosis: epidemiological situation in the Smolensk region

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Голованова Е.Д., Шлягер Е.В., Титова Н.Е. Развитие гериатрической службы смоленской области (исторический обзор)

ЮБИЛЕИ

Алимова И.Л., Ибатулин А.Г., Новикова О.Б., Пашинская Н.Б., Плескачевская Т.А. Кафедра госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования: к 50-летию со дня образования

Легонькова Т.И., Степина Т.Г., Войтенкова О.В., Штыкова О.Н., Столярова Л.А. Преемственность, научные и педагогические традиции кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии (к 50-летию кафедры)

HYSTORY OF MEDICINE

256 Golovanova E.D., Schlyager E.V., Titova N.E. Development of geriatric services in the Smolensk region (historical review)

ANNIVERSARIES

266 Alimova I.L., Ibatulin A.G., Novikova O.B., Pashinskaja N.B., Pleskachevskaya T.A. Department of hospital pediatrics with a neonatology course at the faculty of continuing professional education: on the 50th anniversary of the foundation

277 Legonkova T.I., Stepina T.G., Vojtenkova O.V., Shtykova O.N., Stolyarova L.A. Continuity, scientific and pedagogical traditions of the department of pediatric propedeutics (to the 50th anniversary of the department)

Уважаемые коллеги!



В этом году Смоленский государственный медицинский университет перешагнул 100-летний рубеж. Эта внушительная дата вызывает уважение и ко многому обязывает. На протяжении всего периода существования вуз (факультет, институт, академия, университет) готовил высококвалифицированных врачей, а позднее и провизоров для нашего здравоохранения.

Мир сегодня стремительно меняется. В России назрела острая необходимость формирования новой цифровой экономики – экономики знаний, лидерства и инноваций, в основе которой лежит интеграция образования, науки, а также медицинской и фармацевтической промышленности. Результатом этой интеграции должна стать новая, востребованная мировым рынком конкурентоспособная продукция, которая позволит России занять достойное место в глобальной системе здравоохранения. И высшая школа играет здесь ключевую роль, являясь поставщиком высококвалифицированных кадров, источником новых технологий и инновационных разработок.

Мне приятно отметить, что университет может гордиться не только своей замечательной столетней историей, но и значимыми результатами, достигнутыми в области фундаментальной и клинической медицины. Сегодня усилия коллектива Смоленского государственного медицинского университета направлены на развитие и модернизацию вуза как университета нового типа – лидера в междисциплинарных научных исследованиях.

Я приветствую авторов и соавторов научных статей, опубликованных в журнале «Вестник Смоленской государственной медицинской академии», и надеюсь, что вы найдете для себя много интересной научно-практической и научно-образовательной информации на портале нашего журнала (www.sgma.info), которая будет полезна и преподавателям, и научным работникам, и обучающимся (студентам, ординаторам и аспирантам), и выпускникам нашего университета!

Пусть этот юбилейный год объединит коллектив вуза в стремлении продолжать заложенные нашими предшественниками традиции и станет стартом для новых свершений!

От всей души желаю Вам крепкого здоровья, благополучия и процветания, новых достижений на благо родного университета, города Смоленска и Смоленской области, на благо России!

*Роман Сергеевич Козлов, ректор ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,
член-корреспондент Российской академии наук,
главный редактор журнала «Вестник СГМА»*

УДК 61.04

МЕСТО ВУЗОВСКОЙ НАУКИ И СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ПЕРИОД РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «НАУКА»: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© Козлов Р.С., Бекезин В.В.

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

Резюме

В статье кратко описаны основные этапы Национального проекта «Наука» и «Стратегия развития медицинской науки в России на период до 2025 года». Сформулированы сложности в развитии вузовской науки на современном этапе. Представлены научные проекты, реализуемые в 2012-2019 гг. учеными Смоленского государственного медицинского университета в рамках государственного задания Минздрава России (от 10 до 15 научных исследований в год в рамках 5-7 научных платформ). В статье описаны основные научные и инновационные достижения университета за последнее десятилетие.

Ключевые слова: Смоленский государственный медицинский университет, научная деятельность, стратегия развития медицинской науки

PLACE OF UNIVERSITY SCIENCE AND SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY DURING THE PERIOD OF IMPLEMENTATION OF THE NATIONAL PROJECT "SCIENCE": PROBLEMS AND PROSPECTS

Kozlov R.S., Bekezin V.V.

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

Abstract

The article briefly describes the main stages of National Project "Science" and the «Strategy for the Development of Medical Science in Russia for the period until 2025». The difficulties in the development of university science at the present stage are formulated. The scientific projects implemented by scientists of Smolensk State Medical University as part of the state task of the Ministry of Health of Russia (from 10 to 15 scientific studies per year in the framework of 5-7 scientific platforms) in 2012-2019 are presented. The article describes the main scientific and innovative achievements of the university over the past decade.

Keywords: Smolensk State Medical University, scientific activity, development strategy of medical science

Введение

Начиная с 2019 г., Российская Федерация вступила в период реализации масштабных социально-экономических проектов, одним из которых является Национальный проект «Наука» [1]. Национальный проект «Наука» со сроками реализации 2019-2024 гг. утвержден президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол от 24 декабря 2018 г., №16) и включает в себя 3 федеральных проекта: 1) федеральный проект «Развитие передовой инфраструктуры для проведения исследований и разработок»; 2) федеральный проект «Развитие кадрового потенциала в сфере исследований и разработок»; 3) федеральный проект «Развитие научной и научно-производственной кооперации».

Цели национального проекта

Цели национального проекта [1]: обеспечение присутствия Российской Федерации в числе 5 ведущих стран мира, осуществляющих научные исследования и разработки в областях, определяемых приоритетами научно-технологического развития (по удельному весу в общем

числе статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных; по удельному весу в общем числе заявок на получение патента на изобретение, поданных в мире; по численности исследователей в эквиваленте полной занятости среди ведущих стран мира); обеспечение привлекательности работы в РФ для российских и зарубежных ведущих ученых и молодых перспективных исследователей; опережающее увеличение внутренних затрат на исследования и разработки за счет всех источников в текущих ценах (не менее млрд. руб. в год).

Перспективным в плане реализации Национального проекта «Наука» в сфере биомедицинских технологий и фармации является создание трех центров геномных исследований мирового уровня. НИИ антимикробной химиотерапии нашего университета в этой связи имеет прекрасную возможность поучаствовать в межвузовской кооперации с целью реализации инновационных проектов по геномным исследованиям (занять свою нишу в рамках изучения молекулярно-генетических механизмов формирования антибиотикорезистентности микроорганизмов с целью создания новых антимикробных классов препаратов).

Стратегия развития медицинской науки

В последнее десятилетие развитие медицинской науки в России получило дополнительный импульс после вступления в силу Распоряжения Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. №2580-р «О стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г.» [2]. В Стратегии учтены положения федеральных законов «О науке и государственной научно-технической политике», «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и «Об обращении лекарственных средств».

Целью Стратегии является развитие медицинской науки, направленное на создание высокотехнологичных инновационных продуктов, обеспечивающих на основе внедрения инновационных технологий в практическое здравоохранение сохранение и укрепление здоровья населения.

Стратегия направлена на решение следующих задач: развитие медицинской науки и инноваций в сфере здравоохранения; развитие сектора медицинских исследований и разработок до мирового уровня и интеграция российской медицинской науки в глобальное научное пространство; повышение результативности фундаментальных и прикладных научных исследований, укрепление кадрового научного потенциала; развитие механизмов консолидации прав на использование объектов интеллектуальной собственности для вывода на рынок инновационных продуктов и технологий; развитие системы экспертизы перспективных и приоритетных направлений, оценки качества и результативности научных исследований; создание условий для устойчивого спроса на инновационную продукцию и ее внедрения в практическое здравоохранение; повышение эффективности управления медицинской наукой на основе развития системы стратегического и проектного управления, внедрения программно-целевого метода финансирования и проведения институциональных преобразований; совершенствование механизмов мотивации научных сотрудников; дальнейшее развитие международного сотрудничества.

Управление медицинскими исследованиями в соответствии с Постановлением Правительства РФ осуществляется на основе сформированных научных платформ. Научной платформой является интегрированная программа исследований по приоритетным направлениям и критическим технологиям развития медицинской науки, направленная на создание инновационных продуктов и технологий, реализуемая ведущими научными коллективами и исследователями. На сегодняшний день определено 14 научных платформ, в том числе онкология, кардиология и ангиология, неврология, эндокринология, педиатрия, психиатрия и зависимости, иммунология, микробиология, фармакология, профилактическая среда, репродуктивное здоровье, регенеративная медицина, инвазивные технологии и инновационные фундаментальные технологии в медицине.

Несмотря на появившиеся перспективы в развитии российской науки в целом и медицинской науки в частности, следует отдельно отметить проблемы вузовской науки, которые накопились как за предыдущий период, так и были обусловлены процессами реформирования науки в последние годы. Речь идет о следующем: отсутствие обновления материально-технической и научной базы университетов на протяжении нескольких десятилетий (за счет средств федерального бюджета); остающийся низким (несмотря на положительную динамику в последние годы) социальный статус научных и научно-педагогических работников вузов; повышение среднего возраста научных и научно-педагогических работников вузов («старение» кадрового потенциала) при отсутствии роста в процентном выражении доли молодых ученых до 39 лет; реформирование подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре (аспирантура стала

третьим уровнем высшего образования), начиная с 2013 г., которое привело к снижению процента защищенных и остепененных лиц после завершения обучения в аспирантуре до 14%; на фоне «старения» материально-технической и научно-лабораторной базы вузов, а также кадрового потенциала – повышение требований к публикационной активности аспирантов и соискателей ученых степеней (в журналах, входящих в национальные и международные базы научного цитирования); сокращение сети диссертационных советов (советов по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук) с одновременным повышением требований к организациям, на базе которых они создаются, и членам диссертационных советов; повышение требований к присвоению ученых званий доцента и профессора в связи с переходом на унифицированные требования к званию по научной специальности (к примеру: увеличение количества подготовленных кандидатов наук претендентами на ученое звание профессор) и др.

Время для реформирования науки, включая академическую науку, несомненно, пришло. Однако, в ходе данных преобразований больше, на наш взгляд, потеряла вузовская наука. Повышение требований к проводимым исследованиям, целесообразно, было начинать с обновления материально-технической и научно-лабораторной баз вузов, с увеличения финансирования на приобретение расходных материалов по разделу «наука».

Сохранение финансирования вузовской науки по «остаточному» принципу, к сожалению, приводит к прогрессивному снижению научного потенциала вузов и отставанию вузовской науки от вовлеченности в реализацию научных исследований в рамках создания передовых высокотехнологичных инновационных продуктов. Несмотря на появление в последние годы дополнительных фондов и увеличение объема финансирования на грантовую поддержку научных исследований, образовательные организации успешно конкурировать за получение данных грантов на выполнение НИОКР не могут ввиду несостоятельности у большинства из них научно-исследовательских баз. Попытка создания малых инновационных предприятий (МИП) при вузах с целью перевода на рельсы самофинансирования научных подразделений образовательных организаций себя не оправдала.

При этом понятно, что для решения государственных задач по выводу российской науки на передовые позиции в мире и инновационные рельсы целесообразно максимально финансировать ведущие федеральные НИИ и научно-исследовательские центры (в первую очередь организации РАН), уже имеющие научно-лабораторные базы мирового уровня и большой задел в рамках передовых научных разработок и технологий в различных областях и отраслях знаний (это должно привести к быстрым прорывным результатам). Именно такая задача сейчас и стоит в рамках реализации национального проекта «Наука» в 2019-2024 гг.

В то же время следует отметить, что образовательные организации и вузовская наука до сих пор остаются основной кузницей научных и научно-педагогических кадров: многие известные ученые прошли путь до Российской академии наук через студенческое научное общество (студенческие научные кружки), общество молодых ученых, аспирантуру и докторантуру вузов. Поэтому, на наш взгляд, необходимо уделять максимальное внимание развитию вузовской науки через обновление научно-исследовательской базы образовательных организаций, повышение объема финансирования по разделу «наука» (выделение средств не только на заработную плату научных работников, но и на обеспечение проводимых исследований, обновление материально-технической базы и др.), увеличение количества выделяемых бюджетных мест для поступающих в аспирантуру и т.д. Такие шаги будут способствовать повышению возможностей образовательных организаций в подготовке «начального» и «молодого» пула российских ученых, наиболее талантливые из которых смогут продолжить свой творческий путь в учреждениях РАН и отраслевых научных учреждениях. При этом параллельно будет решаться вопрос подготовки и «омоложения» научно-педагогических кадров для самих образовательных организаций, что на сегодняшний день является особенно актуальным.

С 2012 г. после долгого перерыва началось финансирование вузовской науки (научных подразделений вузов) в рамках отдельной статьи бюджета, что стало серьезным шагом вперед. За период 2012-2019 гг. учеными Смоленского государственного медицинского университета в рамках государственного задания Минздрава России выполнялись ежегодно от 10 до 15 научных исследований в рамках 5-7 научных платформ [3].

Результаты и ближайшие перспективы научной деятельности СГМУ

Научные подразделения Смоленского государственного медицинского университета в рамках государственного задания выполняли в 2019 г. и продолжают выполнять в 2020 г. следующие прикладные НИОКР: 1) «Профилактика старческой астении – новая стратегия, направленная на снижение смертности пациентов пожилого и старческого возраста, улучшение качества жизни и

достижение активного долголетия» (Научно-исследовательский центр); 2) «Определение ранних признаков поражения сосудистой стенки – новое перспективное направление профилактики хронических неинфекционных заболеваний» (Научно-исследовательский центр); 3) «Поиск и изучение новых средств фармакологической коррекции гипоксических и ишемических состояний» (Научно-исследовательский центр); 4) «Состояние процессов свободнорадикального окисления липидов и иммунного статуса у больных с метаболическим синдромом и патологией гепатобилиопанкреатической системы, изучение возможностей коррекции» (Научно-исследовательский центр); 5) «Программа выявления и коррекции типовых расстройств системы периферического кровообращения и нейрогуморальных механизмов регуляции как технология увеличения продолжительности жизни» (Научно-исследовательский центр); 6) «Денситометрическая и терагерцовая оценка изображения ранних форм рака молочной железы с помощью полуавтоматической системы распознавания образов» (ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»); 7) «Проект создания регионального регистра «Паспорт кожи» для ранней диагностики меланомы» (ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»); 8) «Определение чувствительности клинически значимых штаммов *Candida glabrata* к анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину с помощью методики Sensititre™ YeastOne™ с последующим изучением генетического профиля изолятов *Candida glabrata*, демонстрирующих сниженную чувствительность или устойчивость к эхинокандинам» (НИИ антимикробной химиотерапии); 9) «Многоцентровое исследование антибиотикорезистентности основных возбудителей внебольничных респираторных инфекций в различных регионах России» (НИИ антимикробной химиотерапии); 10) «Микробиологический и молекулярно-эпидемиологический мониторинг экстремально-резистентных и панрезистентных бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций на территории Российской Федерации» (НИИ антимикробной химиотерапии).

Несмотря на имеющиеся объективные и субъективные сложности, отмеченные выше, у коллектива Смоленского государственного медицинского университета за последнее десятилетие были свои успехи и достижения в области научной и инновационной деятельности, которые представлены ниже (табл.).

Таблица. Основные достижения в научно-исследовательской и инновационной деятельности Смоленского государственного медицинского университета (2010-2020 гг.)

Годы	Основные/ значимые достижения (события) развития
2011-2020	Дан старт многолетнему сотрудничеству СГМУ с международным форумом им. Р. Коха и И.И. Мечникова (Россия, Германия)
2012-2020	Включение научных подразделений университета в выполнение НИОКР в рамках государственного задания МЗ РФ
2013	Реорганизация 2 научных подразделений (ЦНИЛ и ПНИЛ) с созданием Научно-исследовательского центра (зав. – проф. Рафальский В.В. (2013-2015); зав. – проф. Евсеев А.В. (с 2015 г.))
2012	Научное открытие (диплом №445) авторского коллектива «Закономерность развития остаточных очагов поражения в паренхиматозных внутренних органах человека после малоинвазивного воздействия» (Борсуков А.В., Морозова Т.Г. и др.)
2013-2020	Трансформирование ежегодной научно-практической конференции студентов и молодых ученых во Всероссийскую научно-практическую конференцию студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века»
2014	Создание отдела анализа и прогноза научно-исследовательской и инновационной деятельности университета (нач. отдела – проф. Платонов И.А.)
2014	Дан старт межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия» (проведены 3 конференции)
2014	Дан старт межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» памяти Заслуженного деятеля науки РСФСР А.Т. Петряевой (проведены 4 конференции)
2015-2018	Вхождением журнала «Вестник СГМА» в перечень изданий ВАК МОН России для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций
2015	Патент на изобретение РФ №2547796 «Электростимулятор» награжден дипломом Федеральной службы по интеллектуальной собственности в номинации «100 лучших изобретений России-2015» (патентообладатель – СГМА)
2015	Государственная регистрация нового печатного издания «Смоленский медицинский альманах» и включение его в научную электронную библиотеку e-library (РИНЦ) и КиберЛенинку

2015	Приказ Минздрава России «О федеральном научно-методическом центре мониторинга резистентности к антимикробным препаратам» на базе НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России» №302 от 03 июня 2015 г.
2015	Придание Смоленскому государственному университету статуса Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности
2015-2017	Грант РНФ «Поиск и изучение новых антибактериальных средств: пептидов, вирулентных бактериофагов и кодируемых ими цитотоксических белков и литических ферментов, активных в отношении множественно-устойчивых бактериальных возбудителей, создание новых методов молекулярно-эпидемиологического типирования и мониторинга патогенных бактерий» (исполнитель НИИ антимикробной химиотерапии)
2015	Дан старт межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы нейронаук» (проведено 5 конференций)
2017	В кооперации с региональным отделением Союза педиатров России дан старт Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Медико-социальные аспекты охраны материнства и детства» (проведены 2 конференции)
2018	Создание Молодежного научно-исследовательского центра (зав. – доц. Родин А.В.)
2018	Организация и проведение XV съезда молодежных научных обществ медицинских и фармацевтических вузов России и стран СНГ (Смоленск, 8-10 ноября 2018 г.)
2018	Создание совета по защите докторских и кандидатских диссертаций (Д 208.097.03) на базе СГМУ по 2 научным специальностям (14.01.08 – педиатрия; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология) (председатель совета – чл.-кор. Козлов Р.С.)
2018-2019	Грант Президента Российской Федерации молодым ученым (докторам наук) (грантополучатель – доц. Мицюк Н.А.)
2018-2021	Повторное включение журналов «Вестник СГМА» и «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» в перечень изданий ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций
2018-2020	Грант РНФ «Анализ генетического разнообразия множественно устойчивых нозокомиальных штаммов <i>Acinetobacter baumannii</i> , поиск и изучение вирулентных бактериофагов и кодируемых ими ферментов, активных в отношении разных капсульных типов данного патогена» (исполнитель – НИИ антимикробной химиотерапии)
2019-2021	Научный проект «Создание платформы для анализа состояния антибиотикорезистентности, распространенности основных генетических детерминант резистентности и популяционной структуры ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций в РФ» в рамках договора с ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» Министерства здравоохранения Российской Федерации (исполнитель – НИИ антимикробной химиотерапии)

Перед университетом на ближайшую перспективу в условиях реализации Национального проекта «Наука» (2019-2024 гг.) стоят новые задачи, требующие своей реализации, среди которых: использование новых возможностей в рамках реализации совместных научных проектов и программ действий с Университетами, входящими в Западно-Европейский научно-образовательный кластер, в рамках международного сотрудничества; дальнейшее развитие научных подразделений Университета с усилением их научно-производственной базы и научно-исследовательского потенциала, включая МНИЦ (развитие регионального научно-образовательного центра в рамках реализации НП «Наука»); увеличение доли опубликованных учеными Университета статей в международных базах научного цитирования (Web of Science, Scopus); качественное выполнение научными подразделениями исследовательских работ в рамках государственного задания Минздрава России, привлечение дополнительных средств на финансирование проектов за счет грантов различного уровня; повышение активности ученых Университета (включая очных аспирантов) за счет межкафедральной и междисциплинарной внутривузовской кооперации и межвузовского (включая международное) сотрудничества в получении грантов на реализацию научных проектов; продолжение работы по включению периодических научных изданий Университета в международные базы научного цитирования; дальнейшее развитие в университете биомедицинской и фармацевтической научной базы (виварий, научные лаборатории) с целью вхождения в реестр центров для проведения доклинических исследований лекарственных препаратов.

Заключение

Таким образом, Смоленский государственный медицинский университет в ближайшие годы будет продолжать выполнение научных исследований и разработок по приоритетным научным направлениям и основным критическим технологиям развития медицинской науки в рамках реализации государственного задания Минздрава России, грантов Российского научного фонда (РНФ) и Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ), договора с ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России, что позволит в целом усилить научный потенциал, укрепить материальную и научно-техническую базу научных подразделений нашей Alma Mater.

Литература (references)

1. Паспорт национального проекта «Наука» (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 №16) [*Pasport nacional'nogo proekta "Nauka" (utv. prezidiumom Soveta pri Prezidente RF po strategicheskomu razvitiyu i nacional'nyh proektam, protokol ot 24.12.2018 N16*. Passport of the national project "Science" (approved by the Presidium of the Presidential Council for Strategic Development and National Projects, protocol N16 dated 12.24.2018). (in Russian)]
2. Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. №2580-р «О Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г.» [*Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 28 dekabrya 2012 g. №2580-r «O Strategii razvitiya medicinskoj nauki v RF na period do 2025 g.»*. Decree of the Government of the Russian Federation of December 28, 2012 No2580-r “On the Strategy for the Development of Medical Science in the Russian Federation for the period until 2025”. (in Russian)]
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 апреля 2013 г. №281 «Об утверждении научных платформ медицинской науки» [*Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 30 aprelya 2013 g. N281 «Ob utverzhdanii nauchnyh platform medicinskoj nauki»*. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 30, 2013 N281 “On approval of scientific platforms of medical science”. (in Russian)]

Информация об авторах

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

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@smolgnu.ru

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-001.8:615.35

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ВЛИЯНИЕ РЕДОКС-АКТИВНЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ НА МАРКЕРЫ ГИПОКСИИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

© Евсеев А.В.¹, Сурменёв Д.В.¹, Беленький Э.А.³, Переверзев В.А.², Евсеева М.А.¹, Андрюк О.А.¹, Журович М.В.⁴, Побожий М.А.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83³ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Брянской области», Россия, 241050, Брянск, ул. Горького, 16а⁴АНО «Хозрасчётная поликлиника» г. Смоленска» Россия, 214000, Смоленск, ул. Тухачевского, 2

Резюме

Цель. Изучить выраженность экспрессии маркеров гипоксии в крови у крыс, а также особенности изменения показателей редокс-состояния плазмы крови при острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) на фоне применения металлокомплексных и аминотиоловых антигипоксантов.

Методика. Опыты выполнены на крысах-самцах линии Wistar. Состояние ОГ+Гк моделировали помещая животных в стеклянные ёмкости объёмом 1,0 л. Металлокомплексное вещество πQ2721 и аминотиоловые антигипоксические соединения амтизол и суназол вводили однократно в дозах 50 и 100 мг/кг за 60 мин. до герметизации. Результат оценивали по продолжительности жизни в условиях ОГ+Гк. В плазме крови методом ИФА определяли уровень маркёров гипоксии HIF1α, ЭПО и показатели редокс-состояния – МДА и СОД. Во второй части исследования оценивали влияние антигипоксантов вне гипоксии на уровень HIF1α, ЭПО и показатели редокс-состояния через 1 и 24 ч. после их введения в дозе 100/мг.

Результаты. Маркеры гипоксии отчётливо реагировали на ОГ+Гк. После введения вещества πQ2721 в дозе 100 мг/кг наблюдали значительное увеличение содержания в крови HIF1α и ЭПО в сравнении с ОГ+Гк и, особенно, с контролем. Аминотиоловые соединения в той же дозе оказывали сдерживающее влияние на показатели. При изучении редокс-состояния крови отмечено, что вещество πQ2721 снижает уровень МДА на фоне ОГ+Гк, но не оказывает влияния на СОД. Близкие по характеру реакции обеспечивал суназол. Амтизол наряду со снижением уровня МДА, уменьшал активность СОД.

Во второй части исследования было отмечено, что, несмотря на способность изученных веществ вызывать через 1 ч. после введения экспрессию HIF1α, антигипоксический эффект по истечении 24 ч. сохранялся только на фоне вещества πQ2721.

Заключение. Несмотря на то, что антигипоксический эффект вещества πQ2721 сопоставим с эффектами аминотиоловых антигипоксантов, он, по-видимому, реализуется за счёт других механизмов. Механизмы металлокомплексного соединения следует отнести не к анти-, а к прогипоксическим. Вещество πQ2721 продемонстрировало свою способность обеспечивать в организме редокс-баланс.

Ключевые слова: металлокомплексные вещества, аминотиоловые антигипоксанты, острая гипоксия, маркёры гипоксии, редокс-состояние

INFLUENCE OF REDOX-ACTIVE METAL COMPLEXES ON HYPOXIA MARKERS IN BLOOD PLASMA

Evseev A.V.¹, Surmenjov D.V.¹, Belenky E.A.³, Pereverzev V.A.², Evseeva M.A.¹, Andriuk O.A.¹, Zhurovich M.V.⁴, Pobozhy M.A.¹¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus³Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Bryansk Region, 16a, Gorkogo St., 241050, Briansk, Russia⁴Self-supporting clinic of Smolensk, 2, Tuhachevskogo St., Smolensk, 214000, Russia

Abstract

Objective. To study the severity of expression of markers of hypoxia in the blood of rats and peculiarities of changes of indicators of the blood plasma redox state in acute hypoxia with hypercapnia after introduction of metal complex and aminothiols antihypoxants.

Methods. The experiments were performed on male rats of the Wistar line. Acute hypoxia with hypercapnia (AH+Hc) was simulated by placing the animals in a glass container with a volume of 1.0 L. Metal-complex substance π Q2721 and aminothiol antihypoxic compounds Amthizole and Sunazole were injected once at doses of 50 and 100 mg/kg 60 min before AH+Hc. The result was assessed according to animal life-span in conditions of AH+Hc. The level of hypoxia markers HIF1A, EPO (erythropoietin) and indicators of redox state – MDA and SOD were determined in blood plasma by ELISA. In the second part of the study, the effect of antihypoxants (out of hypoxia) on the level of HIF1A, EPO and redox indicators in 1 and 24 hours at a dose of 100 mg/kg was evaluated.

Results. Markers of hypoxia showed a clear reaction in AH+Hc condition. After the administration of the substance π Q2721 at a dose of 100 mg/kg, a significant increase in the content of HIF1 α and EPO was observed in comparison with AH+Hc and especially with the control. Aminothiol substances at the same dose had a deterrent effect. In the study of the redox state of blood, it was noted that substance π Q2721 reduces the level of MDA in AH+Hc and thus has no effect on SOD. Similar type of reaction was provided by Sunazole. Amthizole along with a decrease in MDA level, reduced SOD activity. In the second part of the study, it was noted that, despite the ability of the used substances to cause HIF1 α expression 1 hour following their introduction, the antihypoxic effect after a day was observed only in introduction of π Q2721.

Conclusions. Despite the fact that the antihypoxic effect of metal complex compounds π Q2721 is comparable to the aminothiol antihypoxants effects, it is apparently realized through its own mechanisms – not antihypoxic, but the opposite – hypoxic. The substance π Q2721 has confirmed its ability to provide redox balance in the organism.

Keywords: Metal complex substances aminothiol antihypoxants, acute hypoxia, markers of hypoxia, redox state

Введение

С момента установления факта участия кислорода в жизни биологических организмов, научный мир волнует тема повышения устойчивости к гипоксии и ишемии. Основные достижения в этом направлении были обеспечены попытками применения в качестве антигипоксантов новых химических соединений и известных фармакологических средств [5, 7]. В настоящее время исследователи предлагают большое количество веществ, снижающих последствия кислородного голодания. Некоторые из них нашли применение в медицинской практике, или же используются в качестве профилактических/лечебных средств в медицине экстремальных состояний.

Последние сведения, полученные специалистами, работающими в области молекулярной биологии, физиологии и фармакологии, предопределили заметный успех в установлении механизмов формирования гипоксических состояний различного происхождения, а также в разработке методов оценки возможностей адаптации для отдельной клетки и организма в целом к срочной или же долговременной гипоксии. Установлено, что наиболее важными для регуляции кислородного гомеостаза являются механизмы, ответственные за сбалансированное энергетическое состояние клетки. При этом предполагается активное участие реакций редокс-сигнализации – процессов сопряженных с образованием в тканях свободных радикалов и, в первую очередь, активных форм кислорода [6].

Гипоксические состояния, особенно их остро развивающиеся формы, нуждаются в специфических и точных критериях оценки проявления кислородного дефицита, которые могут подтвердить не только факт эффективности потенциального антигипоксанта, но и качественную составляющую защитного эффекта.

Принято считать, что универсальным критерием ответа организма на воздействие гипоксии выступает феномен экспрессии транскрипционного гипоксия-индуцибельного фактора HIF1 α , который следует отнести к типичным стабилизационным механизмам геномного ответа [9]. Фактор HIF1 α ответственен за формирование долговременной адаптации к гипоксии, а потому представляется удобным индикатором оценки фармакологического воздействия [5].

Известно, что экспрессия HIF1 α сопряжена с течением таких физиологических процессов как гликолиз, гемопоэз, ангиогенез и др., принимающих участие в механизмах быстрой и медленной адаптации к гипоксии [16]. Установлено, что HIF1 α способен существенно повышать продуктивность работы электрон-транспортной цепи в митохондриях за счёт активации взаимодействия изоформ цитохрома с оксидазой, что снижает продукцию окислителей при недостатке кислорода [13].

Встречаются исследования, где в качестве маркера гипоксии используют эритропоэтин (ЭПО) [3]. Общеизвестно, что именно гипоксия провоцирует формирование ЭПО в почках, органах, способных посредством кислородных сенсоров реагировать даже на незначительные изменения напряжения кислорода. В результате выброса в кровь, ЭПО достигает клеток-мишеней в костном мозге и обеспечивает ускорение процесса пролиферации, дифференцировки предшественников эритроцитов. Обнаружение прямой зависимости между содержанием ЭПО в крови и интенсивностью эритропоэза инициировало внедрение в клинику рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) для лечения многих заболеваний.

В конце прошлого века в качестве эффективных протекторов острой гипоксии были предложены некоторые производные аминотиолов, такие, например, как амтизол. Позднее появился суназол – комбинация амтизола с сукцинатом [8]. Оба вещества синтезированы фармакологами Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург).

Сотрудниками кафедры нормальной физиологии Смоленского ГМУ и Научно-исследовательского центра вуза осуществляется поиск антигипоксических средств среди металлокомплексных соединений. Данные вещества в состав комплексной молекулы могут включать различные биологические лиганды. Идея синтеза так называемых «факторов самозащиты», как и её воплощение принадлежит д.х.н. Э.А. Парфёнову. Исследователем предложено более 2000 соединений, синтезированных на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва) [15]. Согласно мнению автора, комплекс биометалла и БАВ способен многократно усиливать эффект лиганда, в том числе и за счёт участия в реакциях поддержания редокс-баланса в тканях, что предопределило высокую вероятность обнаружения среди данной категории веществ антигипоксантов.

По итогам собственных исследований, выполненных на мышах и крысах, подвергавшихся воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк), из 10-ти изученных металлокомплексных соединений положительно зарекомендовало себя вещество π Q2721 [12]. Вещество представляет собой анионное комплексное соединение двухвалентного цинка, замещённого уксусной кислотой и 3,3'-диселенодипропионовой кислотой – диацетато(3,3'-диселенодипропионовою кислотой) цинк(II) динатрийпентагидрат формулы $\text{Na}_2[\text{Zn}(\text{II})\text{L}_2\text{L}]5\text{H}_2\text{O}$, где



Цель исследования – изучить выраженность экспрессии маркеров гипоксии в крови крыс и динамику изменения показателей редокс-состояния при острой гипоксии с гиперкапнией на фоне применения эффективных металлокомплексных и аминотиоловых антигипоксантов.

Методика

Опыты выполнены на 116 крысах-самцах линии Wistar массой 150-170 г. Состояние ОГ+Гк моделировали помещая животных в стеклянные герметичные ёмкости объёмом 1,0 л [7]. Металлокомплексное вещество π Q2721 (n=17) и аминотиоловые антигипоксические соединения амтизол (n=15), суназол (n=18) разводили в 0,5 мл физиологического раствора NaCl и вводили однократно в/б в дозах 50 и 100 мг/кг за 60 мин. до герметизации. Крысам контрольной группы (n=7) вводили 0,5 мл физиологического раствора NaCl. Результат оценивали по продолжительности жизни в условиях ОГ+Гк. После декапитации в плазме крови методом ИФА с помощью стандартных наборов определяли уровень маркеров гипоксии HIF1 α , ЭПО и показатели редокс-состояния – МДА и СОД.

Во второй части исследования оценивали влияние антигипоксантов вне гипоксии на уровень HIF1 α , ЭПО и показатели редокс-состояния через 1 ч. (вещество π Q2721, n=9; амтизол, n=8; суназол, n=8) и 24 ч. (вещество π Q2721, n=10; амтизол, n=7; суназол, n=9) после их введения в дозе 100 мг/кг. Крысам контрольной группы (n=8) вводили 0,5 мл физиологического раствора NaCl.

Все результаты обработаны статистически. Для проверки гипотезы о нормальности распределения исследуемых признаков использовали критерий согласия χ^2 Пирсона с равночастотной

группировкой данных при уровне значимости 0,05. Автоматизацию критерия обеспечивали посредством статистических функций табличного процессора Excel [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Как и ожидалось, антигипоксический эффект отчётливо выявлялся после введения всех изученных веществ. В группе контроля крысы выдерживали состояние ОГ+Гк в течение $35,96 \pm 4,08$ мин. В дозе 100 мг/кг наиболее выразительным оказался суназол ($n=9$; $p<0,005$). Он увеличивал продолжительность жизни крыс в 2,37 раза. Близкий результат был отмечен у вещества $\pi Q2721$ ($n=8$; $p<0,005$) с 2-кратным приростом показателя. Необходимо подчеркнуть, что в дозе 50 мг/кг эффект веществ был сопоставим, но менее выражен.

Результаты применения амтизола были менее выразительными. В дозе 100 мг/кг он увеличивал продолжительность жизни в 1,7 раза ($n=7$; $p<0,01$). В дозе 50 мг/кг эффект не выявлялся ($n=8$; $p>0,05$).

При изучении суточной активности веществ выяснилось, что лишь одно соединение, а именно вещество $\pi Q2721$ в дозе 100 мг/кг сохранило эффект спустя 24 ч. Продолжительность жизни животных составила $75,38 \pm 4,77$ мин., что на 123% превышает контрольный показатель ($p<0,01$).

В ходе биохимической части исследования было установлено, что у животных, подвергавшихся воздействию ОГ+Гк, маркеры гипоксии реагировали довольно отчётливо. Так, на момент гибели крыс HIF1 α и ЭПО превышали контрольные показатели на 30,1% ($p<0,05$) и 18,5% ($p<0,05$) соответственно (рис. 1).

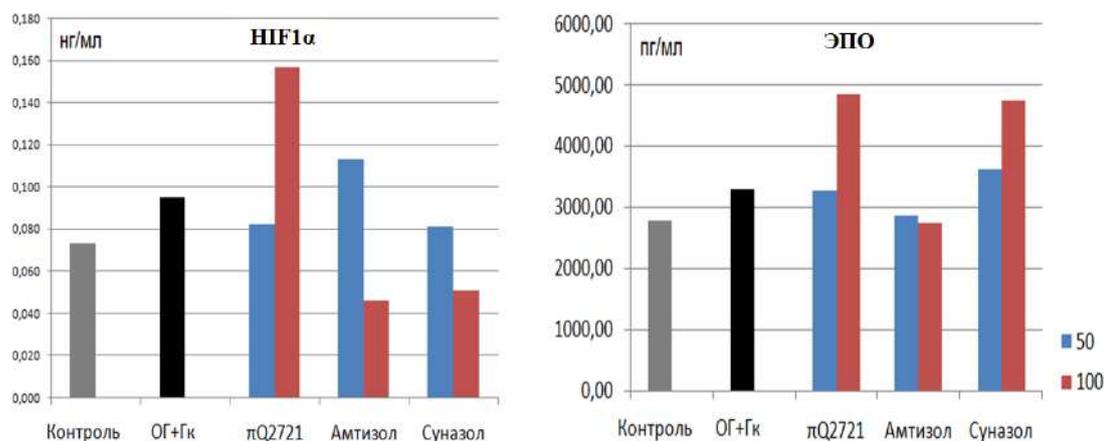


Рис. 1. Влияние веществ на маркеры гипоксии в условиях острой гипоксии (плазма крови). слева – гипоксия-индуцибельный фактор (HIF1 α), справа – эритропоэтин (ЭПО)

Интерпретировать показатели состояния свободно-радикального окисления (СРО) на пике гипоксии оказалась значительно труднее (рис. 2). Как видно из диаграмм, содержание конечного продукта пероксидации липидов МДА на момент оценки возрастала на 66,1% ($p<0,01$), что считают типичным для подобных экспериментов. Активность СОД при этом практически не менялась. При развитии острой гипоксической гипоксии в литературе, как правило, отмечают снижение активности фермента, что объясняют срывом механизмов адаптации в связи с чрезмерным накоплением в тканях супероксида [1].

Увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при развитии ОГ+Гк обычно связывают с проблемами, возникающими в последнем звене электрон-транспортной цепи [7]. Из-за снижения напряжения кислорода в клетке и, обусловленной этим разгрузке дыхательной цепи, происходит потеря электронов на пути их следования к цитохромоксидазе. При этом срабатывает феномен одноэлектронного восстановления кислорода на убихиноне, и как результат наблюдается избыточное образование супероксидного анион-радикала.

Применение на фоне ОГ+Гк антигипоксантов позволило выявить как сходства, так и отличия в осуществлении их защитных эффектов. При изучении влияния вещества $\pi Q2721$ на маркеры

гипоксии было установлено, что в дозе 50 мг/кг показатели либо не изменялись в сравнении с уровнем отмеченным при гипоксии (ЭПО), либо обнаруживал себя сдерживающий эффект (HIF1 α). Однако доза 100 мг/кг приводила к значительному увеличению содержания HIF1 α на 65,3% ($p < 0,005$) в сравнении с ОГ+Гк и на 115,1% ($p < 0,001$) в сравнении с контролем. В отношении ЭПО отмечалась схожая динамика – рост на 46,7% ($p < 0,05$) и 74,0% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 1).

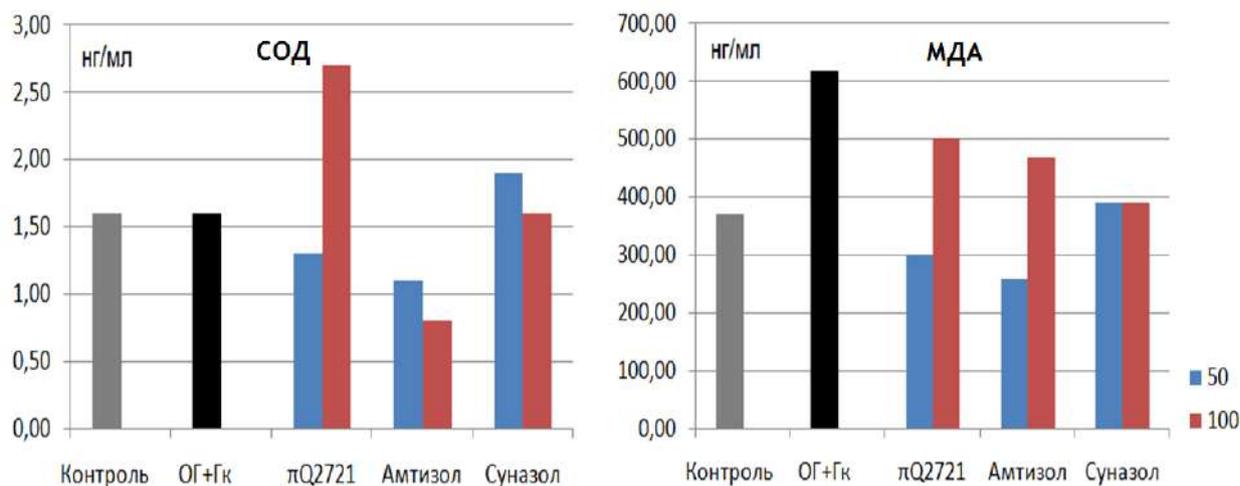


Рис. 1. Влияние веществ на показатели редокс-состояния плазмы крови в условиях острой гипоксии. слева – супероксиддисмутаза (СОД), справа – малоновый диальдегид (МДА)

Что касается защитного действия аминотиоловых соединений, то для дозы 50 мг/кг их влияние на HIF1 α мало отличалось от эффекта вещества piQ2721. Но при 100 мг/кг наблюдали снижение показателя – для амтизола до 51,6% ($p < 0,05$) и до 46,3% ($p < 0,05$) для суназола. Анализ влияний аминотиоловых антигипоксантов на продукцию ЭПО показал существенные внутригрупповые отличия. Амтизол в обеих дозировках нивелировал экспрессию ЭПО на фоне ОГ+Гк, тогда как суназол обеспечивал его рост, который при 100 мг/кг достигал значения равного эффекту piQ2721. Таким образом, были получены данные, демонстрирующие существенные различия в механизмах антигипоксического действия для цинксодержащего металлокомплекса и производных аминотиолов.

В процессе изучения редокс-состояния внутренней среды в условиях применения веществ оценивали их влияние на активность СОД и уровень МДА. В частности, вещество piQ2721 в дозе 50 мг/кг после ОГ+Гк статистически значимо не изменяло активность фермента. Однако после 100 мг/кг активность СОД резко повышалась (+68,8%; $p < 0,01$). По динамике изменения содержания МДА в крови после введения piQ2721 можно было заключить, что вещество обладает антиоксидантным действием. Следует отметить, что аминотиоловые антигипоксанты тоже понижали уровень МДА (рис. 2). Суназол в отношении СОД оказывал сходное с piQ2721 влияние, причём проявлял большую активность в дозе 50 мг/кг. Амтизол же оказывал отчётливое ингибирующее влияние на СОД.

Далее была предпринята попытка отследить признаки активности изученных антигипоксантов через 1 и 24 ч. после введения. В этих опытах все изученные субстанции вводили в дозе 100 мг/кг (рис. 3). Как выяснилось, все вещества через 1 ч. в разной степени вызывали экспрессию HIF1 α . Наиболее выраженный эффект обеспечивал суназол (+102,7%; $p < 0,01$). Действие вещества piQ2721 было менее ярким (+57,0%; $p < 0,005$). Самый скромный результат отмечен у амтизола (+27,4%; $p < 0,05$). Спустя 24 ч. активность веществ по данному маркеру практически не определялась.

Что касается ЭПО, то через 1 ч. наиболее существенный сдвиг обеспечило вещество piQ2721 (+67,5%; $p < 0,01$), причём эффект сохранялся и спустя 24 ч. В свою очередь, аминотиолы через 1 ч. после введения достоверно не изменяли уровень ЭПО. Однако по истечении 24 ч. у суназола был зафиксирован положительный эффект, соизмеримый с эффектом вещества piQ2721.

В последнее время мало кто сомневается, что накопление в организме HIF1 α представляет собой защитную реакцию в ответ на кислородный дефицит [11]. При формировании гипоксии, независимо от её природы, белок HIF1 вызывает экспрессию генов, что обеспечивает мобилизацию адаптивных процессов в клетке и приводит к увеличению эритропоэза. В связи с

этим, повышение продукции ЭПО при гипоксии следует рассматривать как HIF-зависимый процесс.

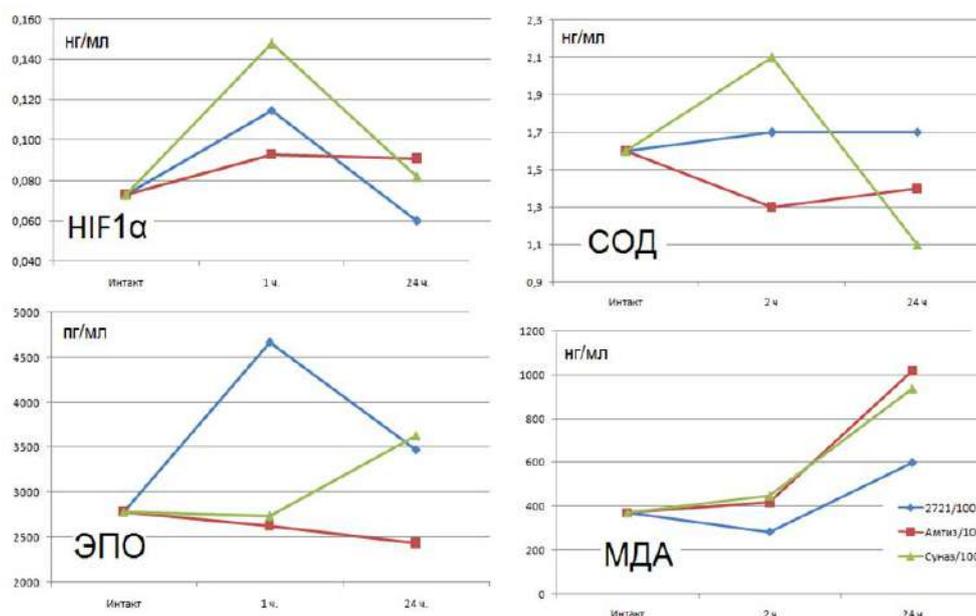


Рис. 3. Маркеры гипоксии и показатели редокс-состояния плазмы крови через 1 и 24 ч. после введения веществ. слева – маркеры гипоксии (HIF1α, ЭПО), справа – показатели редокс-состояния (СОД, МДА)

В отношении изменения редокс-баланса при развитии гипоксии, практически все исследователи констатируют активизацию СРО, что проявляется увеличением содержания различных продуктов ПОЛ [10]. При этом активность СОД обычно снижается, а каталазы – возрастает. Некоторые из представленных фактов нашли подтверждение и в собственных опытах.

Следует отметить, что изученные вещества через 24 ч. после введения в разной степени вызывали активацию процессов ПОЛ, но их влияние на главный фермент антиокислительной системы – СОД, было маловыразительным. Существует мнение, что изменение редокс-состояния в жидких средах организма выполняет сигнальную функцию в комплексном ответе на гипоксическое воздействие. В исследовании Жуковой А.Г. (2005) отмечен феномен активации HIF1α в результате повышения содержания активных форм кислорода при гипоксических процессах. Возмущение СРО рассматривают как ранний признак деструктивных изменений в организме. В связи с этим, нивелировка подобных сдвигов путём использования редокс-активных веществ должна смягчать последствия гипоксии.

Таким образом, результаты исследования позволили выявить отличия в реализации антигипоксических механизмов для металлокомплекса πQ2721 и аминотиолов – амгизола и суназола. Исходя из данных предыдущих исследований и сведений представленных в статье можно предположить, что антигипоксанты из группы металлокомплексов, в отличие от производных аминотиолов, не только не оптимизируют работу митохондрий по утилизации кислорода, что характерно для аминотиоловых антигипоксантов, но напротив, снижают пропускную способность электрон-транспортной цепи. Этот факт был продемонстрирован ранее на примере вещества πQ1104 – (бис (N-ацетил-L-цистеинато) цинк(II) сульфат октагидрат), которое замедляло процессы митохондриального дыхания в ткани головного мозга, а в высоких дозах даже нарушало процессы сопряжения окисления и фосфорилирования [2]. Тем не менее, эффект угнетения электрон-транспортной цепи до определённого момента может положительно влиять на способность переживания организмом состояния острой гипоксической гипоксии, т.к. на фоне действия такого рода химических соединений в принципе ограничивается возможность потребления кислорода тканями. Увеличение уровня маркеров гипоксии после введения πQ2721 также говорит в пользу предлагаемой гипотезы.

Что касается способности цинксодержащего вещества πQ2721 оказывать модулирующие эффекты в отношении состояния антиокислительной системы организма, то и этот факт был предьявлен в ходе исследования. Известно, что окислительную активность металлов во многом предопределяет уровень содержания в организме низкомолекулярных антиоксидантов – глутатиона, цистеина,

мощность антиоксидантных ферментов, а также наличие кофакторов в виде цинка и селена [6]. Цинк, как известно, является элементом активного центра Cu, Zn-супероксиддисмутазы. К тому же, ионизированный цинк обладает антиокислительной активностью, реализующуюся посредством вытеснения прооксидантных металлов из металлоферментов и активизации антиокислительных ферментов. К примеру, даже обычный сульфат цинка обнаруживает антиоксидантный эффект в модельных системах (10^{-3} - 10^{-4} М) [1].

Опираясь на представленные доводы, можно с достаточной уверенностью предположить, что структурные особенности вещества π Q2721 способны усиливать биологическую активность как металла (цинка) так и лигандов (уксусная и 3,3'-диселенодипропионовая кислоты) за счёт облегчения их проникновения в биологические среды организма, где и те и другие вступают во взаимодействие с ферментами антиокислительной защиты, блокируя начальные этапы пероксидации фосфолипидов реактивными формами кислорода.

Выводы

1. При развитии острой гипоксии с гиперкапнией гипоксические маркёры HIF1 α и ЭПО отчетливо реагируют при одновременном изменении редокс-состояния организма в сторону усиления окислительных процессов.
2. Несмотря на то, что антигипоксический эффект металлокомплексного соединения π Q2721 сопоставим с таковыми для аминотиоловых антигипоксантов, он реализуется за счёт иных механизмов, которые следует отнести не антигипоксическим, а, скорее, к прогипоксическим.
3. Вещество π Q2721 в ходе исследования подтвердило активность в отношении своего участия в регуляции окислительно-восстановительных реакций и поддержании редокс-баланса в тканях.
4. Антигипоксический эффект вещества π Q2721 введённого в/б в дозе 100 мг/кг, в отличие от аминотиоловых антигипоксантов, сохраняется на протяжении суточного интервала, что также подтверждается динамикой маркёров гипоксии HIF1 α и ЭПО. Продолжительность жизни крыс при этом увеличивается более чем в 2 раза.

Литература (references)

1. Будко Е.В., Ямпольский Л.М., Барчуков А.В. Про- и антиоксидантная активность ионов цинка на различных оксидантных моделях // Естественные науки и медицина: теория и практика. Сборник статей по материалам II-IV международной научно-практической конференции №2-4(2). Новосибирск: СибАК, 2018. – С. 52-60. [Budko E.V., Jampol'skij L.M., Barchukov A.V. *Estestvennyye nauki i medicina: teorija i praktika. Sbornik statej po materialam II-IV mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii №2-4(2)*. Natural Sciences and medicine: theory and practice. Collection of articles on the materials of II-IV international scientific-practical conference №2-4(2). – 2018. – P. 52-60. (in Russian)]
2. Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Вещество π Q1104 (комплексное соединение Zn²⁺ и N-ацетил-L-цистеина) в ряду антигипоксантов метаболического типа действия // Психофармакология и биологическая наркологию. Спецвыпуск. – 2007. – №7. – С. 1684. [Evseev A.V., Pravdivcev V.A., Evseeva M.A. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija. Specvypusk*. Psychopharmacology and biological narcology. Special issue. – 2007. – N7. – P. 1684. (in Russian)]
3. Кудряшов А.А., Ривняк М.И., Колоскова Н.Н., Рогальская Е.А. Эритропозтин как маркёр гипоксии у больных сердечно-сосудистой недостаточностью // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т.18(56). – С. 179. [Kudrjashov A.A., Rivnjak M.I., Koloskova N.N., Rogal'skaja E.A. *Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN*. Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevanija. – 2017. – V.18(56). – С. 179. (in Russian)]
4. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки в фармакологических исследованиях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 55-66. [Ljamec L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 55-66. (in Russian)]
5. 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 klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 37-44. (in Russian)]
6. Парфёнов Э.А. Сопрягающие эффекторы редокс-регуляции как факторы самозащиты. – LAP LAMBERT Academic Publishing RU. – 2016. – 396 с. [Parfjonov Je.A. *Sopryagajushhie jeffektory redoks-reguljacji kak faktory samozashhity*. Coupling redox-regulation effectors as self-defense factors. – LAP LAMBERT Academic Publishing RU. – 2016. – 396 p. (in Russian)]
 7. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Cygan V.N. *Metabolicheskie korrektory gipoksii*. Metabolic correctors of hypoxia. – Saint-Petersburg: Inform-Novigator. – 2010. – 912 p. (in Russian)]
 8. Шербашов К.А., Башарин, В.А., Марышева В.В. и др. Экспериментальная оценка эффективности антигипоксантов при токсическом отёке лёгких, вызванном оксидом азота (IV) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №2. – С. 65-68. [Sherbashov K.A., Basharin, V.A., Marysheva V.V. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews in clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
 9. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Дуля М.С. и др. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора как критерий развития гипоксии тканей // Биомедицина. – 2015. – №4. – С. 4-15. [Shustov E.B., Karkishhenko N.N., Dulja M.S. i dr. *Biomedicina*. Biomedicine. – 2015. – N4. – P. 4-15. (in Russian)]
 10. Bailey D.M., Rasmussen P., Evans K.A. et al. Hypoxia compounds exercise-induced free radical formation in humans; partitioning contributions from the cerebral and femoral circulation // Free Radical Biology and Medicine. – 2018. – V.20(124). – P. 104-113.
 11. English S.G., Hadj-Moussa H., Storey K.B. MicroRNAs regulate survival in oxygen-deprived environments // Journal of Experimental Biology. – 2018. – V.28(221). – P. 23.
 12. Evseev A.V., Surmenev D.V., Evseeva M.A. et al. The impact of the new metal-complex (ZnII) selenium-containing compound π Q2721 on the resistance of rats to acute hypoxic hypoxia // Chronicles of Pharmaceutical Science. – 2018. – V.2, N2. – P. 493-501.
 13. Gordan J.D., Thompson C.B., Simon M.C. HIF and c-Myc: Sibling rivals for control of cancer cell metabolism and proliferation // Cancer Cell. – 2007. – N12. – P. 108-113.
 14. Kai S., Tanaka T., Matsuyama T. et al. The volatile anesthetic isoflurane differentially suppresses the induction of erythropoietin synthesis elicited by acute anemia and systemic hypoxemia in mice in an hypoxia-inducible factor-2-dependent manner // European Journal of Pharmacology. – 2014. – V.732. – P. 43-49.
 15. Parfenov E.A., Zaikov G.E. Biometalls and Ligands for Anticancer Drug Design: Superoxide Dismutase Models for Combined Tumor Therapy. – Nova Science Publishers: New York, 2001. – 278 p.
 16. Stroka D.M., Burkhardt T., Desbaillets I. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia // FASEB Journal. – 2001. – V.15, N11. – P. 2445-2453.
 17. Zhukova A.C., Sazontova T.G. Hypoxia inducible factor-1 α : function and biological role // Hypoxia Medical Journal. – 2005. – N3-4. – P. 34-41.

Информация об авторах

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

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

Беленький Альберт Эдуардович – начальник ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Брянской области», подполковник внутренней службы. E-mail: belenky1967@yandex.ru

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

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Андрюк Олег Александрович – врач-выпускник ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olegandr7@mail.ru

Журович Марта Викторовна – врач-офтальмолог АНО «Хозрасчётная поликлиника г. Смоленска». E-mail: M.zhurovich@inbox.ru

Побожий Максим Александрович – врач-выпускник ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». Минздрава России E-mail: mr.pobozhy@mail.ru

УДК 16-01/09

14.03.03 Патологическая физиология

THE ROLE OF SIALIDASES IN REVERSION OF MALIGNANT PHENOTYPE OF TUMOUR CELLS DERIVED FROM MUSCLE AND NEURAL TISSUE**© Proshin S.N.¹, Makushina A.A.², Koroleva Yu.A.², Zhukova T.Yu.², Djabrailova M.M.², Kolesnik Ya.O.³, Saigidmagomedov M.A.², Dzeitov A.Hk.², Hkalturina P.B.², Veizer V.O.⁴**¹*Saint Petersburg State University, 7-9, Universitetskaya Emb., 199034, Saint-Petersburg, Russia*²*Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaja St., 194100, Saint-Petersburg, Russia*³*North-West State Medical University named after I.I. Mechnikova, 47, Piskarevskii Pr., 195067, Saint-Petersburg, Russia*⁴*St.Petersburg Medical and Social Institute, 72, Lit. A, Kondrat'evskii Pr., 195271, Saint-Petersburg, Russia**Abstract***Objective.** To elucidate the role of lysosomal and plasma-membrane ganglioside sialidases for tumours derived from muscle and neural tissues.**Methods.** The treatment of human neuroblastoma NB-1 cells by db-cAMP induced the high frequency of neural cells bearing neurite as well as more than two-fold elevated activity of sialidase associated with plasma-membrane ganglioside sialidase (PMGS). The elevated sialidase activity was accompanied by increasing the quantity of mRNA for that enzyme as was estimated by RT-PCR. The metastatic potential of tumour cells of rat rhabdomyosarcoma was estimated by inoculation tumour cell into rats. Then tumour cell clones were estimated by molecular and genetic techniques for sialidase activity.**Results.** The neural cells with elevated PMGS activity and developed neurite were shown to have high activity of another enzyme (acetylcholinesterase) that is strongly considered as a biochemical marker of neural cell differentiation. The lysosomal sialidase activity has been shown to be associated with inhibition of metastatic potential of tumour cells of rat rhabdomyosarcoma. The low metastatic ability of rhabdomyosarcoma was also associated with elevated frequency of nuclear anomalies of tumour cells like internuclear bridging. The PMGS was not shown to influence the rat rhabdomyosarcoma metastasis.**Conclusion.** The results presented in this paper strengthen an idea that sialidases hydrolyzing sialoconjugates including unique glycosphingolipids as gangliosides can influence directly and/or indirectly on cell pathophysiology and morphology.*Keywords:* sialidases, neural cells, rhabdomyosarcoma**ЗНАЧЕНИЕ СИАЛИДАЗ В РЕВЕРСИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ФЕНОТИПА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, ПРОИСХОДЯЩИХ ИЗ МЫШЕЧНОЙ И НЕЙРАЛЬНОЙ ТКАНИ****Прошин С.Н.¹, Макушина А.А.², Королёва Ю.А.², Жукова Т.Ю.², Джабраилова М.М.², Колесник Я.О.³, Сйгидмагомедов М.А.², Дзейтов А.Х.², Халтурина П.Б.², Вейзер В.О.⁴**¹*Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 19903, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9*²*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2*³*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47*⁴*Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Россия, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72**Резюме***Цель.** Изучить значение лизосомальной сиалидазы и сиалидазы, ассоциированной с плазматической мембраной, для опухолей, имеющих мышечное и нейральное тканевое происхождение.**Методика.** Клетки человеческой нейробластомы NB-1 обрабатывались дибутирил-цАМФ, после чего в клеточной культуре оценивалась длина нейральных отростков и сиалидазная активность молекулярно-генетическими методами. Метастатический потенциал клеток перевивной рабдомиосаркомы крыс оценивали с помощью инокуляции опухолевых клеток внутривенно.

После чего подсчитывали частоту опухолевых клонов в лёгких и исследовали эти клоны на сиалидазную активность молекулярно-генетическим методом.

Результаты. После обработки клеток человеческой нейробластомы NB-1 дибутирил-цАМФ в опухолевых клетках резко возрастала активность сиалидазы, ассоциированной с плазматической мембраной, что было ассоциировано с увеличением длины нейтральных отростков и повышением ацетилхолинэстеразной активности, что свидетельствует о дифференцировке опухолевых клеток. Повышение лизосомальной активности опухолевых клеток перевивной рабдомиосаркомы крыс сопровождалось снижением метастатического потенциала. Снижение метастатического потенциала этой опухоли было ассоциировано с повышением частоты аномалий ядер опухолевых клеток.

Заключение. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что повышение сиалидазной активности опухолевых клеток нейрального и мышечного происхождения ассоциировано с их морфологической и функциональной дифференцировкой.

Introduction

It is well-known fact that neural and muscle tissues differ in their histogenetic origin. Meanwhile those tissues are functionally related. It has been suggested that existence of neural tissue is unreasonable without muscle tissue [15, 16]. Neuronal network controls muscle cells (tissue) But there is feed-back regulation between muscle and neural tissues [1]. It may result in various movement activities of beings. The diversity in specialization of neural and muscle cells caused the certain distinction in complexity of specific molecules and factors which are responsible for structural and functional features of these cells. It has been proved that neural tissue is particularly enriched in specific glycosphingolipids which are gangliosides as compared to striated muscle cells [8, 38]. The enrichment of neural tissue by gangliosides may be basis for high plasticity of neurons and neural tissue as a whole. Meanwhile the gangliosides themselves can serve as a substrate for certain type of enzymes hydrolyzing sialic acids [22]. Sialidases were recognized as enzymes which are particularly relevant to hydrolyzing glycolconjugates bearing sialic acids. At present time several types of mammalian sialidases have been cloned – lysosomal sialidase (LS), cytosolic sialidase (CS) and plasma-membrane ganglioside sialidase (PMGS) [2, 9, 14, 43]. Biochemical approach cleared those sialidases to possess distinct substrate specificity. LS and CS hydrolyze preferentially sialic acids in oligosaccharides whereas PMGS prefers as a substrate gangliosides [20]. Noteworthy PMGS appears to be more active against gangliosides GD1a, GM3, and GD3 [42]. Apparently the location of sialic acids in structure of these unique glycosphingolipids eases PMS the accessibility to the substrate. It has been shown that distinct types of sialidases influence on cell physiology and developmental processes in different manner [17]. CS accompanies differentiation of muscle cells which appears as tube formation [36, 37]. PMGS is one of key factor for axonogenesis and strongly suggested to be a crucial enzyme in a chain of events causing regeneration of damaged axons [33]. It is considered that the change in activity of sialidases could accompany various pathological processes. For example the permanently high activity of PMGS changes an activity of receptor for EGF. In its turn it accompanies development of diabetes mellitus type II [11]. Elevated activity LS is associated with metastasis of marine melanoma B16 [13]. Probably LS affects the glycozilation profile of adhesive molecules by hydrolyzing sialic acid residues on glycolproteins of plasma membrane [24, 25, 26]. Thus it becomes evidently that various types of sialidases changing quantitative and somewhat important qualitative composition of glycolconjugates including gangliosides can be the key factors in regulating intrinsic mechanisms of cell physiology [7, 23].

The clarification of a role of sialidases in pathology of neural and muscle tissues which are histogenetically distinct but functionally relevant is of great interest. In this context the rhabdomyosarcoma of rat and human neuroblastoma NB-1 cells were studied.

The aim of work was to elucidate the role of lysosomal and plasma-membrane ganglioside sialidases for tumours derived from muscle and neural tissues.

Methods

Rhabdomyosarcoma metastases. Rhabdomyosarcoma of rats was induced by 20-methylcholanthrene and assimilated by passages every three weeks for 20 years to grow in lung tissue [40]. The standard scheme

has been used to make each other passage of tumor cells in Wistar rats (males of three months of age) (fig. 1).

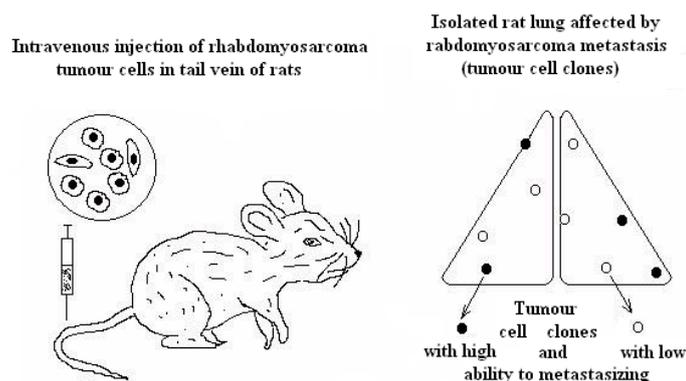


Figure 1. Scheme of experiment to process metastasizes of rhabdomyosarcoma cells in rats

The tumor cell clones can be visualized on the surface of lung as spheres in diameter of 2-3 mm of slight gray colour plunged a bit little in lung tissue. The clones are accurately isolated out of lung tissue and consequently processed with scissor and through syringe. The obtained suspension was filtered through nylon tissue and centrifuged for 10 min at 1000 g. The pallet of tumor cells is resuspended and diluted in appropriate concentration in 199 medium. The viability of cells was estimated Neubauer-improved chamber. To get metastases of rhabdomyosarcoma of rats the tumour cells are injected in concentration of 60.000 cells per 0.2 ml. Afterwords the experimental animals (rats) were sacrificed as to 25 days of experiment and tumour clones (metastases) had accurately been isolated. For ordinary experiment the metastases are halved. One part of tumour cell clone is preserved in medium 199 (Russia) for a day at +4°C and another is promptly processed for cytological analysis and biochemical assay (sialidase activity). Viability of tumour cells after storing under above-mentioned conditions was not less than 15%. Viability was assayed using solution of 0.4% Trypan Blue (Aeroc Organics, USA). Rhabdomyosarcoma cells were processed on to slides, fixed by ethanol, stained by fluorescent dye Chechst-33258, and investigated for the frequency of an anomaly of cell nucleus as interphase (internuclei) bridges under microscope Olympus Vanox-T.

Metastatic potential of rhabdomyosarcoma. After assaying cell nuclear anomalies (interphase bridges) rhabdomyosarcoma cell clones (that means first half of a clone) with high and with low frequency of interphase bridges were tested for metastatic potential as described elsewhere [29]. The tumour cells were intravenously injected in concentration of 60.000 per 0.2 ml. The 25 days later the experimental animals have been sacrificed and the quantity of metastases were scored.

Cell culture. NB-1 cells (Health Science Research Bank) were grown in 45 % RPMI-1640 and 45 % Eagle's minimum essential medium containing 10 % FBS on poly-L-lysine-coated dishes (Falcon). Cells were then serum-starved for 24 h and 48 h with or without 2 mM of db-cAMP, and harvested for biochemical purposes (sialidase and acetylcholinesterase activity assays). To determine neuritogenesis of NB-1 cells, the neurite length of the cells was measured from the cell body to the growth cone [30]. More than 20 arbitrarily chosen fields were imaged under an inverted phase-contrast microscope (Nikon), and over 1200 cells were examined for each experimental condition. The cells bearing neurites were subdivided into four groups: those with neurite length less than 12 µm (ultrashort), 12-24µm (short), 25-36 µm (intermediate), and longer than 36 µm (long).

Quantitative RT-PCR. The human PMGS mRNA level was evaluated by quantitative RT-PCR with a cDNA competitor prepared by NcoI digestion of Bluescript vectors containing the entire open reading frame of human PMS. The primers used were: sense (5'-GACAGAGGGATTACCTACCGGATC-3', nucleotides 55-78 from the start codon) and antisense (5'-GAGCCATGATTCTGACGGTGTT-3', nucleotides 966-987). Total RNA was extracted from the cells by the acid guanidium-phenol-chloroform extraction procedure. First-strand cDNAs were synthesized from the total RNA by revers transcription and then used as templates for PCR under the following conditions: 1 min at 94°C, 1 min at 60°C, and 72°C for 40 cycles, followed by 10 min at 72°C. To normalize for sample variation, the expression of β-actin was measured using a β-actin competitor.

Sialidase and acetylcholinesterase assay. Cells collected were sonicated on ice in ice-cold phosphate-buffered saline containing 10 mM phosphate buffer (pH 7.0), 1 mM EDTA, 0.5 mM phenylmethanesulfonyl fluoride, 10 µg/ml leupeptin, 10 µg/ml pepstatin (Labsonic M, Sartorius). After centrifugation at 1000 x g for 10 min at 4°C, the cell homogenates were assayed for PMgS activity with bovine brain mixed gangliosides as the substrate in the presence of 0.1 % Triton X-100. After incubation

at 37°C for 1-2 h, released sialic acid was determined by the thiobarbituric acid method of Aminoff [41]. LS activity was determined by fluorometric measurements using 4-methylumbellyferone- α -D-N-acetylneuraminic acid as substrate [28]. Acetylcholinesterase activity was assayed according to the spectrophotometric procedure by Ellman et al. [29]. Neural cell homogenate were assayed with acetylthiocholine iodide as the substrate in the presence of 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid).

Results

Human neuroblastoma NB-1 cells. Spontaneous formation of neurites could be determined in neural cells without db-cAMP treatment. Spontaneous formation of neurites by neural cells is not significant under ordinary conditions if cells are culturing for a day. However more long incubation of neural cells in complete medium can accompany more prominent neurite formation. Due to this fact it was reasonable to design experiment under serum starved conditions. In a day of culturing in the presence of db-cAMP the frequency of cells with neurites of intermediate and long lengths has significantly been elevated (fig. 2).

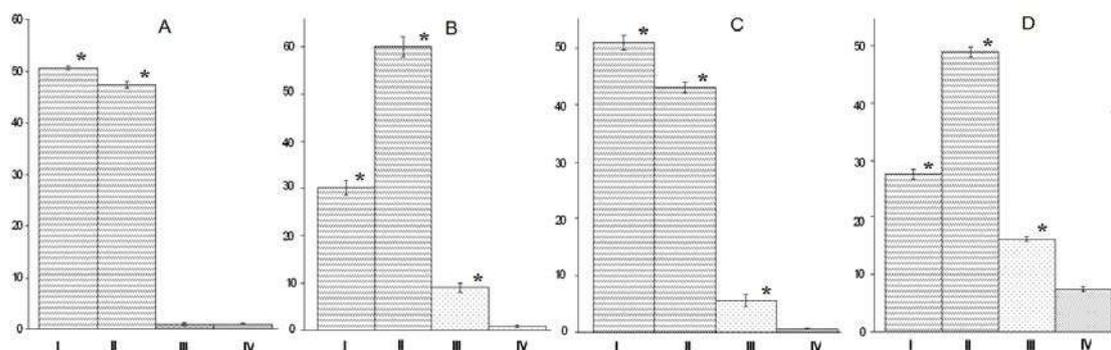


Figure 2. The neurite length in human neuroblastoma NB-1 cells. A – A day of incubation without db-cAMP, B – A day of incubation with db-cAMP. C – Two days of incubation without db-cAMP. D – Two days of incubation with db-cAMP Serum-starved condition. The neural cell types according to the length of neurites: I – <12 μ m; II – 12-24 μ m; III – 25-36 μ m; IV – >36 μ m. y-axis – %. Significantly different from neural cell types III and IV (*, $p < 0.001$ evaluated by Student's t-test)

The frequency of neural cells with neurites length of which exceeded more than 24 μ m has achieved 9% (type III). Whereas neural cells without incubation in the presence of synthetic analog of cyclic-adenosine-monophosphate showed slight development of intermediate neurites. The culturing neural cells in the presence of db-cAMP for 48 h let elucidate more significant changes in neurite length as compared to the culture without db-cAMP. Dibutyryl-cyclic-adenosine-monophosphate stimulated neural cells to develop neurites length of which exceeded 36 μ m. The frequency of those cells was being achieved 7.4 ± 0.4 % (fig. 3). At the same time the paired culture but without db-cAMP contained less than 1% of cells of type IV.

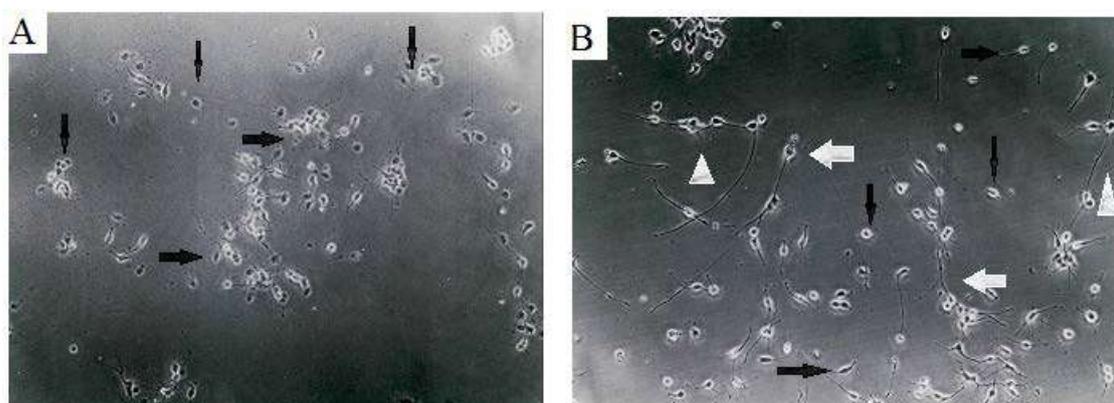


Figure 3. The development of neurites in human neuroblastoma NB-1 cells. A – without db-cAMP treatment and B – db-cAMP added in serum-starved medium (two days of experiment). The neural cells of types I, II, III, and IV are depicted by thin, black thick, white thick, and pyramidal arrows, respectively. Phase-contrast microscope, magnification $\times 250$

Sialidase activity assay of neural cell homogenate with gangliosides was shown to be higher in cultures treated by db-cAMP (fig. 4). In those cells the sialidase activity achieved 10.1 ± 1.7 units/mg protein in the presence of db-cAMP in a day. At the same time the enzyme activity was two-fold lower in neural cells in the absence db-cAMP and did not significantly differ from the value assayed for parental culture. It is noteworthy that the sialidase activity tended to decrease in neural cells which had been cultured in the presence of db-cAMP within 48 hours of experiment. But the activity of enzyme was still elevated. Sialidase activity assay of neural cell homogenate in the presence of 4-methylumbelliferone- α -D-N-acetylneuraminic acid showed no difference between cells cultured either in the presence or in the absence of db-cAMP (Table 1).

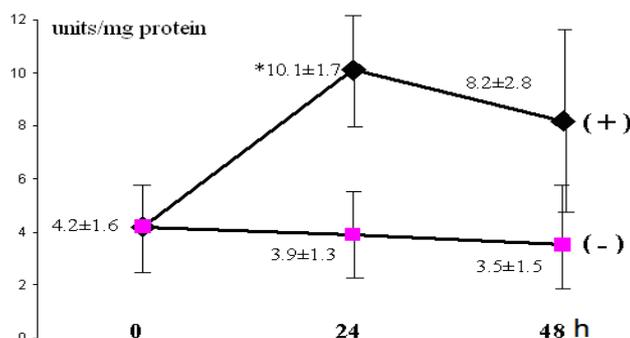


Figure 4. Plasma membrane sialidase activity in human neuroblastoma NB-1 cells. Incubation of neural cells in presence (+) or absence (-) of db-cAMP (* – $p < 0.05$ evaluated by Student’s t-test)

Table 1. Lysosomal sialidase activity (units/mg protein) in human neuroblastoma NB-1 cell

Incubation time, h	Db-cAMP	
	-	+
24	0.896 ± 0.177	0.905 ± 0.097
48	1.114 ± 0.215	0.931 ± 0.121

Note. In parental cell culture (0 h) LS activity showed 0.884 ± 0.139 units/mg protein

High activity of PMGS was also accompanied by the elevation of mRNA quantity for that sialidase (fig. 5). All neural cells treated by db-cAMP as compared to neural cells without exposition to db-cAMP showed significant elevation in amount of mRNA. It is of interest to note that the treatment of neural cells had not only been accompanied by development of neurites but also resulted in an increase in the activity of well-proved biochemical marker of neural cell differentiation as acetylcholinesterase (fig. 6). The increase in enzyme activity was not detected in the culture of neural cells without exposure to db-cAMP.

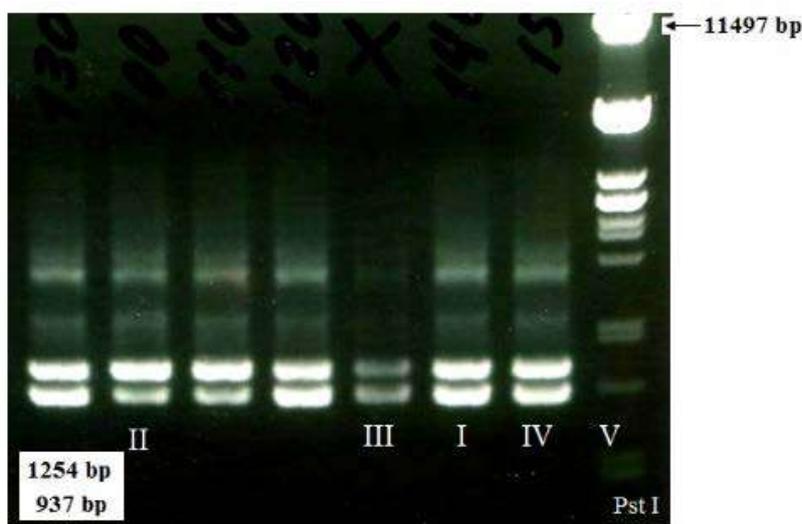


Figure 5. The mRNA level for PMGS in human neuroblastoma NB-1 cells determined by quantitative RT-PCR using β -actin as an internal control. I – 93.5 fg (control); II – 400.7 fg (db-cAMP +, 24 h); III – 108.7 fg (db-cAMP -, 24 h); IV – 387.8 fg (db-cAMP +, 48 h); V – 96.2 fg (db-cAMP, 48 h)

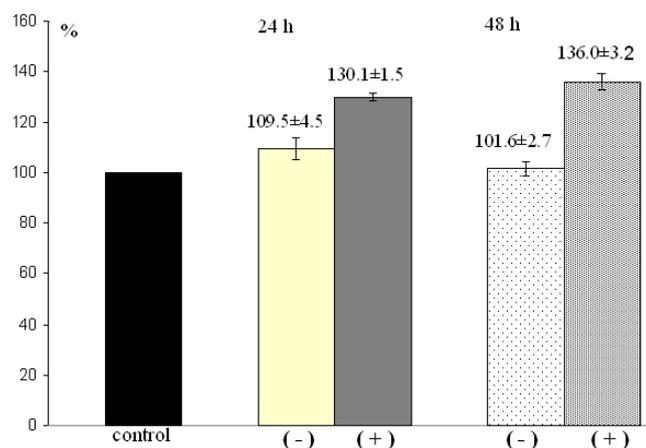


Figure 6. Acetylcholinesterase activity in human neuroblastoma NB-1 cells. Incubation of neural cells in presence (+) or absence (-) of db-cAMP

Rhabdomyosarcoma of rats. The studying tumour cells from metastases (tumour clones) of rhabdomyosarcoma showed that the frequency of nuclear anomalies like internuclear bridges can vary among tumour clones (fig. 7). Tumour cells with low frequency of internuclear bridges tend to produce more metastases and vice versa (table 2). If the mean frequency of cells with internuclear bridges per tumour clone does not exceed 0.5% the quantity of rhabdomyosarcoma metastases formed in lung a rat can be not less than 100. Otherwise the clones with tumour cells found to be enriched by internuclear bridges show clearly low ability to form metastases.

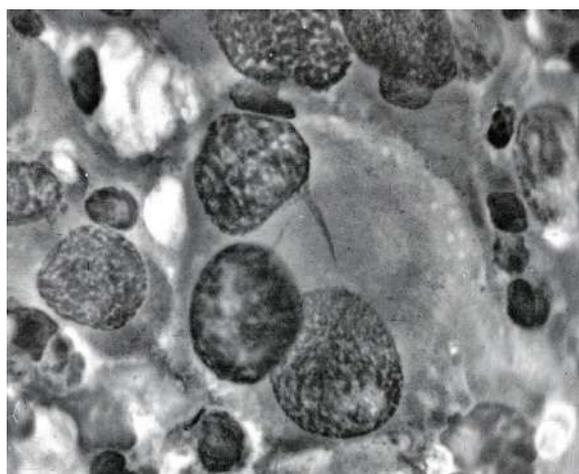


Figure 7. Tumour cell from rhabdomyosarcoma metastasis with internuclear bridges. Chechst 33258 staining. Magnification $\times 1000$

Due to distinct ability to form metastases it is of interest to elucidate if ability to metastasizing is associated with activity of various types of sialidases. As it is known LS and PMGS are distinct in their substrate specificity changing preferentially composition of oligosaccharides and gangliosides, respectively. It can in its turn change structural composition and functional features plasma cell membrane and affect ability of tumour cells to metastasizing and invasion. Connection this high and low metastatic tumour cells from respective metastases (see Table 2) have been assayed for sialidase activity with different substrates. As follows from table 3 the metastases originated from low metastatic tumour cells showed lysosomal sialidase activity in the crude extract as of 1.100 ± 0.284 units/mg protein on the average. LS activity in the metastases from high metastatic tumour cells determined under the same conditions was determined as mean value of 0.818 ± 0.271 units/mg protein (Tabl. 3). Then the enzyme assay of particulate fraction showed the metastases formed by low and high metastatic tumour cells to have been more different in LS activity. The mean values exhibited 2.70 ± 0.29 and 1.48 ± 0.12 , respectively. These values were found to differ significantly ($p < 0.01$). Sialidase activity assay against gangliosides of tumour cell homogenates of rhabdomyosarcoma metastases resulted from tumour cells with low and high metastatic ability did not show them to have prominent difference (Table 4).

Table 2. Ability of rhabdomyosarcoma cells to form metastases and internuclear bridging

Tumour cell clones	Mean frequency of internuclear bridges, %	The quantity of metastases per animal
low frequency of tumour cells with internuclear bridges	0.5	107.1±23.9 (* N=15)
high frequency of tumour cells with internuclear bridges	18.5	28.6±7.5 (N=15)

Note. * N – the number of animals in each group

Table 3. Lysosomal sialidase activity of rhabdomyosarcoma metastases resulted from tumour cells with high and low ability to metastasis

Metastases	Lysosomal sialidase activity, units/mg protein	
	Crude extract	Particulate fraction
Tumour cell clones with high metastatic ability	D 1	0.602
	D 2	0.905
	D 3	0.950
Mean value	0.818±0.271	1.48±0.12
Tumour cell clones with low metastatic ability	C 1	0.903
	C 2	1.297
	C 3	1.101
Mean value	1.100±0.284	2.70±0.29 *

Note. * – p<0.01 (evaluated by Student's t-test)

Table 4. Plasma membrane ganglioside sialidase activity of rhabdomyosarcoma metastases resulted from tumour cells with high and low ability to metastasis

Metastases	Plasma membrane ganglioside sialidase activity, units/mg protein	
Tumour cell clones with high metastatic ability	D 1	0.96
	D 2	1.32
	D 3	0.84
Mean value	1.040±0.187	
Tumour cell clones with low metastatic ability	C 1	1.04
	C 2	0.91
	C 3	0.84
Mean value	0.930±0.167	

Discussion

The previous results have elucidated that neural cells can develop prominent neurites in response to various stimuli. The significant neurite formation of Neuro2A cells was accompanied by elevating PMS activity in response to 5-bromodeoxyuridine treatment. In the experiment with BrdUrd the frequency of cells developing neurites have achieved 44 %. At the same time in control less than 31 % had neurites. The accelerated neurite formation of marine neural cells of Neuro 2A was accompanied by marked elevation of acetylcholinesterase activity [10].

Cyclic-adenosine-monophosphate has previously been proved as a factor of choice to induce differentiation in neural cells. Cell line NG108-15 has been shown to develop neurites in response to db-cAMP application [18]. In this paper human neuroblastoma NB-1 cells have clearly been shown to be responsive to cyclic-adenosine-monophosphate. Cyclic-adenosine-monophosphate well-known as a second messenger is certainly involved in molecular signaling [39]. A-kinase is strong considered to be a

key factor in cAMP-signaling pathway. It has already been shown that both A-kinase and PMGS are associated in rafts in the plasma membrane [12, 31, 32]. It can strongly be suggested that exposition of neural cells to db-cAMP induces activation of A-kinase which in its turn can directly or indirectly transactivate PMGS. It has earlier been shown that PMGS in its primary structure possesses a phosphorylation site for A-kinase [11, 27]. PMGS in its turn activates factors involved in neurite formation by neural cells and an axon by neurons. The later event could particularly be important in relation to axonogenesis. Most likely PMGS changing quantitative and somewhat important qualitative composition of gangliosides in plasma membrane can induce polarization of neurons which get started developing axons. According to this it is reasonable to make a suggestion that PMS appears as real candidate for induction of axonogenesis.

The study of primary hippocampal neurons derived from rat embryos clearly showed that an increase in PMGS activity not only efficiently accelerated axonogenesis but also evidently resulted in the regeneration capacity of the initial axon growth. Otherwise the inhibition of neuronal PMGS activity diminished neurite growth. Hippocampal neurons which had high activity of PMGS developed axons longer as compared to ones which had had basal level of that activity. The regeneration of damaged axons took place in those neurons whose PMGS was high [33]. In this paper the exposition of human neuroblastoma NB-1 cells to db-cAMP did not result in elevation of lysosomal sialidase activity. This observation clearly shows that the regulatory role in neurite formation belongs to PMGS but not LS. The incubation of human neuroblastoma NB-1 cells under serum starved condition underlines that serum depletion itself does not possess stimulatory effect on neurite formation and is not associated with elevation in activity of either PMGS or LS. Thus it can be concluded from this investigation that the differentiation of tumour cells derived from neural tissue is positively related with high PMGS activity and has no relationship with changing in activity of LS.

In this context it is of interest to discuss the effects of sialidase activities on the malignant phenotype of cancer cells derived from muscle tissue. Because it is well-known fact that differentiation of skeletal muscle cells are associated with glycosylation events as elucidated by studies of β -D-galactosyl specific lectins [6, 3, 19]. Cytosolic sialidase has been proved to be associated with differentiation of rat L6 myogenic cells. The myotube formation in myogenic cells was accompanied the increase in activity of this type of sialidases. Further studies on sialidases have clearly showed that not only cytosolic type but also lysosomal type can closely be associated with regulation of malignant phenotype of tumour cells. In this context it is of particular interest the suppression of pulmonary metastasis in murine B16 melanoma cells by overexpression of both cytosolic and lysosomal types of sialidase. The high expression of sialidases in parental cells resulted in drastic diminishes of experimental pulmonary metastasis and tumour progression. The levels of sialidase activity which had been assayed in transformed rat 3Y1 cells of different metastatic potential clearly showed inverse correlation of sialidase activities with metastatic potential [40].

The metastatic potential of tumour cells is appeared to be dependent on motility, attachment to substrate, and others. Those events are closely related to cytoskeleton component remodeling. Due to this fact the nuclear anomalies in rat rhabdomyosarcoma cells are not only consequence of genome instability. Internuclear bridging in malignant cells could be dependant on and supported by cytoskeleton remodeling. Although a relationship between changing in sialidase activity and nuclear anomalies as a hallmark of cytoskeleton remodeling remains to be proved, there is a row of data supporting significance of sialoconjugates in cytoskeleton-related functions. In this paper the inverse relationship was found between LS activity and metastatic potential, and direct correlation between LS activity and internuclear bridging in rat rhabdomyosarcoma cells. In spite of the fact that sialoconjugates including gangliosides are abundant constituents of plasma membrane there is a body of evidence that those molecules can be localized intracellular. For example monosialoganglioside GM3 is strongly supposed to be intracellular associated with the cytoskeleton. Desialylation of GM3 by sialidase is considered as an event in the regulation of cytoskeleton function. It is still discussable if any sialidase activity can present in nuclear membrane. But the research in this way is in progress [5, 34, 35].

The results presented in this paper strengthen an idea that sialidases hydrolyzing sialoconjugates including unique glycosphingolipids as gangliosides can influence directly and/or indirectly on cell physiology (pathophysiology) and morphology. The research scale of the paper is limited by studies of two malignant tumours and the data obtained here should be considered as preliminary. However the study would be useful in searching of molecular targets to combat those tumours. The differentiation of human neural cells that is accompanied by elevation in plasma membrane ganglioside sialidase and the decrease in metastatic capacity of rat rhabdomyosarcoma cells that is associated with the increase in activity of lysosomal sialidase may indicate the distinct role of these two types of sialidase in reversion of malignant phenotype of tumours derived from neural and muscle tissues.

Conclusion

The results presented in this paper strengthen an idea that sialidases hydrolyzing sialoconjugates including unique glycosphingolipids as gangliosides can influence directly and/or indirectly on cell physiology (pathophysiology) and morphology. The research scale of the paper is limited by studies of two malignant tumours and the data obtained here should be considered as preliminary. However the study would be useful in searching of molecular targets to combat those tumours. The differentiation of human neural cells that is accompanied by elevation in plasma membrane ganglioside sialidase and the decrease in metastatic capacity of rat rhabdomyosarcoma cells that is associated with the increase in activity of lysosomal sialidase may indicate the distinct role of these 2 types of sialidase in reversion of malignant phenotype of tumours derived from neural and muscle tissues.

References

1. Baek Y.S., Kang S.H., Park J.S. et al. Long-term cultured skeletal muscle-derived neural precursor cells and their neurogenic potentials // *Neuroreport*. – 2009. – N12. – P. 1109-1114.
2. Da Silva J.S., Hasegawa T., Miyagi T. Asymmetric membrane ganglioside sialidase activity specifies axonal fate // *Nature Neuroscience*. – 2005. – N5. – P. 606-615.
3. Den H., Malinzak D.A., Rosenberg A. Lack of evidence for the involvement of a beta-D-galactosyl-specific lectin in the fusion of chick myoblasts // *Biochemical Biophysics Research Communication*. 1976. – N3. – P. 621-627.
4. Ellman G., Courtney K.D., Andres V. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity // *Biochemical Pharmacology*. – 1961. – V.7. – P. 88-95.
5. Fujii I., Iwabuchi Y., Teshima T. et al. X-Neu5Ac: a novel substrate for chromogenic assay of neuraminidase activity in bacterial expression systems // *Bioorganic Medicine Chemistry*. – 1993. – N2. – P. 147-149.
6. Gartner T.K., Podleski T.R. Evidence that a membrane bound lectin mediates fusion of L6 myoblasts // *Biochemical Biophysics Research Communication*. – 1975. – N3. – P. 972-978.
7. Hakomori S., Igarashi Y. Functional role of glycosphingolipids in cell recognition and signaling // *Journal of Biochemistry*. – 1995. – V.118. – P. 1091-1103.
8. Harel R., Futerman A.H. Inhibition of sphingolipid synthesis affects axonal outgrowth in cultured hippocampal neurons // *Journal of Biological Chemistry*. – 1993. – V.268. – P. 14476-14481.
9. Hasegawa T., Sugeno N., Takeda A. Role of Neu4L sialidase and its substrate ganglioside GD3 in neuronal apoptosis induced by catechol metabolites // *FEBS Letter*. – 2007. – N3. – P. 406-412.
10. Hasegawa T., Yamaguchi W., Wada T., Takeda A., Itoyama Y., Miyagi T. Molecular cloning of mouse ganglioside sialidase and its increased expression in Neuro2a cell differentiation // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – N19. – P. 8007-8015.
11. Hata K., Sasaki A., Sawada M. et al. Overexpression of ganglioside sialidase in transgenic mice leads to non-insulin dependent diabetes mellitus // *Glycoconjugate Journal*. – 2001. – V.18. – P. 90-94.
12. Kalka D., von Reitzenstein C., Kopitz J., Cantz M. The plasma membrane ganglioside sialidase cofractionates with markers of lipid rafts // *Biochemical Biophysics Research Communication*. – 2001. – V.283. – P. 989-993.
13. Kato T., Wang Y., Yamaguchi K. et al. Overexpression of lysosomal-type sialidase leads to suppression of metastasis associated with reversion of malignant phenotype in murine B16 melanoma cells // *International Journal of Cancer*. – 2001. – V.92. – P. 797-804.
14. Kato K., Shiga K., Yamaguchi K. Plasma-membrane-associated sialidase (NEU3) differentially regulates integrin-mediated cell proliferation through laminin- and fibronectin-derived signaling // *Biochemical Journal*. – 2006. – N3. – P. 647-656.
15. Khlopin N.G. Significance of organismal integration of the nervous system in the histological structure of animal muscles // *Arkhive Anatomii Gistologii i Embriologii*. – 1964. – V.46. – P. 71-79.
16. Klishov A.A. On the relation between differentiation and changes in nucleo-cytoplasm ratio in cellular elements of somatic musculature and nervous system in man during embryogenesis // *Arkhive Anatomii Gistologii i Embriologii*. – 1964. – V.47. – P. 32-39.
17. Kopitz J., von Reitzenstein C., Mühl C., Cantz M. Role of plasma membrane ganglioside sialidase of human neuroblastoma cells in growth control and differentiation // *Biochemical Biophysics Research Communication*. – 1994. – V.199. – P. 1188-1193.
18. Kozireski-Chuback D., Wu G., Ledeen R.W. Up-regulation of nuclear GM1 accompanies axon-like, but not dendrite-like, outgrowth in NG108-15 cells // *Journal of Neuroscience Research*. – 1999. – V.55. – P. 107-118.

19. MacBride R.G., Przybylski R.J. Purified lectin from skeletal muscle inhibits myotube formation in vitro // *Journal of Cell Biology*. – 1980. – N3. – P. 617-625.
20. Miyagi T., Tsuiki S. Rat–liver lysosomal sialidase. Solubilization, substrate specificity and comparison with the cytosolic sialidase // *European Journal of Biochemistry*. – 1984. – V.141. – P. 75-81.
21. Miyagi T., Takahashi K., Yamamoto K., Shiozaki K., Yamaguchi K. Biological and Pathological Roles of Ganglioside Sialidases // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2018. – V.156. – P. 121-150.
22. Miyagi T., Wada T., Iwamatsu A. Molecular cloning and characterization of a plasma membrane-associated sialidase specific for gangliosides // *Journal of Biological Chemistry*. – 1999. – V.274. – P. 5004-5011.
23. Miyagi T., Tadashi W., Yamaguchi K. Multiple forms of mammalian sialidase and their altered expression in physiological and pathological conditions. pp. 197–205 / In *Sialobiology and Other Novel Forms of Glycosylation* // Inoue Y., Lee Y.C., and Troy F.A., eds., Gakushin Publishing Co. 1999. – P. 197-205.
24. Nabi I.R., Raz A. Loss of metastatic responsiveness to cell shape modulation in a newly characterized B16 melanoma adhesive cell variants // *Cancer Reserch*. – 1988. – V.48. – P. 1258-1264.
25. Nabi I.R., Watanabe H., Raz A. Identification of B16 – F1 melanoma autocrine motility–like factor receptor // *Cancer Reserch*. – 1990. – V.50. – P. 409-414.
26. Ota T., Kohno H., Maeda M., Tanino M., Odashima S. Involvement of peanut agglutinin–binding sugar chains in experimental metastasis of B16 melanoma cells // *Oncology Research*. – 1993. – V.5. – P. 235-243.
27. Palestini P., Pitto M., Ferraretto A. Change of ganglioside accessibility at the plasma membrane surface of cultured neurons, following protein kinase C activation // *Biochemistry*. – 1998. – V.37. – P. 3143-3148.
28. Potier M., Mameli L., Bélisle M. et al. Fluorometric assay of neuraminidase with a sodium (4–methylumbelliferyl- α -D-N-acetylneuraminic) substrate // *Analytical Biochemistry*. – 1979. – V.94. – P. 287-296.
29. Proshin S.N., Kravtsov V.Yu., Ol'nev M.G. et al. Chromosome bridges and “tail nuclei” in malignant cell populations // *Russian Journal of Genetics*. – 1998. – N1. – P. 61-64.
30. Proshin S.N., Yamaguchi K., Wada T., Miyagi T. Modulation of neuritogenesis by gangliosides-specific sialidase (Neu3) in human neuroblastoma NB-1 cells // *Neurochemical Research*. – 2002. – N7/8. – P. 84-846.
31. Razani B., Rubin C.S., Lisanti M.P. Regulation of cAMP-mediated signal transduction via interaction of caveolins with the catalytic subunit of protein kinase A // *Journal of Biological Chemistry*. – 1999. – V.274. – P. 26353-26360.
32. Razani B., Lisanti M.P. Two distinct caveolin-1 domains mediate the functional interaction of caveolin-1 with protein kinase A // *American Journal of Physiology and Cell Physiology*. – 2001. – V.281. – P. 1241-1250.
33. Rodriguez J.A., Piddini E., Hasegawa T. et al. Plasma membrane ganglioside regulates axonal growth and regeneration in hippocampal neurons in culture // *Journal of Neuroscience*. – 2001. – N21. – P. 8387-8395.
34. Saito M., Hagita H., Ito M. et al. Age-dependent reduction in sialidase activity of nuclear membranes from mouse brain // *Experimental Gerontology*. – 2002. – N7. – P. 937-941.
35. Saito M., Hagita H., Iwabuchi Y. et al. Fluorescent cytochemical detection of sialidase activity using 5-bromo-4-chloroindol-3-yl- α -D-N-acetylneuraminic acid as the substrate // *Histochemistry Cell Biology*. – 2002. – N5. – P. 453-458.
36. Sato K., Miyagi T. Genomic organization and the 5'-upstream sequence of the rat cytosolic sialidase gene // *Glycobiology*. – 1995. – V.5. – P. 511-516.
37. Sato K., Miyagi T. Involvement of an endogenous sialidase in skeletal muscle cell differentiation // *Biochemical Biophysics Research Communication*. – 1996. – V.221. – P. 826-830.
38. Schwartz A., Rapaport E., Hirschberg K., Futerman A.H. A regulation role for sphingolipids in neural growth, inhibition of sphingolipid synthesis and degradation have opposite effects on axonal branching // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – V.270. – P. 10990-10998.
39. Shelly M., Cancedda L., Heilshorn S. et al. LKB1/STRAD promotes axon initiation during neuronal polarization // *Cell*. – 2007. – N3. – P. 565-577.
40. Stepanyan L.I., Vakhtin Yu.B. The selection on affinity to lung tissue in cell population of experimental tumours // *Tsitologiya*. – 1980. – V.22. – P. 198-205.
41. Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids // *Journal of Biological Chemistry*. – 1959. – N8. – P. 1969-1975.
42. Wang Y., Yamaguchi K., Wada T. Hata K., et al. A close association of the ganglioside-specific sialidase Neu3 with caveolin in membrane microdomains // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – N29. – P. 26252-26259.
43. Yamaguchi K., Hata K., Koseki K. Evidence for mitochondrial localization of a novel human sialidase (NEU4) // *Biochemical Journal*. – 2005. – N1. – P. 85-93.

Information about the authors

Proshin Sergei N. – The Professor of the Department of Pharmacology, Saint Petersburg State University. E-mail: psnjsn@rambler.ru

Makushina Anastasiya A. – Student of Faculty of Dentistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: makuuuha06.11@yandex.ru

Koroleva Yuliya A. – Student of Faculty of Dentistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: Imxo@bk.ru

Zhukova Tat'yana Y. – Student of Faculty of Dentistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: hamsterhaha1995@gmail.com

Dzhabrailova Milana M. – Student of Faculty of Dentistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: milana1907@icloud.com

Kolesnik Yanina O. Student of Medical Faculty, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: yanka.kolesnik51@mail.ru

Saigidmagomedov Magomed A. – Staff of St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: Pbmstheoc@yandex.ru

Dzeytov Ali Hk. – Student of Medical Faculty, St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: ali-dzeytov@mail.ru

Hkalturina Polina B. Staff of St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: halturina.polina@yandex.ru

Veizer Valentina O. - Student of Faculty of Dentistry, St. Petersburg Medical and Social Institute. E-mail: veizer@mail.ru

Информация об авторах

Прошин Сергей Николаевич – профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» E-mail: psnjsn@rambler.ru

Макушина Анастасия Александровна – студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: makuuuha06.11@yandex.ru

Королёва Юлия Александровна – студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Imxo@bk.ru

Жукова Татьяна Юрьевна – студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hamsterhaha1995@gmail.com

Джабраилова Милана Мурадовна – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: milana1907@icloud.com

Колесник Янина Олеговна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: yanka.kolesnik51@mail.ru

Сайгидмагомедов Магомед Асхабгаджиевич – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Pbmstheoc@yandex.ru

Дзейтов Али Хусейнович – студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ali-dzeytov@mail.ru

Халтурина Полина Борисовна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: halturina.polina@yandex.ru

Вейзер Валентина Олеговна – студент стоматологического факультета ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт». E-mail: veizer@mail.ru

УДК 519. 253

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АППРОКСИМАЦИЯ КАУЗАЛЬНЫХ ЗАВИСИМОСТЕЙ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**© Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Деревцова С.Н., Адамов П.Г., Фролова О.А., Козлова Е.К., Колпакова М.А., Соловьева И.Н., Кошеварова Н.П., Дмитриева Е.В., Петров И.Е.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Разработать простой для понимания и автоматизированный при помощи современных информационных технологий способ аппроксимации каузальных зависимостей, полученных в однофакторных фармакологических экспериментах, экспоненциальными полиномами. Исследование является актуальным, поскольку его результаты имеют очевидное практическое значение. Достижение поставленной цели позволит определить последовательность статистической обработки первичных экспериментальных данных, упростить вычисление коэффициентов в математической модели и сократить временные затраты на их выполнение, а также предоставит возможность сделать аппроксимацию экспоненциальными функциями более доступной для исследователей, не имеющих специальной математической подготовки.

Методика. Проведение однофакторного фармакологического эксперимента и аппроксимация полученных в результате исследования каузальных зависимостей представлены последовательностью действий, которые объединены в три основных этапа. Первый этап включает в себя планирование и проведение однофакторного фармакологического эксперимента, а также статистические вычисления, связанные с нахождением выборочных групповых средних значений и медиан. Второй этап включает в себя действия, направленные на вычисление коэффициентов экспоненциального полинома. На третьем этапе вычисляются величины, позволяющие оценить точность аппроксимации экспоненциальными функциями. Реализация указанных этапов вычислений позволяет получить результаты, необходимые для аппроксимации каузальных зависимостей экспоненциальными полиномами при проведении однофакторного фармакологического эксперимента.

Результаты. Разработан способ статистического анализа экспериментальных данных, полученных при проведении однофакторных фармакологических экспериментов. Способ структурирован в три последовательных этапа вычислений, которые необходимы для обоснования возможности аппроксимации экспериментальных данных экспоненциальным полиномом, вычисления коэффициентов этой математической модели и оценки точности аппроксимации. Для автоматизации вычислений предложено использовать функции табличного процессора Excel и интернет-ресурсов, находящихся в открытом доступе.

Заключение. Разработанный способ аппроксимации каузальных (причинно-следственных) зависимостей, полученных в результате проведения однофакторных экспериментов, может представлять практический интерес для научных работников, осуществляющих исследования в области фармакологии, доказательной медицины и использующих в своей работе статистические методы анализа экспериментальных данных.

Ключевые слова: однофакторный эксперимент, фармакологическое воздействие, статистический анализ, математическая модель, аппроксимация, экспоненциальный полином

APPROXIMATION OF CAUSAL DEPENDENCIES IN PHARMACOLOGICAL STUDIES

Lyamec L.L., Evseev A.V., Derevtsova S.N., Adamov P.G., Frolova O.A., Kozlova E.K., Kolpakova M.A., Solovyova I.N., Koshevarova N.P., Dmitrieva E.V., Petrov I.E.

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

Objective. To develop an easy-to-understand and automated method using modern information technologies for approximating causal dependencies obtained in single-factor pharmacological experiments with exponential polynomials. The study is relevant because its results have obvious practical significance. Achieving this goal will allow you to determine the sequence of statistical

processing of primary experimental data, simplify the calculation of coefficients in a mathematical model and reduce the time spent on their implementation, as well as make the approximation of exponential functions more accessible to researchers who do not have special mathematical training.

Method. Conducting a single-factor pharmacological experiment and approximating the causal dependencies obtained as a result of the study are represented by a sequence of actions that are combined in three main stages. The first stage includes planning and conducting a single-factor pharmacological experiment, as well as statistical calculations related to finding group sample averages and medians. The second stage includes actions aimed at calculating the coefficients of the exponential polynomial. At the third stage, we calculate values that allow us to estimate the accuracy of approximation by exponential functions. The implementation of these steps allows us to obtain the results of calculations necessary for approximating causal dependencies with exponential polynomials during a single-factor pharmacological experiment.

Results. A method for statistical analysis of experimental data obtained during single-factor pharmacological experiments has been developed. The method is structured in three consecutive stages of calculations that are necessary to justify the possibility of approximating experimental data with an exponential polynomial, calculating the coefficients of this mathematical model, and evaluating the accuracy of the approximation. To automate calculations, it is proposed to use the functions of the Excel table processor and Internet resources that are in the public domain.

Conclusion. The developed method for approximating causal (cause-and-effect) dependencies obtained as a result of one-factor experiments may be of practical interest to researchers conducting research in the field of pharmacology, evidence-based medicine and using statistical methods for analyzing experimental data.

Keywords: one-factor experiment, pharmacological effects, statistical analysis, mathematical model, approximation, exponential polynomial

Введение

Для изучения и экспериментального подтверждения эффекта, вызванного фармакологическим воздействием, планируется и проводится факторный эксперимент [2, 3]. Наиболее простым является однофакторный эксперимент. Для его проведения определяется результативный признак Y , выражающий реакцию, и факторный признак X , описывающий воздействие. Признаки представляют собой физически измеряемые величины, количественно характеризующие исследуемые процессы и явления. В дальнейшем будем рассматривать признаки, которые измеряются в интервальных шкалах или шкалах отношений и являются непрерывными величинами. Каузальная зависимость результативного признака Y от уровней факторного признака X формально может быть описана при помощи математической модели, в основу которой положена суперпозиция экспоненциальных функций.

Экспоненциальная функция (экспонента) $y(x) = A \cdot \exp(\alpha x)$ описывает перераспределение энергии и движение матери в простейших переходных процессах. В системах второго порядка перераспределение энергии и движение матери описывается суммой двух экспоненциальных функций $y(x) = A_1 \cdot \exp(\alpha_1 x) + A_2 \cdot \exp(\alpha_2 x)$. Очевидно, что в живом организме, представляющем собой сложную биологическую систему, реакция на фармакологическое воздействие может быть аппроксимирована экспоненциальным полиномом, в котором каждому элементарному экспоненциальному процессу может быть дано теоретическое объяснение. Таким образом, математическая модель, построенная по экспериментальным данным, является формальной основой для описания, объяснения и предсказания процессов, вызванных фармакологическим воздействием. Ниже излагается способ аппроксимации каузальной зависимости результативного признака Y от факторного признака X , полученной в однофакторном фармакологическом эксперименте, экспоненциальным полиномом. Формальная запись экспоненциального полинома имеет вид: $y(x) = \sum_{n=1}^m A_n \cdot \exp(\alpha_n x)$, где через x обозначены численные значения факторного признака X , функция $y(x)$ выражает численные значения результативного признака Y , а A_n и α_n – коэффициенты, подлежащие вычислению для заданного числа экспонент m .

Предлагаемый способ аппроксимации каузальных зависимостей ориентирован на исследователей, не имеющих специальной математической подготовки. Необходимые вычисления достаточно

просто автоматизируются с использованием доступных информационных технологий. Полученная в результате математическая модель обеспечивает количественное описание причинно-следственных закономерностей в спланированных фармакологических исследованиях [4].

Цель исследования – разработать простой для понимания и автоматизированный при помощи современных информационных технологий способ аппроксимации каузальных зависимостей, полученных в однофакторных фармакологических экспериментах, экспоненциальными полиномами.

Методика

Способ обработки результатов однофакторного фармакологического эксперимента представлен последовательностью действий, которые объединены в 3 этапа. На первом этапе планируется и проводится однофакторный фармакологический эксперимент. Для этого, исходя из целей исследования, сначала определяются результирующий признак Y , характеризующий реакцию, а также факторный признак X и его уровни x_1, x_2, \dots, x_k , количественно выражающие воздействие. Для проведения факторного эксперимента формируется выборочная статистическая совокупность V , состоящая из единиц наблюдения, подлежащих экспериментальному воздействию факторного признака X . По выраженности степени воздействия факторный признак имеет k уровней x_1, x_2, \dots, x_k . Поэтому исходная выборочная совокупность V объемом N единиц наблюдения разбивается на k групп V_1, V_2, \dots, V_k , которые также будем называть выборками с объемами соответственно N_1, N_2, \dots, N_k единиц наблюдения. Для упрощения анализа результатов эксперимента целесообразно спланировать эксперимент так, чтобы образованные выборки V_1, V_2, \dots, V_k имели одинаковые объемы $N_1 = N_2 = \dots = N_k = r$ и выполнялось условие $N_1 + N_2 + \dots + N_k = N = rk$. При проведении экспериментов на единицы наблюдения выборки V_i оказывается соответствующее факторное воздействие $x_i, 1 \leq i \leq k$. У каждой единицы наблюдения измеряется результирующий признак Y . Измеренное значение результирующего признака будем обозначать y_{ij} , где индекс $1 \leq i \leq k$ обозначает принадлежность измерения к выборке V_i , а индекс $1 \leq j \leq r$, порядковый номер единицы наблюдения в выборке V_i . Например, запись y_{ij} обозначает численное значение результирующего признака Y , измеренное у единицы наблюдения с номером $1 \leq j \leq r$, принадлежащей выборке с номером $1 \leq i \leq k$. В результате проведенных экспериментов и соответствующих измерений для выборочных совокупностей V_1, V_2, \dots, V_k формируются выборочные множества измеренных числовых значений Y_1, Y_2, \dots, Y_k факторного признака. Например, для выборочной совокупности V_1 , на единицы наблюдения которой оказывалось факторное воздействие x_1 , формируется множество Y_1 , состоящее из r числовых значений $y_{1j} \in Y_1, 1 \leq j \leq r$. При нормальном распределении значений y_{ij} во множествах Y_1, Y_2, \dots, Y_k для количественной характеристики типичного уровня результирующего признака можно использовать

выборочные средние значения $\bar{Y}_1, \bar{Y}_2, \dots, \bar{Y}_k$, вычисляемые по формуле $\bar{Y}_i = \frac{\sum_{j=1}^r y_{ij}}{r}, 1 \leq i \leq k$. При невозможности обосновать нормальность распределения числовых значений y_{ij} , например при малом объеме выборок Y_1, Y_2, \dots, Y_k , в качестве количественной характеристики типичного уровня результирующего признака можно использовать структурные средние – медианы M_1, M_2, \dots, M_k . В случае, если r нечетное, то медиана $M_i = y_{ij}, 1 \leq i \leq k, j = \frac{r+1}{2}$. При четном значении r выборочная медиана M_i вычисляется по формуле $M_i = \frac{y_{ij} + y_{i, j+1}}{2}, 1 \leq i \leq k, j = \frac{r}{2}$. При вычислении медианы в обоих случаях индекс j определяет порядковый номер измеренных значений y_{ij} в

ранжированном ряду (от меньшего значения к большему). Результаты измерений, полученных в результате однофакторного эксперимента, удобно представить в виде следующей таблицы.

Таблица 1. Результаты однофакторного эксперимента

Номер измерения	Уровни факторного признака $x_i, 1 \leq i \leq k$				
	x_1	x_2	x_3	...	x_k
1	y_{11}	y_{21}	y_{31}	...	y_{k1}
2	y_{12}	y_{22}	y_{32}	...	y_{k2}
...
r	y_{1r}	y_{2r}	y_{3r}	...	y_{kr}
Групповые средние \bar{Y}_i , медианы M_i	\bar{Y}_1, M_1	\bar{Y}_2, M_2	\bar{Y}_3, M_3	...	\bar{Y}_k, M_k

Из табл. 1 можно легко графически представить и проследить эмпирическую зависимость групповых средних \bar{Y}_i или медиан M_i от зафиксированных значений x_i , выражающих уровни факторного признака. Формальная запись эмпирической каузальной зависимости имеет вид $\bar{Y}_i = f(x_i)$ (для выборочных групповых средних) или $M_i = f(x_i)$ (для выборочных групповых медиан), $1 \leq i \leq k$. Для аппроксимации эмпирических зависимостей $\bar{Y}_i = f(x_i)$ или $M_i = f(x_i)$ может быть использован экспоненциальный полином $y(x) = \sum_{n=1}^m A_n \cdot \exp(\alpha_n x)$, где через x обозначены числовые значения факторного признака X , функция $y(x)$ – математическая модель для результативного признака Y , а A_n и α_n – коэффициенты, подлежащие вычислению для заданного числа экспонент m . Второй этап включает в себя действия, направленные на вычисление коэффициентов экспоненциального полинома A_n и α_n на основе метода наименьших квадратов (МНК). Формальное условие данного метода имеет вид: $\sum_{i=1}^k (\bar{Y}_i - y(x_i))^2 \rightarrow \min$, где $y(x_i)$ – значения результативного признака, вычисленные по математической модели $y(x)$ для значений уровня факторного признака $x = x_i, 1 \leq i \leq k$, а \bar{Y}_i – групповые средние. Если объемы выборок Y_1, Y_2, \dots, Y_k малы, то вместо выборочных групповых средних значений \bar{Y}_i в приведенном условии МНК могут быть использованы выборочные групповые медианы $M_i, 1 \leq i \leq k$. Для реализации МНК между числом экспонент m в полиноме и числом уровней факторного признака k должно выполняться следующее условие: $k \geq 2m$, т.е. число уровней факторного признака k должно быть больше или равно удвоенному числу экспонент m . Вычислительные операции, необходимые для реализации второго этапа, подробно рассмотрены ниже на практическом примере при обсуждении результатов исследования. На третьем этапе производится оценка точности аппроксимации экспериментальной зависимости экспоненциальными функциями. Для решения этой задачи используется средняя относительная ошибка аппроксимации. Это условие состоит в том, что математическая модель $y(x)$ не должна отличаться от экспериментальной каузальной зависимости $\bar{Y}_i = f(x_i)$ или $M_i = f(x_i)$ больше, чем на величину δ , т.е. должно выполняться требование $\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \left| \frac{\bar{Y}_i - y(x_i)}{\bar{Y}_i} \right| \cdot 100\% \leq \delta$ для групповых средних значений или $\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \left| \frac{M_i - y(x_i)}{M_i} \right| \cdot 100\% \leq \delta$ для групповых медиан.

На практике аппроксимация может считаться удовлетворительной, если $\delta \leq 10\%$. Практическая реализация указанных выше трех вычислительных этапов позволяет обеспечить обработку результатов однофакторного фармакологического эксперимента, вычислить коэффициенты экспоненциальной математической модели и количественно оценить точность аппроксимации.

Результаты исследования и их обсуждение

Для наглядного представления результатов исследования рассмотрим применение разработанного способа аппроксимации экспериментальных данных экспоненциальным полиномом на примере типичной каузальной зависимости «доза-эффект» [1, 5]. Первый этап предполагает планирование однофакторного эксперимента и получение первичных данных для статистического анализа.

В рассматриваемом примере факторный признак X имеет девять уровней x_i , $1 \leq i \leq 9$, которые в результате нормировки относительно максимально возможного уровня принимают фиксированные значения: $x_1 = 0,000$; $x_2 = 0,125$; $x_3 = 0,250$; $x_4 = 0,375$; $x_5 = 0,500$; $x_6 = 0,625$; $x_7 = 0,750$; $x_8 = 0,875$; $x_9 = 1,000$, равноотстоящие друг от друга на величину $h = 0,125$. Для каждого уровня факторного признака проведено пять экспериментов $r = 5$. В результате измерены численные значения результативного признака Y , которые также подвергаются нормировке. Нормированные значения x_1, x_2, \dots, x_k факторного признака X и нормированные значения y_{ij} ($1 \leq i \leq 9$, $1 \leq j \leq 5$) результативного признака Y являются исходными данными для статистического анализа. Поскольку выборки Y_1, Y_2, \dots, Y_k имеют малый объем ($r = 5$), то для количественной оценки типичного уровня результативного признака целесообразно использовать выборочные медианы M_i , $1 \leq i \leq 9$. Число экспериментов $r = 5$ нечетное число, следовательно, в выборках Y_1, Y_2, \dots, Y_k медианы $M_i = y_{ij}$, $1 \leq i \leq 9$, $j = \frac{5+1}{2} = 3$ являются третьими по счету значениями в ранжированном ряду. Измеренные в экспериментах значения результативного признака Y и выборочные групповые медианы приведены в табл. 2. Выборочные медианы в ранжированном ряду выделены жирным.

Таблица 2. Исходные данные для вычисления коэффициентов экспоненциального полинома

Номер ранжированного измерения $1 \leq j \leq 5$	Уровни факторного признака x_i , $1 \leq i \leq 9$								
	x_1 0,000	x_2 0,125	x_3 0,25	x_4 0,375	x_5 0,5	x_6 0,625	x_7 0,75	x_8 0,875	x_9 1,000
1	0,000	0,748	0,944	0,852	0,728	0,549	0,418	0,286	0,228
2	0,000	0,753	0,949	0,856	0,729	0,553	0,420	0,291	0,229
3	0,000	0,759	0,951	0,860	0,731	0,558	0,421	0,299	0,232
4	0,000	0,863	0,955	0,862	0,734	0,559	0,422	0,301	0,237
5	0,000	0,865	0,957	0,869	0,739	0,563	0,423	0,305	0,239
Групповые медианы M_i , $1 \leq i \leq 5$	M_1 0,000	M_2 0,759	M_3 0,951	M_4 0,860	M_5 0,731	M_6 0,558	M_7 0,421	M_8 0,299	M_9 0,232

Групповые медианы M_i позволяют проследить эмпирическую зависимость $M_i = f(x_i)$. Представление результатов однофакторного эксперимента в форме табл. 2, по сути, завершает первый этап анализа.

На втором этапе производится вычисление коэффициентов экспоненциального полинома. Для аппроксимации будем использовать полином второй степени $y(x) = A_1 \cdot \exp(\alpha_1 \cdot x) + A_2 \cdot \exp(\alpha_2 \cdot x)$, в котором число экспонент равно двум, т.е. $m = 2$. Вычисление коэффициентов A_n и α_n производится на основе метода наименьших квадратов. В рассматриваемом примере $k = 9$, $m = 2$, т.е. условие $k \geq 2m$, необходимое для реализации этого метода, выполняется. Для значений x_1 , $x_2 = x_1 + h$, $x_3 = x_1 + 2h$, $x_4 = x_1 + 3h$, $x_5 = x_1 + 4h$, $x_6 = x_1 + 5h$, $x_7 = x_1 + 6h$, $x_8 = x_1 + 7h$, $x_9 = x_1 + 8h$ можно записать следующую систему уравнений:

$$\begin{cases}
 M_1 = A_1 \exp(\alpha_1 x_1) + A_2 \exp(\alpha_2 x_1); & M_2 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + h)); \\
 M_3 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 2h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 2h)); & M_4 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 3h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 3h)); \\
 M_5 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 4h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 4h)); & M_6 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 5h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 5h)); \\
 M_7 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 6h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 6h)); & M_8 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 7h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 7h)); \\
 M_9 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 8h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 8h)).
 \end{cases}$$

(1)

В системе (1) ведем следующие замены: $p_1 = A_1 \exp(\alpha_1 x_1)$, $p_2 = A_2 \exp(\alpha_2 x_1)$, $z_1 = \exp(\alpha_1 h)$, $z_2 = \exp(\alpha_2 h)$. В результате подстановки введенных замен систему уравнений (1) можно переписать в следующем виде:

$$\begin{cases} M_1 = p_1 + p_2; & M_3 = p_1 z_1^2 + p_2 z_2^2; & M_5 = p_1 z_1^4 + p_2 z_2^4; & M_7 = p_1 z_1^6 + p_2 z_2^6; & M_9 = p_1 z_1^8 + p_2 z_2^8. \\ M_2 = p_1 z_1 + p_2 z_2; & M_4 = p_1 z_1^3 + p_2 z_2^3; & M_6 = p_1 z_1^5 + p_2 z_2^5; & M_8 = A p_1 z_1^7 + p_2 z_2^7; \end{cases} \quad (2)$$

Решение системы уравнений (2) можно провести следующим образом. Положим, что величины, z_1 , z_2 и z_3 являются корнями квадратного уравнения $z^2 + z \cdot s_1 + s_2 = 0$. После формальных преобразований системы (2) можно получить следующую систему из $k - 2 = 9 - 2 = 7$ уравнений:

$$\begin{cases} M_1 s_2 + M_2 s_1 + M_3 = 0; & M_3 s_2 + M_4 s_1 + M_5 = 0; & M_5 s_2 + M_6 s_1 + M_7 = 0; & M_7 s_2 + M_8 s_1 + M_9 = 0. \\ M_2 s_2 + M_3 s_1 + M_4 = 0; & M_4 s_2 + M_5 s_1 + M_6 = 0; & M_6 s_2 + M_7 s_1 + M_8 = 0; \end{cases} \quad (3)$$

Система уравнений (3) решается относительно неизвестных величин s_1 , s_2 и s_3 с использованием МНК. В результате получается система из двух уравнений:

$$\begin{cases} s_2 \sum_{i=1}^{k-2} M_i^2 + s_1 \sum_{i=1}^{k-2} M_i M_{i+1} + \sum_{i=1}^{k-2} M_i M_{i+2} = 0 \\ s_2 \sum_{i=1}^{k-2} M_i M_{i+1} + s_2 \sum_{i=1}^{k-2} M_{i+1}^2 + \sum_{i=1}^{k-3} M_{i+2} M_{i+1} = 0 \end{cases} \quad (4)$$

Решение системы уравнений (4) позволяет вычислить значения s_1 и s_2 . На основании выборочных групповых медиан M_i , $1 \leq i \leq 5$, приведенных в таблице 2, для $\kappa = 9$ уровней факторного признака вычислим суммы, входящие в систему уравнений (4). Для автоматизации вычислений можно использовать табличный процессор Excel.

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^7 M_i^2 &= 0,000^2 + 0,759^2 + 0,951^2 + 0,860^2 + 0,731^2 + 0,558^2 + 0,421^2 = 3,243; \\ \sum_{i=1}^7 M_i M_{i+1} &= 0,000 \cdot 0,759 + 0,759 \cdot 0,951 + 0,951 \cdot 0,860 + 0,860 \cdot 0,731 + 0,731 \cdot 0,558 + 0,558 \cdot 0,421 + 0,421 \cdot 0,299 = 2,937 \\ &; \\ \sum_{i=1}^7 M_i M_{i+2} &= 0,000 \cdot 0,951 + 0,759 \cdot 0,860 + 0,951 \cdot 0,731 + 0,860 \cdot 0,558 + 0,731 \cdot 0,421 + 0,558 \cdot 0,299 + 0,421 \cdot 0,232 = 2,400 \\ &; \\ \sum_{i=1}^7 M_{i+1}^2 &= 0,759^2 + 0,951^2 + 0,860^2 + 0,731^2 + 0,558^2 + 0,421^2 + 0,299^2 = 3,332; \\ \sum_{i=1}^7 M_{i+2} M_{i+1} &= 0,951 \cdot 0,759 + 0,860 \cdot 0,951 + 0,731 \cdot 0,860 + 0,558 \cdot 0,731 + 0,421 \cdot 0,558 + 0,299 \cdot 0,421 + 0,232 \cdot 0,299 = 3,006 \end{aligned}$$

После подстановки вычисленных сумм в систему уравнений (4) получим:

$$\begin{cases} 3,243 \cdot s_2 + 2,937 \cdot s_1 + 2,400 = 0 \\ 2,937 \cdot s_2 + 3,332 \cdot s_1 + 3,006 = 0 \end{cases} \quad (5)$$

Для решения системы уравнений (5) и вычисления неизвестных величин s_1 и s_2 можно воспользоваться информационными ресурсами, которые находятся в открытом доступе в сети Интернет. Например, можно использовать следующие электронные калькуляторы: «Keisan online calculator» (<https://keisan.casio.com>), «OnlineMSchool» (<https://ru.onlinemschool.com/math/assistance/equation/haus/>), «Контрольная Работа РУ» (<https://www.kontrolnaya-rabota.ru/s/>), находящиеся в открытом доступе. Также можно воспользоваться системой компьютерной математики Maple. Полученные в результате вычислений значения $s_1 = -1,238$ и $s_2 = 0,381$ позволяют решить квадратное уравнение $z^2 + z \cdot s_1 + s_2 = 0$ и найти его корни z_1 и z_2 . После подстановки найденных значений $s_1 = -1,238$ и $s_2 = 0,381$ квадратное уравнение принимает вид: $z^2 - 1,238 \cdot z + 0,381 = 0$. Для автоматизации вычислений корней этого уравнения также можно воспользоваться уже указанными выше электронными калькуляторами. Результаты вычислений: $z_1 = 0,664$, $z_2 = 0,575$. На основании введенных ранее обозначений $z_1 = \exp(\alpha_1 h)$, $z_2 = \exp(\alpha_2 h)$ можно найти коэффициенты α_1 и α_2 экспоненциальных функций. Математические преобразования дают

следующие формулы для вычисления этих коэффициентов: $\alpha_1 = \frac{\ln(z_1)}{h}$; $\alpha_2 = \frac{\ln(z_2)}{h}$. После подстановки значений $z_1 = 0,664$, $z_2 = 0,575$ и $h = 0,125$ получим значения искомым коэффициентов: $\alpha_1 = -3,276$ и $\alpha_2 = -4,427$. Следовательно, экспоненциальный полином можно записать в виде $y(x) = A_1 \cdot \exp(-3,276 \cdot x) + A_2 \cdot \exp(-4,427 \cdot x)$. В соответствии с методом наименьших квадратов должно выполняться условие $\sum_{i=1}^k (M_i - y(x_i))^2 \rightarrow \min$. Это условие равносильно требованию $\int_a^b (y(x) - M(x))^2 \rightarrow \min$, где $M(x)$ – аппроксимируемая эмпирическая зависимость типичного уровня (медианы) результативного признака Y от значений x факторного признака X ; $y(x) = A_1 \cdot \exp(\alpha_1 \cdot x) + A_2 \cdot \exp(\alpha_2 \cdot x)$ – математическая модель эмпирической зависимости; a и b – интервал приближения. В развернутом виде записанное условие имеет вид: $\int_a^b (A_1 \cdot \exp(\alpha_1 \cdot x) + A_2 \cdot \exp(\alpha_2 \cdot x) - M(x))^2 \rightarrow \min$. Для минимизации интеграла требуется, чтобы производные этого интеграла по параметрам A_1 и A_2 были равны нулю. Это позволяет получить следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} A_1 \int_a^b \exp(2\alpha_1 x) dx + A_2 \int_a^b \exp((\alpha_1 + \alpha_2)x) dx = \int_a^b (M(x) \exp(\alpha_1 \cdot x)) dx \\ A_1 \int_a^b \exp((\alpha_1 + \alpha_2)x) dx + A_2 \int_a^b \exp(2\alpha_2 x) dx = \int_a^b (M(x) \exp(\alpha_2 \cdot x)) dx \end{cases} \quad (6)$$

В соответствии с условиями планирования и проведения однофакторного эксперимента, экспериментальными данными, приведенными в таблице 2, интегрирование функций в системе уравнений (6) производится на интервале от $a=0$ до $b=1$. Для автоматизации вычисления интегралов можно воспользоваться системой компьютерной математики Maple или уже указанными выше электронными калькуляторами, находящиеся в открытом доступе в сети Интернет. В результате произведенных вычислений получим:

$$\begin{aligned} \int_0^1 \exp(2\alpha_1 x) dx &= \int_0^1 \exp(2 \cdot (-3,276) \cdot x) dx = 0,152; \\ \int_0^1 \exp((\alpha_1 + \alpha_2)x) dx &= \int_0^1 \exp((-3,276 - 4,427)x) dx = 0,129; \\ \int_0^1 \exp(2\alpha_2 x) dx &= \int_0^1 \exp(2 \cdot (-4,427) \cdot x) dx = 0,112. \end{aligned}$$

Так как выражение для функции $M(x)$ неизвестно, а известны только отдельные приведенные в таблице 2 значения $M_i = f(x_i)$, $1 \leq i \leq 9$ в равноотстоящих точках x_i , то вычисление интегралов $\int_0^1 (M(x) \exp(\alpha_1 \cdot x)) dx$ и $\int_0^1 (M(x) \exp(\alpha_2 \cdot x)) dx$ можно произвести по формулам приближенного интегрирования. Например, можно воспользоваться широко применяемой для практических вычислений формулой Симпсона. В результате выражения, необходимые для вычисления интегралов, имеют вид:

$$\begin{aligned} \int_0^1 (M(x) \exp(\alpha_1 \cdot x)) dx &\approx \frac{h}{3} \left(M_1 \exp(-3,276 \cdot x_1) + M_9 \exp(-3,276 \cdot x_9) + \right. \\ &\quad \left. + 2 \cdot (M_3 \exp(-3,276 \cdot x_3) + M_5 \exp(-3,276 \cdot x_5) + M_7 \exp(-3,276 \cdot x_7)) + \right. \\ &\quad \left. + 4 \cdot (M_2 \exp(-3,276 \cdot x_2) + M_4 \exp(-3,276 \cdot x_4) + M_6 \exp(-3,276 \cdot x_6) + M_8 \exp(-3,276 \cdot x_8)) \right) = \\ &= \frac{0,125}{3} \left(0 \cdot \exp(-3,276 \cdot 0) + 0,232 \cdot \exp(-3,276 \cdot 1) + 2 \cdot \left(\begin{aligned} &0,951 \cdot \exp(-3,276 \cdot 0,25) + 0,731 \cdot \exp(-3,276 \cdot 0,5) + \\ &+ 0,421 \cdot \exp(-3,276 \cdot 0,75) \end{aligned} \right) + \right. \\ &\quad \left. + 4 \cdot \left(\begin{aligned} &0,759 \cdot \exp(-3,276 \cdot 0,125) + 0,860 \cdot \exp(-3,276 \cdot 0,375) + 0,558 \cdot \exp(-3,276 \cdot 0,625) + \\ &+ 0,299 \cdot \exp(-3,276 \cdot 0,875) \end{aligned} \right) \right) = 0,190 \end{aligned}$$

$$\int_0^1 (M(x) \exp(\alpha_2 \cdot x)) dx \approx \frac{h}{3} \left(\begin{aligned} &M_1 \exp(-4,427 \cdot x_1) + M_9 \exp(-4,427 \cdot x_9) + \\ &+ 2 \cdot (M_3 \exp(-4,427 \cdot x_3) + M_5 \exp(-4,427 \cdot x_5) + M_7 \exp(-4,427 \cdot x_7)) + \\ &+ 4 \cdot (M_2 \exp(-4,427 \cdot x_2) + M_4 \exp(-4,427 \cdot x_4) + M_6 \exp(-4,427 \cdot x_6) + M_8 \exp(-4,427 \cdot x_8)) \end{aligned} \right) =$$

$$= \frac{0,125}{3} \left(\begin{aligned} &0 \cdot \exp(-4,427 \cdot 0) + 0,232 \cdot \exp(-4,427 \cdot 1) + 2 \cdot \left(\begin{aligned} &0,951 \cdot \exp(-4,427 \cdot 0,25) + 0,731 \cdot \exp(-4,427 \cdot 0,5) + \\ &+ 0,421 \cdot \exp(-4,427 \cdot 0,75) \end{aligned} \right) + \\ &+ 4 \cdot \left(\begin{aligned} &0,759 \cdot \exp(-4,427 \cdot 0,125) + 0,860 \cdot \exp(-4,427 \cdot 0,375) + 0,558 \cdot \exp(-4,427 \cdot 0,625) + \\ &+ 0,299 \cdot \exp(-4,427 \cdot 0,875) \end{aligned} \right) \end{aligned} \right) = 0,141$$

Приведенные выше формулы записаны в развернутом виде, который позволяет понять суть производимых вычислений и автоматизировать их, например, с помощью табличного процессора Excel. После подстановки значений вычисленных интегралов в систему (6) получим следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} 0,152 \cdot A_1 + 0,129 \cdot A_2 = 0,190 \\ 0,129 \cdot A_1 + 0,112 \cdot A_2 = 0,141 \end{cases} \quad (7)$$

Решение системы (7) позволяет найти коэффициенты A_1 и A_2 . Для автоматизации вычислений можно использовать рекомендованные выше интернет-ресурсы. Результаты вычислений: $A_1 = 8,070$ и $A_2 = -8,037$. Следовательно, математическая модель $y(x)$ каузальной эмпирической зависимости $M_i = f(x_i)$, $1 \leq i \leq 9$, полученной в результате однофакторного эксперимента и представленной в табл. 2, имеет следующий вид: $y(x) = 8,070 \cdot \exp(-3,276 \cdot x) - 8,037 \cdot \exp(-4,427 \cdot x)$. Графики эмпирической зависимости $M_i = f(x_i)$ и ее математической модели $y(x)$ изображены на рисунке. Эмпирическая зависимость $M_i = f(x_i)$, показанная синим цветом, имеет форму ломаной линии, построенной по экспериментальным точкам. Математическая модель $y(x)$ показана красным цветом и имеет форму плавной кривой линии. Из приведенных на рисунке графиков видно, что математическая модель $y(x)$ достаточно точно воспроизводит анализируемую эмпирическую зависимость $M_i = f(x_i)$.

На этом второй этап вычислений, необходимый для реализации разработанного способа аппроксимации каузальной экспериментальной зависимости, полученной в результате однофакторного фармакологического эксперимента, можно считать законченным.

На третьем этапе производится вычисление средней относительной ошибки аппроксимации

$$\bar{\varepsilon} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \left| \frac{M_i - y(x_i)}{M_i} \right| \cdot 100\%. \text{ Для уровня факторного признака } x_1 = 0, \text{ означающего отсутствие}$$

воздействия, значение результативного признака Y не измерялось, и было принято равным нулю. В основе этого допущения лежит теоретическое положение о том, что для каузальной зависимости не может быть значимой реакции без воздействия.

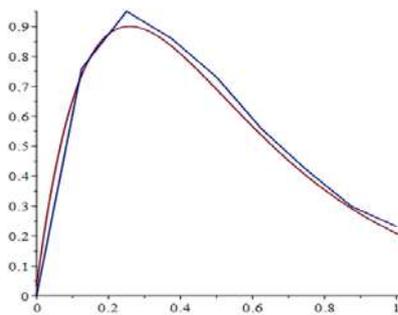


Рис. Графики эмпирической зависимости $M_i = f(x_i)$ (ломаная синяя линия) и ее математической модели $y(x)$ (красная плавная кривая линия)

Медиана M_1 для факторного уровня $x_1 = 0$, используемая для вычисления коэффициентов аппроксимации, также была принята равной нулю. В формуле для вычисления средней относительной ошибки аппроксимации значение M_i , стоящее в знаменателе, не может быть равным нулю. Поэтому для расчета ошибки аппроксимации $\bar{\varepsilon}$ использовались значения M_i и $y(x_i)$, полученные для факторных воздействий, отличных от нуля, т.е. для вычислений использовались значения M_i и $y(x_i)$, у которых $2 \leq i \leq 9$. Данные для расчета приведены в таблице 3. С учетом сделанных допущений вычисление средней относительной ошибки аппроксимации осуществлялось по формуле $\bar{\varepsilon} = \frac{1}{8} \sum_{i=2}^9 \left| \frac{M_i - y(x_i)}{M_i} \right| \cdot 100\%$. В результате проведенных расчетов средняя

относительная ошибка аппроксимации составила $\bar{\varepsilon} = 4,713\% \leq 10\%$, что позволяет считать проведенную аппроксимацию каузальной эмпирической зависимости экспоненциальным полиномом вполне удовлетворительной. На этом третий этап вычислений и в целом весь разработанный способ аппроксимации причинно-следственных зависимостей, полученных в результате однофакторных фармакологических экспериментов, можно считать завершенными.

Таблица 3. Значения для вычисления средней относительной ошибки аппроксимации $\bar{\varepsilon}$

Уровни фактора x_i	0,125	0,25	0,375	0,5	0,625	0,75	0,875	1,000
Расчетные значения $y(x_i)$	0,737	0,901	0,834	0,690	0,536	0,401	0,292	0,209
Групповые медианы M_i	0,759	0,951	0,860	0,731	0,558	0,421	0,299	0,232
$\frac{M_i - y(x_i)}{M_i}$	0,029	0,053	0,030	0,056	0,039	0,047	0,023	0,100

Математическая модель $y(x) = 8,070 \cdot \exp(-3,276 \cdot x) - 8,037 \cdot \exp(-4,427 \cdot x)$, представляющая собой алгебраическую сумму двух экспоненциальных функций достаточно точно описывает экспериментальную зависимость и может быть использована для ее теоретического объяснения и прогнозирования.

Заключение

В результате проведенного теоретического исследования разработан способ анализа экспериментальных данных, целью которого является построение математической модели каузальных зависимостей. Способ разработан для формального описания результатов фармакологических и медико-биологических исследований. В основе используемой математической модели лежит экспоненциальный полином. Реализация способа включает в себя 3 этапа. В результате реализации этих этапов экспериментальная причинно-следственная зависимость «доза-эффект», полученная в однофакторном эксперименте, может быть аппроксимирована алгебраической суммой экспоненциальных функций с вычисленными коэффициентами. Точность аппроксимации оценивается количественно при помощи средней относительной ошибки. Экспоненциальный полином является формальным описанием экспериментальных данных, которое позволяет дать теоретическое объяснение изучаемому процессу. Вычислительные операции полностью автоматизированы в табличном процессоре Excel и ресурсах сети Интернет, находящихся в открытом доступе, что существенно упрощает работу для специалистов, не имеющих специального математического образования.

Литература (references)

1. Зависимость «доза-эффект» в клинической фармакологии. – <https://medbe.ru/materials/klinicheskaya-farmakologiya-v-sskh/zavisimost-doza-effekt-v-klinicheskoy-farmakologii/> [Zavisimost' «doza-jeffekt» v klinicheskoy farmakologii. Dose-effect dependence in clinical pharmacology <https://medbe.ru/materials/klinicheskaya-farmakologiya-v-sskh/zavisimost-doza-effekt-v-klinicheskoy-farmakologii/> (in Russian)].

2. Криштопенко Д.С. Тестирование распределений в зависимости доза-эффект: Автореф. дис ... канд. физ.-мат. наук. – Н. Новгород, 2010. – 21 с. [Kurchaninova M.G. *Krishtopenko D.S. Testirovanie raspredelenij v zavisimosti doza-jeffekt (kand. dis.)*. Testing of distributions in dose-effect (Author's Abstract of Candidate Thesis). – N. Novgorod, 2010. – 21 p. (in Russian)]
3. Криштопенко Д.С., Тихов М.С. Оценивание распределений в зависимости «доза-эффект» при фиксированном плане эксперимента // Статистические методы оценивания и проверки гипотез. – Пермь: изд-во Пермского ун-та. – 2006 – С. 66-77. [Krishtopenko D.S., Tihov M.S. *Statisticheskie metody ocenivaniya i proverki gipotez*. Statistical methods for evaluating and testing hypotheses. – Perm: publishing house of the Perm University. – 2006. – P. 66-77. (in Russian)]
4. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2-х томах / Под редакцией Ю.М. Комарова. Т. 1. Теоретическая статистика. – М.: Медицина, 2000. – 412 с. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika v medicine i biologii: Rukovodstvo. V 2-h tomah*. Statistics in medicine and biology: a Guide. In 2 volumes / Under the editorship of Yu. M. Komarov. V.1. Theoretical statistics. – Moscow: Medicine, 2000. – 412 p. (in Russian)]
5. Тихова М.С., Бородин Т.С. Математическая модель и компьютерный анализ критериев однородности зависимости «доза-эффект» // Компьютерные исследования и моделирование. – 2012. – Т.4, №2. – С. 267-273. [Tihova M.S., Borodina T.S. *Komp'yuternye issledovaniya i modelirovanie*. Computer research and modeling. – 2012. – V.4, N2. – P. 267-273. (in Russian)]

Информация об авторах

Лямец Леонид Леонидович – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: III190965@yandex.ru

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

Деревцова Светлана Николаевна – кандидат педагогических наук, доцент, доцент кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адамов Павел Геннадьевич – кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Фролова Ольга Александровна – кандидат педагогических наук, доцент, доцент кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Козлова Евгения Карповна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колпакова Марина Анатольевна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Соловьева Ирина Николаевна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кошевара Надежда Павловна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Дмитриева Елена Владимировна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Петров Игорь Евгеньевич – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ОБЗОРЫ

УДК 616-092.18:615.03

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПОКСАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ

© Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н.

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

Цель. Анализ эффективности лекарственных препаратов с преимущественно антигипоксическим действием в лечении митохондриальных дисфункций (МД).

Методика. Сбор, систематизация и анализ экспериментальных и клинических данных современных научных исследований по соответствующей проблеме.

Результаты. МД могут быть обусловлены генетическими нарушениями митохондриального или ядерного генома (первичные МД или митохондриальные болезни), а также структурными, функциональными и биохимическими дефектами митохондрий на фоне других заболеваний (вторичные МД). Характеризуются МД нарушением тканевого дыхания, недостаточностью синтеза АТФ, снижением энергетического обмена. Клинические проявления МД полисистемны и полиморфны. В лечении МД применяют энерготропную фармакотерапию, в том числе препараты с антигипоксическим действием. Представлены результаты использования различных по структуре и механизму действия антигипоксантов в лечении первичных и вторичных МД. Применение энерготропных средств для лечения МД не всегда является эффективным. Более рационально использовать комбинацию препаратов, которые будут воздействовать на разные этапы процесса образования энергии. Наиболее часто при МД в комбинации используют такие препараты, как L-карнитин, коэнзим Q10, цитохром С, сукцинатсодержащие препараты. Однако использование энерготропных препаратов и средств с антигипоксическим действием не способно полностью излечить больного и купировать все проявления его заболевания.

Заключение. Применение энерготропных средств в лечении МД требует дальнейшего изучения. Остаются открытыми многие вопросы (выбор суточных доз препаратов, продолжительность лечения, рациональные комбинации). При первичных МД вариабельность фенотипов, клинико-генетические различия групп пациентов не позволяют создать однородные выборки для анализа эффективности и безопасности терапии. Представленные в литературе данные являются результатами разной степени надежности. Они не позволяют в полной мере оценить перспективы применения антигипоксантов в лечении МД. Необходимы унифицированные требования к исследованиям, связанным с митохондриальными нарушениями, которые в сочетании с постоянным углублением знаний патогенеза МД позволят разработать более эффективные схемы их лечения.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальные дисфункции, митохондриальные болезни, энерготропные средства, антигипоксанты

POSSIBILITIES OF ANTIHYPOXANT USE FOR MITOCHONDRIAL DYSFUNCTIONS

Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N.

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

Objective. To analyze the effectiveness of drugs with antihypoxic effect in the treatment of mitochondrial dysfunctions.

Methods. Collection, systematization and analysis of experimental and clinical data of current scientific research about the problem.

Results. Mitochondrial dysfunctions (MD) can be caused by genetic disorders of the mitochondrial or nuclear genome (primary MD or the mitochondrial diseases), as well as structural, functional and biochemical defects of mitochondria caused by other diseases (secondary MD). MD are characterized by

impaired tissue respiration, ATP synthesis deficiency and decreased energy metabolism. The clinical implications of MD are polysystemic and polymorphic. The energotropic pharmacotherapy including drugs with an antihypoxic effect is used for MD treatment. The results of antihypoxant usage with different structure and mechanism of action for treatment of primary and secondary MD are presented in the paper. The use of energotropic agents for MD treatment is not always effective. It is more rational to use the drug combination that influences different stages of energy production. The combinations of L-carnitine, coenzyme Q10, cytochrome C and succinate-containing drugs are frequently used for MD. However, the usage of energotropic and antihypoxic drugs is not able to cure the patients and stop the progression of all disease displays.

Conclusion. The use of energotropic agents in the MD treatment requires further research. Numerous issues remain open (daily drug doses choice, treatment duration, rational combinations). The phenotype variability and the uniqueness of diagnosed cases, clinical and genetic differences between patient groups with mitochondrial diseases fail to create homogeneous samplings for therapy effectiveness and safety analysis. The literature data are the results of different degrees of reliability. They do not allow to evaluate completely the possibilities of antihypoxant use in the MD treatment. It is necessary to unify requirements for investigations related to mitochondrial disorders, which, in combination with a constant improvement of MD pathogenesis knowledge will contribute to the development of more effective treatment regimens.

Keywords: mitochondria, mitochondrial dysfunctions, mitochondrial diseases, energotropic drugs, antihypoxants

Введение

Митохондрии являются важнейшими органеллами любой клетки организма человека и выполняют большое количество функций. Наиболее важная из них – образование в биохимических циклах клеточного дыхания молекул АТФ. В митохондриях протекает огромное количество различных биохимических процессов, среди которых карнитиновый цикл, окисление жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот (Кребса), перенос электронов по дыхательной цепи при помощи митохондриальных ферментных комплексов (МФК) и окислительное фосфорилирование. Поэтому нарушения функциональных возможностей митохондрий (митохондриальные дисфункции) являются наиболее значимыми, а зачастую самыми ранними этапами повреждения клеточных структур и развития различных заболеваний [53, 66, 72].

В последнее время в медицине активно развивается направление, связанное с определением значимости и роли митохондриальных дисфункций (МД) в патогенезе заболеваний [54, 58]. Представления о митохондриях постоянно расширяются и дополняются [17, 29, 30, 40, 42]. Расшифрован митохондриальный геном. Выявлены заболевания, в основе которых лежит наследственно детерминированная (первичная) или приобретенная (вторичная) дисфункция митохондрий, заключающаяся в нарушении выработки энергии в виде АТФ в процессе окислительного фосфорилирования [23, 36, 67, 74].

Вместе с развитием учения о митохондриях и МД происходит разработка и изучение лекарственных средств, способных восстанавливать нарушенный энергетический обмен клетки и увеличивать резистентность органов и всего организма к гипоксии [16, 28, 35]. Именно в митохондриях развивается гипоксический каскад биохимических процессов, что может приводить к гибели клетки. При МД происходит не только замедление митохондриального синтеза АТФ, но и нарушение обмена веществ в органелле в целом. Отсюда очевидным является факт целесообразности использования при МД антигипоксантов, так как механизм действия данного класса лекарственных средств напрямую (для препаратов прямого энергизирующего действия) или опосредованно (для препаратов непрямого энергизирующего действия) связан с коррекцией нарушений в работе митохондрий [13, 50]. Поэтому их назначение патогенетически оправдано при МД. Энерготропные препараты, активирующие транспорт митохондриальных субстратов, повышающие продукцию АТФ и снижающие уровень лактат-ацидоза, включены в протоколы лечения как первичных, так и вторичных МД. Оценке эффективности таких препаратов, привычно именуемых в России антигипоксантами, и посвящен данный обзор.

Цель работы – оценка эффективности применения лекарственных препаратов с преимущественно антигипоксическим действием в лечении первичных и вторичных митохондриальных дисфункций на основе анализа результатов экспериментальных и клинических исследований по соответствующей проблеме.

Митохондриальные дисфункции и их фармакотерапия

В конце XX в. были описаны болезни, связанные с мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК расшифрована в 1981 г). Это так называемые первичные митохондриальные дисфункции или митохондриальные болезни. По данным конца 2017 года частота наследственных заболеваний, основным патогенетическим и этиологическим фактором которых являются митохондриальные мутации, составляет 1:5000 человек от общей численности населения нашей планеты. Мутации в мтДНК встречаются в общечеловеческой популяции чаще – 1:3500. Но не всегда мутации в мтДНК приводят к развитию заболевания. Это связано с феноменом гетероплазмии – одновременным присутствием в клетке мутантных и немутантных молекул ДНК [55, 65].

Мутации в любом из митохондриальных генов, кодирующих 13 основных субъединиц МФК и 22 митохондриальные тРНК и две рРНК, а также в любом из ядерных генов, кодирующих остальную часть митохондриальных белков, могут привести к МД и болезни [68]. К самым частым митохондриальным болезням относятся: синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды), синдром Кернса-Сейра (птоз, офтальмоплегия, двусторонняя пигментная ретинопатия, блокада сердца), синдром MERRF (миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами), наследственная атрофия зрительных нервов Лебера (LHON), синдром NARP/MILS (невропатия, атаксия и пигментный ретинит) и др. [10, 73, 83, 85]. В основе митохондриальных дисфункций и связанных с ними заболеваний могут лежать повреждения генома ядра клетки [78, 84]. Они менее изучены по сравнению с МД, вызванными мутациями мтДНК. К ним можно отнести различные формы младенческих миопатий, болезни Лея (подострая некротизирующая энцефаломиопатия), Барта (кардиомиопатия, миопатия, задержка роста) [7, 47, 59]. При отсутствии у детей других причин отставания в нервно-психическом и физическом развитии, непереносимости физической нагрузки и мышечной слабости следует подумать о дифференциальной диагностике с митохондриальными болезнями.

Большинство митохондриальных болезней носят прогрессирующий характер и приводят к инвалидизации и смертности. Они могут развиваться в любом возрасте, около 30% случаев манифестируют в неонатальном периоде, наследуются по материнской линии. Первичные МД проявляются в основном в виде поражений центральной и периферической нервной, мышечной и сердечно-сосудистой систем, т.е. тех систем и тканей, в клетках которых представлено наибольшее количество митохондрий. Их клинические проявления: мышечная слабость, непереносимость физической нагрузки, отставание в нервно-психическом развитии, могут наблюдаться мышечные боли, приступы рвоты, судороги, инсультоподобные эпизоды, снижение слуха, птоз и офтальмоплегия [10, 21, 50]. Патогенез митохондриальных болезней можно представить поэтапно следующим образом: транспорт субстратов, их окисление, цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), функционирование дыхательной цепи, сопряжение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования (рис. 1). С позиции патогенеза можно выделить 3 основные группы митохондриальных заболеваний: 1) болезни процессов окислительного фосфорилирования, 2) болезни β -окисления жирных кислот, 3) дефекты метаболизма пирувата и ЦТК [38, 50, 51, 86].

Кроме первичных принято выделять вторичные митохондриальные дисфункции, возникающие при различных приобретенных заболеваниях, например, при остром коронарном синдроме, кардиомиопатии, некоторых формах прогрессирующих мышечных дистрофий, заболеваниях соединительной ткани, а также при целом ряде патологических состояний, в патогенезе которых ключевую роль играет гипоксия [35, 56, 80]. При этих заболеваниях нарушения клеточного энергообмена выступают в качестве «вторичных» звеньев патогенеза. Вторичные МД возникают при отравлении угарным газом, цианидами, солями тяжелых металлов, длительном использовании высоких доз азидотимидина, вальпроатов, аминогликозидов, при дефиците витаминов группы В [50]. Клинические проявления вторичных МД в первую очередь затрагивают функцию тех же богатых митохондриями органов и тканей, что и при первичных МД.

При митохондриальных дисфункциях нарушается гомеостаз кальция. Наблюдаемый избыток кальция способствует перегрузке митохондрий и тем самым снижению образования молекул АТФ, увеличению продукции активных форм кислорода [31, 32, 39, 41], что в конечном итоге увеличивает риск развития апоптоза и некроза. Существует прямая взаимосвязь между возрастом человека и активностью его митохондриальных структур – чем взрослее человек, тем более выражено ослабление энергообмена за счет снижения функции АТФ-продуцирующих органелл, чем отчасти объясняют сегодня развитие болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и др. [4, 79, 83].

Диагностика МД, особенно первичных, довольно трудна и требует специальных генетических исследований. В качестве ориентировочных дифференциально-диагностических критериев МД может быть использовано определение повышенной концентрации лактата (более 2,2 ммоль/л) и

аномальной и нормальной мтДНК [65]. Отсутствие митохондриальной мутации позволяет предполагать у пациента наличие патологии, связанной с мутацией ядерной ДНК. Варианты нарушений ядерной ДНК у детей с МД встречаются чаще, чем мтДНК [75, 77]. Первичные МД (митохондриальные болезни) являются редкими орфанными заболеваниями, в настоящее время неизлечимы, но возможно затормозить их прогрессирование. Сегодня проводят комплексное лечение первичных МД, и оно включает следующие компоненты: медикаментозная терапия, диетотерапия (кетодиета), лечебная физкультура, психологическая помощь. Изучается возможность генной терапии с целью супрессии мутаций в митохондриальном геноме (находится на этапе экспериментальных исследований на культуре клеток человека).

Фармакотерапия первичных и вторичных МД включает в основном средства метаболического типа действия (энерготропные): антигипоксанты (убихинон – 2-20 мг/кг/сут, цитохром С – 30-60 мг/сут, препараты янтарной кислоты – 8-10 мг/кг/сут, L-карнитин – 20-100 мг/кг/сут, мексидол и др.) [33, 59]; ноотропы (идебенон, холина альфосцерат и др.) [9, 25, 26]; антиоксиданты (N-ацетилцистеин, митохондриально-адресованные антиоксиданты на основе пластохинола под шифром SkQ, элампретид [22, 70, 81]; витаминные и витаминоподобные препараты (препараты витамина Е – 50-300 мг/сут, С – 500-1000 мг/сут, РР – 20-30 мг/сут, В1 – 20-100 мг/сут, В2 – 100-400 мг/сут, Н – 5-30 мг/сут, липоевую кислоту – 50-200 мг/сут); препараты, уменьшающие степень лактат-ацидоза (димефосфон, L-аргинин). Следует отметить, что эффективность используемой фармакотерапии может отличаться у пациентов даже с одним и тем же молекулярно-генетическим дефектом.

Перспективы применения антигипоксантов

При оценке эффективности антигипоксантов при митохондриальных дисфункциях мы придерживались классификации, согласно которой выделяют пять основных групп препаратов антигипоксантов [15, 38]: ингибиторы окисления жирных кислот и корректоры нарушенной эффективности гликолиза; сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства; естественные компоненты дыхательной цепи; искусственные редокс-системы; макроэргические соединения.

Ингибиторы окисления жирных кислот. В данной группе лекарственных препаратов выделяют 3 подгруппы: прямые ингибиторы карнитинпальмитоилтрансферазы-1 (пергекселин, этомоксир), парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (ЖК) (триметазидин, ранолазин, мельдоний) и непрямые ингибиторы окисления ЖК (карнитин). Прямые ингибиторы активности карнитинпальмитоилтрансферазы-I необратимого действия из-за нейро- и гепатотоксичности практически не используются при митохондриальных нарушениях [38].

Триметазидин (предуктал) блокирует 3-кетоацилтиолазу, что приводит к замедлению процессов внутримитохондриального окисления как длинноцепочечных, так и короткоцепочечных ЖК, количество внутримитохондриальных активных ЖК остается неизменным [4]. Под влиянием триметазида увеличивается окисление пирувата, уменьшается внутриклеточный лактатацидоз, устраняется перегрузка ионами кальция, повышается гликолитическая продукция АТФ [38]. Свободные ЖК, которые не утилизируются в процессе β -окисления, используются в синтезе фосфолипидов мембран. Кроме того, триметазидин опосредованно повышает активность антиоксидантных ферментов, препятствуя окислительному стрессу [15]. Эффективность использования данного препарата в условиях первичных МД не выявлена, при вторичных митохондриальных дисфункциях является дискутабельной [4, 46, 81]. С одной стороны, клиническая эффективность триметазида подтверждена рандомизированными исследованиями, в ходе которых продемонстрированы его кардиопротективные свойства при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности [64, 81]. Однако, в работе Savag M. с соавт. о влиянии триметазида на окисление жирной кислоты (пальмитоилкарнитина) и углеводов (пирувата) непосредственно в миокарде левого желудочка (волокна получены от пациентов в ходе шунтирования коронарных артерий), известный механизм действия препарата подвергается сомнению. Так, не было выявлено различий между опытной группой (получавшей до операции триметазидин в течение 30 дней в суточной дозе 70 мг) и контрольной. Непосредственное добавление на ткани миокарда *in vitro* различных концентраций триметазида не влияло на окисление жирных кислот в миокарде [63]. У пациентов со стабильной стенокардией напряжения триметазидин продемонстрировал равную способность к повышению (48%) и угнетению (52%) функциональной активности митохондрий лейкоцитов, что свидетельствует о необходимости персонализации назначения триметазида в комплексном лечении пациентов с МД. Следует учитывать индивидуальное состояние органов-мишеней (печени и почек), значений соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, исходной активности митохондрий и уровень энергообеспечения [46].

Антигипоксический эффект препарата ранолазин (ранекса) связан с уменьшением использования свободных ЖК в качестве источника/субстрата энергии и увеличением использования глюкозы в основных реакциях энергетического обмена [15, 38]. Ранолазин чаще всего применяется в составе комбинированной терапии при вторичных МД, развившихся на фоне ишемической болезни сердца, так как он не только увеличивает и ускоряет процессы образования АТФ, но и обладает антиангинальной активностью [38]. Однако для подтверждения протективной роли ранолазина в лечении МД при сердечной недостаточности требуются рандомизированные контролируемые исследования [811]. Сведений об использовании данного препарата при первичных МД в литературе не выявлено.

Мельдоний (милдронат) используется при первичных и вторичных МД. Основным механизмом действия препарата заключается в обратимом угнетении скорости синтеза карнитина из его предшественника – γ -бутиробетаина, что приводит к снижению карнитин-опосредованного транспорта длинноцепочечных жирных кислот без изменения течения обменных процессов короткоцепочечных ЖК через мембраны митохондрий, т.е. не происходит формирования полного блока в процессах окисления всех ЖК в целом [16, 38]. Именно благодаря этой особенности использование мельдония в лечении первичных МД, в частности синдрома MELAS, наиболее оправдано, особенно для купирования развившейся в условиях данного заболевания кардиомиопатии [76]. При вторичных МД продемонстрировано нейропротективное действие мельдония при его использовании в комплексном лечении острого периода ишемического инсульта [49]. Применение мельдония в составе комплексной терапии на фоне перенесенного цереброваскулярного заболевания (инсульт, транзиторная ишемическая атака) у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией с когнитивными нарушениями, значительно улучшало их состояние (мельдоний вводили в дозе 1000 мг/сут в течение 10 дней инфузионно с последующим пероральным приемом в той же дозе в течение 3-х мес.) [8].

Карнитин (L-карнитин, элькар) – эндогенное соединение, образующееся в почках и печени из метионина и лизина, и выполняющее важную роль в регуляции уровня ацетил-КоА (регулирует процесс переноса длинноцепочечных ЖК через мембраны митохондрий с последующим их бета-окислением и образованием молекул ацетил-КоА). В условиях гипоксии, развившейся при относительной недостаточности митохондрий, карнитин выполняет ряд важных функций. Во-первых, он стабилизирует активность ферментативных систем, участвующих в образовании АТФ. Во-вторых, переводит процесс образования АТФ с анаэробного окисления глюкозы на аэробное, тем самым снижая количество и скорость образования лактата. В-третьих, тормозит образование продуктов перекисного окисления в митохондриях [16, 38, 60]. Использование карнитина в физиологических концентрациях способствует насыщению пальмитоилтрансферазы I (обладает специфическим витаминным действием), а применение его в более высоких дозах ускоряет процессы ферментативного переноса ацильных групп ЖК через мембрану митохондрий. Такое ускорение приводит к активации карнитин-ацилкарнитинтранслоказы и снижению внутримитохондриального ацетил-КоА. Снижение в митохондриях ацетил-КоА запускает ряд каскадных реакций, направленных на повышение концентрации пируватдегидрогеназы, обеспечивающей окисление пирувата и ограничение образования лактата. Таким образом, для достижения антигипоксического действия следует принимать карнитин в дозах, превышающих его физиологическое значение [38].

В литературе существует достаточно много данных использования L-карнитина при различных митохондриальных заболеваниях. Однако результаты его эффективности противоречивы [21, 22]. Так, при использовании препарата в плацебоконтролируемых исследованиях у больных с синдромом MELAS в дозе 4-10 г/сут было выявлено заметное уменьшение мышечной слабости и уровня лактата после небольших физических нагрузок [18, 69]. Вместе с тем при назначении L-карнитина при синдроме Кернса-Сейра (150 мг/кг в течение 6 недель) изменения в состоянии больного не отмечены [18]. Показана эффективность применения карнитина в условиях вторичных МД, например, при пролапсе митрального клапана (без регургитации) у детей. Применение препарата в течение 12 мес. в возрастной дозировке (с 7 до 12 лет по 0,3 г, с 12 до 14 лет по 0,5 г) 2 раза в день в комбинации с препаратом убихинона способствовало значимому увеличению в крови уровня метионина, орнитина, глутаминовой и других аминокислот, а также свободного и связанного карнитина [2].

К корректорам нарушенной эффективности гликолиза можно отнести метапрот (бемитил) и тиотриазолин. В основе механизма действия метапрота лежит активация синтеза различных ферментативных комплексов глюконеогенеза, что способствует снижению уровня лактат-ацидоза и ресинтезу глюкозы. Антигипоксическая активность метапрота связана с усилением синтеза митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий, что обеспечивает высокий уровень синтеза АТФ даже при дефиците кислорода. Метапрот поддерживает работу НАД- и ФАД-зависимого участка дыхательной цепи, уменьшает разобщение окисления с

фосфорилированием. Показана эффективность препарата в условиях вторичных МД при черепно-мозговой травме, остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения [16, 56]. Продемонстрирована его эффективность в комбинации с цитохромом С и физиотерапией в лечении наследственных нервно-мышечных заболеваний.

Тиотриазолин нормализует окислительные процессы в цикле ТКК, увеличивает внутриклеточный фонд АТФ. В условиях ишемического повреждения тканей он нормализует утилизацию запасов глюкозы и гликогена в клетке, повышает активность цитохром-С-оксидазы, увеличивает уровень пирувата, малата, изоцитрата и сукцината, одновременно уменьшая образование лактата и устраняя лактат-ацидоз. Тиотриазолин влияет на открытие циклоспорин-А-зависимой поры, сохраняет заряд мембраны митохондрии, повышает уровень белка теплового шока HSP70 внутри митохондрий [3]. Применение тиотриазолина в клинике демонстрирует его эффективность при вторичных МД, улучшает качество и продолжительность жизни больных с инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, после ремоделирования миокарда [3]. При первичных МД тиотриазолин показан в комплексной превентивной терапии MELAS-синдрома при кардиомиопатии, а также в терапии метаболического инсульта [10].

Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства. Препараты этой группы способствуют поддержанию сукцинатоксидазного (ФАД-зависимого) звена цикла трикарбоновых кислот. Сукцинатоксидазное звено в условиях гипоксии и при наличии в митохондриях сукцината (янтарной кислоты) способно компенсировать процессы энергообмена и сохранять уровень АТФ на необходимом уровне. Сукцинат реализует антигипоксическое действие двумя путями. Во-первых, он выступает в роли субстрата цикла трикарбоновых кислот и фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ, МФК II). Во-вторых, являясь сигнальной молекулой, он активировывает HIF-1 α и орфанные рецепторы SUCNR1 и GPR91, взаимодействие с последними способствует увеличению уровня реабсорбированной глюкозы, стимуляции процессов глюконеогенеза [19, 38, 48]. Возможность применения препаратов янтарной кислоты в условиях митохондриальных дисфункций в последнее время обсуждается в научной литературе. Описан случай, когда применение сукцината у пациента с синдромом MELAS (6 г/сут курсом 3 месяца) привело к полному исчезновению всех неврологических симптомов [51]. Показана эффективность сукцинатсодержащего препарата в условиях вторичной МД (на вибрационной модели гипоксического типа клеточного метаболизма продемонстрированы кардиопротективные свойства) [5]. В клинической практике при МД нашли применение комбинированные сукцинатсодержащие препараты: реамберин, цитофлавин, ремаксол.

Реамберин – полиионный раствор (содержит NaCl, KCl, MgCl₂), основным компонентом которого является натрий N-метилглюкаминавая соль янтарной кислоты [15]. Инфузии реамберина показаны при таких состояниях, характеризующихся вторичной МД, как острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу, аортокоронарное шунтирование, операции прямой реваскуляризации миокарда [38]. В качестве метаболического модулятора микроциркуляторно-митохондриальной дисфункции его рекомендуется использовать при различных критических состояниях с синдромом полиорганной недостаточности [53]. Оценить эффективность реамберина при первичных МД не представляется возможным из-за недостаточности клинических наблюдений. Описано его применение в комплексном лечении синдрома истощения мтДНК, обусловленного мутациями в гене FBXL4 [9].

Цитофлавин содержит, наряду с сукцинатом, никотинамид, рибофлавина мононуклеотид и инозин. Входящие в состав цитофлавина компоненты потенцируют антигипоксическое действия сукцината. Так, рибофлавин повышает активность сукцинатдегидрогеназы, инозин увеличивает общее количество пуриновых нуклеотидов, необходимых для ресинтеза АТФ и ГТФ. В настоящее время продемонстрирована эффективность включения цитофлавина в терапию таких состояний, как острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, при которых характерна вторичная МД [38].

Ремаксол – сукцинатсодержащий препарат для внутривенных инфузий, сочетающий в себе компоненты реамберина и цитофлавина. Показано его антигипоксическое и антиоксидантное действие при вторичных МД, связанных с поражением печени различной этиологии [38].

В качестве сукцинатсодержащего препарата в России сегодня широко используется этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, мексикор). В условиях недостаточности митохондрий он активирует компенсаторные метаболические потоки за счет поступления сукцината в дыхательную цепь, энергосинтезирующие функции митохондрий, улучшает энергетический обмен, способствует поддержанию уровня макроэргов. За счет 3-гидроксипиридина он тормозит перекисное окисление липидов, повышает активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Мексидол

модулирует функционирование мембраносвязанных ферментов (аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы и др.), транспортных систем нейромедиаторов, ионных каналов, рецепторов и рецепторных комплексов (ацетилхолиновый, ГАМК и др.), способен уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, снижать уровень NO [6, 43]. Мексидол применяется преимущественно в лечении вторичных МД при нейродегенеративных заболеваниях, острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговой травме, сердечной недостаточности [1, 6, 34, 37]. Однако, несмотря на убедительные экспериментальные и клинические преимущества мексидола перед другими сукцинатсодержащими препаратами, этилметилгидроксипиридина сукцинат не входит в международные руководства по лечению нарушений мозгового кровообращения по методологическим причинам (малые выборки пациентов при клинических испытаниях, критерии включения и исключения и др.) [57]. Есть данные о эффективности мексидола при воспалительных процессах [52]. Сведения о применении мексидола в лечении первичных МД единичны. Так, его использовали в составе комплексной терапии MELAS-синдрома в период острых проявлений [10]. Положительная динамика отмечена при назначении мексидола в условиях митохондриальных миопатий [11].

Существуют препараты, которые способны превращаться в организме в сукцинат (сукцинатобразующие). К ним можно отнести натрия фумарат (конфумин) и комбинированные препараты мафусол и полиоксифумарин (коллоидно-кристаллоидные растворы для внутривенного введения, содержащие натрия фумарат). При МД течение многих конечных реакций цикла трикарбоновых кислот изменяется. Преимущество средств на основе фумарата в лечении последствий МД заключается в том, что фумарат легко проникает через мембраны клеток и превращается в сукцинат [38]. Данные препараты рекомендуются использовать при вторичных МД на фоне гиповолемических и гипоксических состояний различной этиологии (кровопотеря, в том числе при тяжелых гастроудоденальных кровотечениях, геморрагический шок и др.), в качестве компонента перфузионной системы для заполнения аппарата искусственного кровообращения. Отмечено ренопротективное действие в эксперименте при ишемии-реперфузии почек, когда профилактический курс натрия фумарата (1.5 мл/кг внутривенно за 24 и 2 часа до операции) способствовал ограничению процессов повреждения тканей почки в условиях развивающейся гипоксии [44].

Естественные компоненты дыхательной цепи. К данной группе лекарственных препаратов относятся убихинон (убинон) и цитохром С. При МД они в основном используются в качестве заместительной терапии, т.к. при первичных и вторичных повреждениях митохондрий, последние теряют часть важных структурных компонентов, в том числе переносчики электронов [12].

Убихинон (коэнзим Q10) – эндогенное вещество, входящие в состав многих клеточных структур, в том числе клеточных органелл (митохондрии, комплекс Гольджи). Основная функция убихинона – перенос протонов и электронов от внутренней поверхности мембраны митохондрии к наружной (с МФК I и II на комплекс III), тем самым принимая участие в образовании молекул АТФ. Он входит в состав дыхательной цепи, в условиях гипоксии способен выполнять роль антиоксиданта [15].

Недостаток убихинона, нарушение активности II и III МФК в условиях гипоксии проявляется в виде синдромов Кернса-Сейра, MILS, MERRF и MELAS. Экзогенный коэнзим Q10 способен устранить первоначальные причины, вызывающие вышеописанные синдромы, следовательно, его применение при МД является оправданным [Сухоруков, Avula]. Коэнзим Q10 является достаточно эффективным и распространенным препаратом в лечении митохондриальных заболеваний. Его эффективность проявляется при применении в суточной дозе 300-1500 мг. Положительный результат от приема коэнзима Q10 был доказан при проведении плацебо-контролируемого исследования у больных с синдромом MELAS и прогрессирующей офтальмоплегией [21, 51]. Отмечена эффективность коэнзима Q10 в составе комбинированной энерготропной терапии на протяжении четырех месяцев у детей с ранними признаками проявления аутизма [14]. В экспериментальных и клинических исследованиях показана эффективность коэнзима Q10 при вторичных МД. Так, в экспериментах на моделях хронической ишемии миокарда и хронической ишемии головного мозга показана его кардиопротекторная и нейропротективная активность [62]. Протективный эффект наблюдали при применении коэнзима Q10 у больных хронической сердечной недостаточностью и при состояниях, сопровождающихся ишемией-реперфузией [20].

Идебенон (нобен) является синтетическим производным убихинона, по сравнению с коэнзимом Q10 обладает в 5 раз меньшим размером, меньшей гидрофобностью. Для идебенона характерно выраженное антиоксидантное и ноотропное действие [45]. Продемонстрирована эффективность идебенона в комплексной терапии таких МД, как MELAS-синдром, атрофия зрительного нерва Лебера, болезнь Лея и др. [60].

Цитохром С (Цитомак) тоже является компонентом дыхательной цепи. В условиях гипоксии поступающий извне цитохром С проникает через наружную мембрану митохондрий, встраивается

в дыхательную цепь и нормализует процессы энергообразования путем стабилизации окислительного фосфорилирования [13]. Применение цитохрома С у детей с синдромом Кернса-Сейра способствовало уменьшению уровня лактата в крови и клинических симптомов заболевания, однако при дальнейшем его применении (более 3 лет) у исследуемых больных наблюдалось медленное прогрессирование заболевания (нарушение сократительной активности миокарда и проводящей системы сердца) [21, 50]. При вторичных МД у пациентов с инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца, осложненной аритмиями и/или хронической сердечной недостаточностью, применение цитохрома С улучшало функциональное состояние миокарда и общие показатели системной гемодинамики [13]. Цитохром С назначают при асфиксии новорожденных, в постоперационный период после операций на сердце.

Искусственные редокс-системы. Фармакодинамика этой группы лекарственных препаратов заключается в компенсации дефицита кислорода (основного акцептора электронов). При гипоксии наблюдается перегрузка дыхательных цепей электронами, что угнетает процессы клеточного и тканевого дыхания и, как следствие, снижает скорость фосфорилирования. Для устранения данного дефекта возможно применение лекарственных препаратов искусственных редокс-систем, которые удаляют излишки электронов дыхательных цепей путем шунтирования их основных звеньев. Кроме этого, препараты купируют возникающий при вторичных МД избыток лактата, особенно при физических нагрузках, так как обеспечивают процессы цитозольного окисления НАДН, что предотвращает угнетение гликолиза и тем самым ограничивает накопление избытка лактата [15]. К препаратам искусственных редокс-систем относится полидигидрокси-фенилентиосульфат натрия (гипоксен, олифен). Благодаря полифенольной хиноновой структуре гипоксен способен шунтировать транспортные потоки электронов (МФК I и III) по митохондриальной дыхательной цепи. Кроме того, в условиях постгипоксии он способствует наиболее быстрому окислению НАДФН, ФАДН₂, накопившихся из ранее восстановленных эквивалентов дыхательной цепи [15, 16, 38]. Отмечается целесообразность включения гипоксена в схему лечения пациентов с вторичной МД при ишемических поражениях сердца, хронической обструктивной болезни легких, токсических поражениях печени, воспалительных процессах [24, 27]. Применение гипоксена у больных с инфарктом миокарда устраняло фибрилляции желудочков, снижало уровень летальности в остром периоде. У пациентов при операциях коронарного шунтирования под влиянием препарата улучшалось клиническое течение периоперационного периода после ревааскуляризации.

Макроэргические соединения. Вопрос целесообразности применения данной группы препаратов при первичных и вторичных МД остается открытым [51, 82]. Применение креатинфосфата и препаратов на его основе критикуется с позиции того, что они достаточно быстро подвергаются дефосфорилированию и распадаются в тканях [59]. Описаны случаи успешного применения креатина моногидрата. Его использование при остром коронарном синдроме, ишемической болезни сердца приводило к стабилизации мембран поврежденных кардиомиоцитов, поддержанию их сократительной активности на оптимальном для данного больного уровне, предотвращало развитие в сердце гипоксических контрактур и уменьшало агрегацию тромбоцитов [38]. Эффективность креатина моногидрата показана у больных с синдромом MELAS и митохондриальной миопатией [61, 82], отмечена положительная динамика у детей с некротизирующей энцефаломиопатией (болезнь Лея) [71]. В других исследованиях (включая применение при синдроме Кернса-Сейра) не выявлено клинической эффективности креатина моногидрата [51].

Заключение

Митохондриальные дисфункции являются междисциплинарной проблемой. Врачи любой специальности должны иметь представление о сути биохимических процессов, происходящих в организме больного на клеточном уровне, и быть компетентны в вопросах диагностики и терапии МД. Характеризуются МД нарушением тканевого дыхания, недостаточностью синтеза АТФ, снижением энергетического обмена. Клинические проявления МД полисистемны и полиморфны, могут быть различной степени выраженности.

В настоящее время одним из наиболее важных путей борьбы с митохондриальными нарушениями является применение энерготропной терапии, в частности, фармакологических препаратов с антигипоксическим действием. Их применение при первичных МД является, преимущественно, заместительной терапией, при вторичных МД – патогенетической. В любом случае проблема гипоксии, которая имеет место при МД, не может быть решена без обеспечения энергетического субстрата, способного вернуть процессы окисления в клетке на привычный аэробный путь. Вместе с тем, применение энерготропных препаратов для лечения первичных и вторичных МД не всегда является эффективным. Более рационально использовать комбинацию препаратов, которые будут

воздействовать сразу на несколько наиболее важных этапов процесса образования энергии, так как не всегда удается определить конкретное место повреждения и механизм развития митохондриальных нарушений. Эффективность применения комплексной фармакотерапии с использованием антигипоксантов показана в отношении первичных МД. Наиболее часто при митохондриальных болезнях в комбинации используют такие препараты, как L-карнитин, коэнзим Q10, цитохром С, сукцинатсодержащие препараты. Однако использование различных комбинаций энерготропных препаратов и средств с антигипоксическим действием не способно полностью излечить больного и купировать все проявления его заболевания. Более того, при длительном применении энерготропной терапии (коэнзим Q10, цитохром С, аргинин и др.) возможно ухудшение состояния больных с прогрессированием симптомов основного заболевания (синдром Кернса-Сейра).

Таким образом, проблема лечения больных с различными видами митохондриальных дисфункций с помощью энерготропных средств требует дальнейшего изучения. Остаются открытыми многие вопросы (выбор суточных доз препаратов, продолжительность курса лечения, рациональные комбинации). Так, например, для сукцинатсодержащих препаратов и карнитина, которые могут реализовывать свое действие в малых дозах через активацию сигнальных путей адаптации, остается открытым вопрос выбора оптимальных доз. Очевидно, что для наиболее выраженного эффекта, в том числе и для достижения более быстрых результатов, необходимо прибегать именно к комплексной терапии с индивидуальным подбором антигипоксантов и других энерготропных лекарственных средств в оптимальной лекарственной форме, достаточной дозировке и длительности применения.

Оценка достоверной эффективности препаратов антигипоксантов и их комбинаций при МД сложна, так как порой невозможно сопоставить данные. При митохондриальных болезнях вариабельность фенотипов и единичность диагностируемых случаев, клинико-генетические различия групп пациентов, получавших терапию, не позволяют создать однородные выборки пациентов для анализа эффективности и безопасности терапии. Сравнительная оценка эффективности в целом затруднена в силу отсутствия унифицированных критериев оценки динамики заболевания и, как следствие, эффективности фармакотерапии. Поэтому в настоящее время мало результатов соответствующих критериям рандомизированных клинических исследований. Представленные в литературе данные являются результатами разной степени надежности. Они не позволяют в полной мере оценить перспективы применения антигипоксантов в лечении МД. Рациональные схемы терапии с применением антигипоксантов должны базироваться на результатах контролируемых клинических исследований. Для этого необходимы унифицированные требования к исследованиям, связанным с митохондриальными нарушениями, которые в сочетании с постоянным углублением знаний патогенеза МД позволят разработать более эффективные схемы их лечения.

Литература (references)

1. Абраменко Ю.В. Эффективность мексидола при транзиторных ишемических атаках в вертебрально-базиллярной системе у пациентов пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.118, №9. – С. 42-48. [Abramenko Yu.V. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of neurology and psychiatry S. S. Korsakov. – 2018. – V.118, N9. – P. 42-48. (in Russian)]
2. Баедилова М.Т., Суменко В.В., Сухоруков В.С. и др. Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, №1. – С. 74-80. [Baedilova M.T., Sumenko V.V., Sukhorukov V.S. et al. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2017. – V.62, N1. – P. 74-80. (in Russian)]
3. Беленичев И.Ф., Визир В.А., Мамчур В.И., Курята А.В. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т.21, №1. – С. 118-128. [Bielenichev I.F., Vizir V.A., Mamchur V.Yo., Kuriata O.V. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal*. Zaporozhye medical journal. – 2019. – V.21, N1. – P. 118-128 (in Russian)]
4. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н. и др. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме // Российский медицинский журнал. – 2007. – Т.8, №5. – С. 49-51. [Vasyuk Yu.A., Kulikov K.G., Kudryakov O.N. et al. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. Russian medical journal. – 2007. – V.8, N5. – P. 49-51. (in Russian)]
5. Воробьева В.В., Шабанов П.Д., Прошин С.Н. Коррекция митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов кролика с помощью субстратных антигипоксантов // Педиатр. – 2015. – Т.6, №3. – С.

- 74-80. [Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. Proshin S.N. *Pediatr. Pediatrician.* – 2015. – V.6, N3. – С. 74-80. (in Russian)]
6. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т.12, №3. – С. 86-90. [Voronina T.A. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* Journal of neurology and psychiatry S. S. Korsakov. – 2012. – V.12, N3. – С. 86-90. (in Russian)]
 7. Воронкова А.С., Литвинова Н.А., Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Редкие варианты митохондриальной ДНК у ребенка с энцефаломиопатией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61, №5. – С. 42-46. [Voronkova A.S., Litvinova N.A., Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – V.61, N5. – P. 42-46. (in Russian)]
 8. Гимоян Л.Г., Силванян Г.Г. Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т.12, №21. – С. 1518-1524. [Gimoyan L.G., Silvanyan G.G. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* Russian medical journal. – 2017. – V.12, N21. – P. 1518-1524. (in Russian)]
 9. Дегтярева А.В., Степанова Е.В., Иткис Ю.С. и др. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, №5. – С. 55-62. [Degtyareva A.V., Stepanova E.V., Itkis Yu.S. et al. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2017. – V.62, N5. – P. 55-62. (in Russian)]
 10. Евтушенко С.К. Метаболический (митохондриальный) инсульт у детей // Международный неврологический журнал. – 2008. – Т.18, №2. – С. 87-95. [Evtushenko S.K. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal.* International neurological journal. – 2008. – V.18, N2. – P. 87-95. (in Russian)]
 11. Жулев Н.М., Зуев А.А., Сайкова Л.А. и др. Применение Мексидола в лечении больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т.70, №1. – С. 6-8. [Zhulev N.M., Zuev A.A., Saikova L.A. et al. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* Bulletin of experimental biology and medicine. – 2006. – V.70, N1. – P. 6-8. (in Russian)]
 12. Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Иткис Ю.С. и др. Митохондриальное наследование и митохондриальные болезни // Наследственные болезни: Национальное руководство: краткое издание / под ред. Гинтер Е.К., Пузырева В.П. М.: Геотар-Медиа, 2017. – С. 184-201. [Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G., Itkis Yu.S. et al. *Nasledstvennyye bolezni: Natsional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie / pod red. Ginter E.K., Puzyreva V.P.* National guide: summary / Ed. Ginter E.K., Puzyrev V.P. – М.: Geotar-Media, 2017. – P. 184-201. (in Russian)]
 13. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне // Лечащий врач. – 2017. – Т.2, №7. – С. 11-16. [Ivkin, D.Yu., Okovity S.V. *Lechashchii vrach.* Lechashchii vrach. – 2017. – V.2, N7. – P. 11-16. (in Russian)]
 14. Крапивкин А.И., Киреева И.П., Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Нарушения тканевого энергообмена у детей с клиническими проявлениями раннего детского аутизма и эффективность энерготропной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.4, №2. – С. 80–84. [Krapivkin A.I., Kireeva I.P., Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2012. – V.4, N2 – P. 80-84. (in Russian)]
 15. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: 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 Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
 16. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2012. – V.10, N3. – P.3-12. (in Russian)]
 17. 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 Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N 4. – P. 24-33. (In Russian)]
 18. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Митохондриальные кардиомиопатии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.3, №1. – С. 22-30. [Leont'eva I.V., Nikolaeva E.A. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – V.3, N1. – P. 22-30. (in Russian)]
 19. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Роль сукцината в регуляции срочной экспрессии HIF-1α при гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.11, №9. – С. 273-279. [Luk'yanova L.D., Kirova Yu.I., Germanova E.L. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.11, N9. – P. 273-279. (in Russian)]

20. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Шашурин Д.А. Коэнзим Q10 в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.17, №18. – С. 1177-1181. [Medvedev O.S., Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Shashurin D.A. *Russkii meditsinskii zhurnal*. Russian medical journal. – 2009. – V.17, N18. – P. 1177-1181. (in Russian)]
21. Николаева Е.А. Поражение сердца при митохондриальных заболеваниях: стратегия лечения // Кардиология сегодня. – 2014. – Т.7, №1. – С. 1-4. [Nikolaeva E.A. *Kardiologiya segodnya*. Cardiology today. – 2014. – V.7, N1. – P. 1-4. (in Russian)]
22. Николаева Е.А., Семячкина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т.63, №4. – С. 6-14. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2018. – V.63, N4. – P. 36-43. (in Russian)]
23. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psychofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2007. – V.7, N2. – P. 1500-1509. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4. – P. 63-66. (in Russian)]
25. 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. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
26. Новиков В.Е., Ковалева 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. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 1998. – V.61, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
27. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45. [Novikov V.E., Klimkina E.I. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 2009. – V.72, N5. – P. 43-45. (in Russian)]
28. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 2013. – V.76, N5. – P. 37-47. (in Russian)]
29. 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 farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N 2. – P. 28-35. (in Russian)].
30. 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 Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
31. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N 4. – P. 13-21. (In Russian)].
32. 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 Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
33. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т.3, №1. – С. 2-14. [Novikov V.E., Losenkova S.O.]

- Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy.* – 2004. – V.3, N1. – P. 2-14. (In Russian)].
34. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11. [Novikov V.E., Maslova N.N. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. Experimental and clinical pharmacology.* – 2003. – V.66, N4. – P. 9-47. (in Russian)]
 35. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксантаы при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotioloverye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga. Aminothiol antihypoxants for traumatic cerebral edema.* – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2004. – 176 p. (in Russian)]
 36. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya. Pharmacology and toxicology.* – 1991. – T.54, №6. – С. 44-46. (in Russian)]
 37. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В. и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом // Неврологический вестник. – 2014. – Т.7, №4. – С. 26-31. [Odinak M.M., Yanishevskii S.N., Tsygan N.V. et al. *Nevrologicheskii vestnik. Neurological Bulletin.* . – 2014. – V.7, N4. – С. 26-31. (in Russian)]
 38. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксантаы в современной клинической практике // Клиническая медицина. – 2012. – Т.16, №9. – С. 63-68. [Okovityi S.V., Sukhanov D.S., Zaplutanov V.A., Smagina A.N. *Klinicheskaya meditsina. Clinical medicine.* – 2012. – V.16, N9. – P. 63-68. (in Russian)]
 39. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14, №4. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
 40. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy.* – 2014. – V.12, N 3. – P. 13-19. (in Russian)]
 41. 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 Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
 42. 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 farmakologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy.* – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
 43. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* – 2013. – V.12, N3. – P. 56-66. (in Russian)]
 44. Попов С.В., Сивак К.В., Гусейнов Р.Г. и др. Ренопротекторная активность фумаратсодержащего инфузионного раствора при ишемии – реперфузии почки (экспериментальное исследование) // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – Т.1, №3. – С.14-18. [Popov S.V., Sivak K.V., Guseinov R.G. et al. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. Experimental and clinical urology.* – 2014. – V.1, N3. – P. 146-149. (in Russian)]
 45. Рачин А.П., Аверченкова А.А. Идебенон (нобен) – от теории к практике // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – Т.111, №5. – С. 81-84. [Rachin A.P., Averchenkova A.A. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii. Journal of neurology and psychiatry.* – 2011. – V.111, N5. – P. 81-84. (in Russian)]
 46. Ромашченко О.В. Влияние триметазидина на активность митохондрий пациентов со стабильной стенокардией напряжения // Фармация. – 2014. – Т.25, №4. – С. 111-115. [Romashchenko O.V. *Farmatsiya. Pharmacy.* – 2014. – V.25, N4. – P. 111-115. (in Russian)]
 47. Самойленко И.Г., Хапченкова Д.С., Ткаченко Е.В., Соколова Ю.В. Клинический случай синдрома Лея у ребенка раннего возраста // Международный неврологический журнал. – 2017. – Т.4, №2. – С. 80-84. [Samoilenko I.G., Kharpenkova D.S., Tkachenko E.V., Sokolova Yu.V. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal. International neurological journal.* – 2017. – V.4, N2. – P. 80-84. (in Russian)]

48. Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Голубев Р.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть 1. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека // Нефрология. – 2014. – Т.18, №2. – С. 33-41. [Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V. *Nefrologiya*. Nephrology. – 2014. – V.18, N2. – P. 33-41. (in Russian)]
49. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А. и др. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией // Фарматека. – 2017. – Т.339, №6. – С. 75-80. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A. et al. *Farmateka*. Pharmateca. – 2017. – V.339, N6. – P. 75-80. (in Russian)]
50. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – Т.21, №2. – С. 40-47. [Sukhorukov V.S. *Ratsional'naya farmakoterapiya*. Rational Pharmacotherapy. – 2007. – V.21, N2. – P. 40-47. (in Russian)]
51. Сухоруков В.С. Актуальные вопросы лечения митохондриальных нарушений // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – Т.12, №32-2. – С. 6-13. [Sukhorukov V.S. *Effektivnaya farmakoterapiya*. Effective pharmacotherapy. – 2012. – V.12, N32-2. – P. 6-13. (in Russian)]
52. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva L.B., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
53. Усенко Л.В. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях // Медицина неотложных состояний. – 2016. – Т.1, №4. – С. 72-78. [Usenko L.V. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. Emergency medicine. – 2016. – V.1, N4. – P. 72-78. (in Russian)]
54. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.5, №57. – С. 4-13. [Tsaregorodtsev A.D., Sukhorukov V.S. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2012. – V.5, N57. – P. 4-13. (in Russian)]
55. Чичерин Л.В., Левицкий С.А., Крашенинников И.А. и др. Перспективы генной терапии митохондриальных болезней: без CRISPR/CAS9 не обойтись? // Вестник РГМУ. – 2017. – Т.5, №3. – С. 46-51. [Chicherin L.V., Levitskii S.A., Krasheninnikov I.A. i dr. *Vestnik RGMU*. Vestnik RGMU. – 2017. – V.5, N3. – P. 46-51. (in Russian)]
56. Шабанов П.Д., Зарубина И.В. Гипоксия и антигипоксанты, в фокусе черепно-мозговая травма // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С. 7-16. [Shabanov P.D., Zarubina I.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 7-16. (in Russian)]
57. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Изучение доказательной базы использования препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридина сукцинат у пациентов с инсультами и его последствиями // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Т.10, №4. – С. 448-456. [Erlikh A.D., Gratsianskii N.A. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2014. – V.10, N4. – С. 448-456. (in Russian)]
58. Ahmed S.T., Craven L., Russell O.M. et al. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies // Neurotherapeutics. – 2018. – V.15, N4. – P. 60-64.
59. Ahuja A.S. Understanding mitochondrial myopathies: a review // The Journal of Life and Environmental Sciences. – 2018. – V.11, N6. – P. 47-90.
60. Avula S.A., Demarest S.T., Parikh S.K. et al. Treatment of mitochondrial disorders // Current Treatment Options in Neurology. – 2014. – V.16, N5. – P. 292-231.
61. Barbieri E., Guescini M., Calcabrini C. et al. Creatine prevents the structural and functional damage to mitochondria in myogenic, oxidatively stressed C2C12 cells and restores their differentiation capacity // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2016. – V.16, N2. – P. 515-523.
62. Belousova M.A., Tokareva O.G., Gorodetskaya E.A. et al. Intravenous treatment with coenzyme Q10 improves neurological outcome and reduces infarct volume after transient focal brain ischemia in rats // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2016. – V.67, N2. – P. 103-109.
63. Cavar M., Ljubkovic M., Bulat C. et al. Trimetazidine does not alter metabolic substrate oxidation in cardiac mitochondria of target patient population // British Journal of Pharmacology. – 2016. – V.173, N2. – P. 1529-1540.
64. Dézsi C.A. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence // American Journal of Therapeutics. – 2016. – V.23, N3. – P. 871-879.
65. Dimmock D.P., Lawlor M.W. Presentation and diagnostic evaluation of mitochondrial disease // Pediatric Clinics of North America. – 2017. – V.64, N1. – P. 161-171.
66. El-Hattab A.W., Zarante A.M., Almannai M., Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials // Molecular genetics and metabolism. – 2017. – V.122, N3. – P. 1-9.
67. Enns G. M. Advances in Mitochondrial Medicine // Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. – 2018. – V.6, N13. – P. 1-3.

68. Garone C., Viscomi C. Towards a therapy for mitochondrial disease: an update // *Biochemical Society Transactions*. – 2018. – V.46, N5. – P. 1247-1261.
69. Hirano M., Emmanuele V., Quinzii C.M. Emerging Therapies for Mitochondrial Diseases // *Essays Biochem.* – 2018. – V.62, N3. – P. 467-481.
70. Kanabus M.T., Heales S.J., Rahman S.A. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders // *British Journal of Pharmacology*. – 2014. – V.171, N3 – P. 798-817.
71. Komura K., Nakano K., Ishigaki K. et al. Creatine monohydrate therapy in a Leigh syndrome patient with A8344G mutation // *Pediatrics International*. – 2006. – V.48, N4. – P. 409-412.
72. McCormick E.M., Zolkipli-Cunningham Z., Falk M.J. Mitochondrial disease genetics update: recent insights into the molecular diagnosis and expanding phenotype of primary mitochondrial disease // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2018. – V.30, N6. – P. 714-724.
73. Muranova A.V., Stokov I.A. Mitochondrial cytopathies: MELAS and MIDD syndromes. One genetic defect-different clinical appearances // *The Neurological Journal*. – 2017. – V.22, N1. – P. 19-24.
74. Murayama K., Shimura M., Liu Z. et al. Recent topics: the diagnosis, molecular genesis, and treatment of mitochondrial diseases // *Journal of human genetics*. – 2019. – V.64, N2. – P. 113-125.
75. Paiva Coelho M, Martins E, Vilarinho L. Diagnosis, management, and follow-up of mitochondrial disorders in childhood: a personalized medicine in the new era of genome sequence // *American Journal of Therapeutics*. – 2019. – V.178, N1. – P. 21-32.
76. Pupure J., Isajevs S., Skapare E. et al Neuroprotective properties of mildronate, a mitochondria-targeted small molecule // *Neuroscience Letters*. – 2010. – V.470, N2. – P. 100-105.
77. Puusepp S, Reinson K, Pajusalu S, et al. Effectiveness of whole exome sequencing in unsolved patients with a clinical suspicion of a mitochondrial disorder in Estonia // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2018. – V.15, N2. – P. 80-89.
78. Radelfahr F., Klopstock T. Diagnostic and therapeutic approaches for mitochondrial diseases // *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. – 2018. – V.86, N9. – P. 584-591.
79. Rai P.K., Russell O.M., Lightowers R.N., Turnbull D.M. Potential compounds for the treatment of mitochondrial disease // *British Medical Bulletin*. – 2015. – V.116, N7. – P. 5-18.
80. Russo E., Nguyen H., Lippert T. et al. Mitochondrial targeting as a novel therapy for stroke // *Brain circulation*. – 2018. – V.4, N3. – P. 84-94.
81. Steggall A., Mordi I.R., Lang C.C. Targeting metabolic modulation and mitochondrial dysfunction in the treatment of heart failure // *Diseases*. – 2017. – V.5, N2. – P. 14-16.
82. Tarnopolsky M.A. Creatine as a therapeutic strategy for myopathies // *Amino acids*. – 2011. – V.40, N5. – P. 1397-1407.
83. Valero T.A. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches // *Current Pharmaceutical Design*. – 2014. – V.20, N35. – P. 5507-5509.
84. Varga N.Á., Pentélnyi K., Balicza P. et al. Mitochondrial dysfunction and autism: comprehensive genetic analyses of children with autism and mtDNA deletion // *Behavioral and brain functions: BBF*. – 2018. – V.14, N1. – P. 4-10.
85. Yamin M.A., Chernikova, I.V., Araslanova L.V., Shevkun P.A. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome (MELAS): diagnostic criteria, features of epileptic seizures, and treatment approaches by the example of a clinical case // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. – 2017. – V.9, N4. – P. 65-69.
86. Ylikallio E., Suomalainen Wartiovaara A. Mechanisms of mitochondrial diseases // *Annals of Medicine*. – 2012. – V.44, N1. – P. 41-59.

Информация об авторах

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

Ольга Сергеевна Левченкова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: levchenkova-o@yandex.ru

Елена Николаевна Иванцова – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena.iwanczowa-lena@yandex.ru

УДК 546.212

03.01.04 Биохимия 14.03.03 Патологическая физиология

ВОДА КАК СТРУКТУРНАЯ МАТРИЦА ЖИЗНИ© **Фаращук Н.Ф.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Обобщить результаты исследований структурных фракций воды в крови животных и человека при экстремальных воздействиях и патологических состояниях, проведенных сотрудниками СГМУ.

Методика. В работе представлены результаты анализа научных статей и диссертаций по данной проблеме, написанных автором и сотрудниками СГМУ за последние 30 лет.

Результаты. Экспериментально установлена зависимость изменения степени гидратации биополимеров крови животных во время их адаптации к внешним факторам. При развитии стресс-реакции на воздействия внешней среды в период срочной адаптации степень гидратации биополимеров повышается в стадии резистентности и снижается в стадии истощения, устанавливается на более высоком уровне чем в норме в результате долговременной адаптации и снижается при развитии дезадаптации. В связи с этим, расширяются представления о структурной основе адаптации организма. Адаптационная стабилизация тканевых структур заключается не только в количественных изменениях, в частности в накоплении стресс-белков, но и одновременно в таком пространственном изменении важнейших биополимеров, которое соответствует наибольшей степени их гидратации. Образование структурированной гидратной оболочки биополимеров и субклеточных структур является универсальным приспособительным механизмом.

Заключение. Возмущение внутренней среды организма, возникающее во время экстремальных воздействий на организм и заболеваний, вызывает изменение структуры воды в крови как в интегрирующей среде. Соотношение содержания связанной и свободной воды в крови человека является неспецифическим показателем состояния внутренней среды организма, практически неизменяющимся в зависимости от пола в пределах зрелого возраста, что позволяет отнести его к ряду базисных параметров здоровья. Этот критерий молекулярного уровня позволяет также судить об эффективности проводимого лечения и степени реабилитации больных. Прослеживается корреляция между показателями структуры воды и результатами общеклинических, биохимических и функциональных исследований. Это еще раз подтверждает, что структурные образования воды являются матрицей для развития фундаментальных процессов в организме человека.

Ключевые слова: кровь, структура воды, гидратация, внешние факторы, патологические состояния, адаптация

WATER IS THE STRUCTURAL MATRIX OF LIFE

Farashchuk N.F.

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

Objective. To summarize the results of research of water structural fractions in the animal and human blood at extreme exposures and pathological conditions carried out by the staff of the SSMU.

Methods. This paper represents the results of scientific papers and theses analysis on this problem, written by the author and staff of the SSMU over the past 30 years.

Results. The dependence of changes in the biopolymers degree of hydration in the blood of animals during their adaptation to external factors is established by experiment. In the development of stress-response to the external environment during the period of urgent adaptation, the biopolymers degree of hydration increases in the resistance stage and decreases in the stage of exhaustion, it is fixed at the higher level than normal as a result of long-term adaptation and decreases in the development of disadaptation. In this connection, the conceptions of the structural basis of the body's adaptation are expanding. Adaptive stabilization of tissue structures consists not only in quantitative changes, in particular in the accumulation of stress-proteins, but also in the spatial change of the most important biopolymers, which

corresponds to the greatest degree of their hydration. The formation of the structured hydrate shell of biopolymers and subcellular structures is a universal adaptive mechanism.

Conclusions. Disturbance of the internal medium of the body, which occurs during extreme influences on the body and diseases, causes the change of the water structure in the blood as in an integrating medium. The ratio of the amount of associated and free water in the human blood is a non-specific indicator of internal medium state of the body, which doesn't change the subject to the sex within acme, which allows referring it to the number of the basic health parameters. This molecular level criterion shows effectiveness of the treatment and the degree of patients' rehabilitation. There is a correlation between water structure indicators and results of general clinical, biochemical and functional research. This confirms the fact that the structural formations of water are the matrix for the development of fundamental processes in the human body.

Keywords: blood, the structure of water, hydration, environmental conditions, pathological conditions, adaptation

*Вода не только мать, но и матрица жизни.
Альберт Сент-Дьёрдьи*

Введение

То, что жизнь зародилась в воде, или что вода породила жизнь – это общепринятое представление. Накопилось большое количество экспериментальных фактов, свидетельствующих об особых свойствах воды в живых объектах. Установлено также, что состояние воды в тканях организма изменяется при различных физиологических и патологических процессах. Доказана справедливость утверждения, что «если вода является неременным условием активных жизненных проявлений, то и жизнь придает воде частные и парадоксальные свойства».

Вода является объединяющим компонентом всех биологических жидкостей и мягких тканей, не только средой, в которой протекают биологические процессы, но и активным компонентом живой системы. При этом вода в живых системах находится в двух фазовых состояниях – свободная вода и связанная с биомакромолекулами тканей. В последние годы усиленно обсуждается вопрос о специфической роли различных типов молекул воды в биологических тканях, определяемых как «связанная», или «гидратная», вода и «несвязанная», или «свободная», вода. Строгая ориентация молекул связанной воды на поверхности белковых молекул приводит к возникновению водной оболочки, по структуре напоминающей лед. Но не только макромолекула способствует упорядочиванию структуры воды, но и вода играет существенную роль в стабилизации структуры биополимеров.

Стабильность структуры гидратной оболочки белковых макромолекул признается необходимым условием для сохранения свойств и функций белка. Для проявления специфичности белков, наряду с характером и последовательностью составляющих их аминокислот, очень важным фактором является количество и структура связанной с ними воды. Эта фракция воды влияет на активность ферментов, структуру и функции биологических мембран, где она составляет 25-35% массы чистых мембранных структур. Сдвиги в соотношении свободной и связанной воды могут отражать изменения функционального состояния растительных и животных организмов. Белок и вода образуют единую систему, которую нельзя разделить на компоненты без нарушения ее внутреннего содержания. Биологические функции белков и других макромолекул могут фактически заключаться в образовании и разрушении водной структуры. В конечном итоге степень гидратации биомакромолекул в значительной степени определяет их структуру и функциональную активность.

Недавно показано, что белок «оживает», причём скачкообразно, по достижении определённого критического увлажнения. Ю.И. Хургиным обнаружено скачкообразное включение ферментативной активности белков в этих условиях. [21] Перестройка структуры белка, происходящая при увлажнении, близком к критическому, сопровождается образованием слоя «связанной» воды на поверхности белка. При критическом увлажнении (для большинства белков 0,3 г. воды на г. белка) поверхностный гидратный слой представляет собой «кружево». Составляющие его молекулы воды формируют мостики между полярными группами белка, выходящими на его поверхность, при этом белок становится подвижным, а его «жесткость» уменьшается. При увлажнении белка, превышающем критическое значение, гидратный слой несколько утолщается, а затем формируется фаза «объёмной» воды, напоминающей по своим свойствам обычную.

Большое значение в процессе гидратации имеют площадь поверхности соприкосновения макромолекулы с водой, её структура, конфигурация и способность к образованию водородных связей. Чем больше эта конфигурация макромолекулы подходит к решётке льда, тем выше упорядочивающая способность её поверхности [23]. Можно считать установленным фактом то, что способностью упорядочивать структуру окружающей воды обладают не только белки, но и все биомacroмолекулы [25].

Ряд авторов высказывают предположение о существовании двух фракций связанной воды – прочносвязанной и слабосвязанной [1, 2]. Следует подчеркнуть произвольность такого разделения. Оно используется, в основном, для удобства и в какой-то мере отражает экспериментальный метод, применяемый для исследования системы. В оценке количества связанной воды на молекулярном уровне также существуют две точки зрения. Согласно одной из них, стабилизирующее влияние макромолекул распространяется на значительное расстояние (порядка нескольких слоёв молекул воды) от поверхности растворённой молекулы [27]. Вторая точка зрения сводится к тому, что жёстко связанной с биомacroмолекулами воды относительно немного – порядка одного – двух молекулярных слоёв [10, 12, 15]. J. Vernal считает, что на поверхности белковых частиц структура воды высокой степени организации достигает иногда в толщину 10-20Å, что составляет до 30% массы всей гидратированной белковой молекулы [26]. За этой зоной, на расстоянии до 100Å, молекулы воды всё ещё остаются до некоторой степени ориентированными, так что, если даже среди них и присутствуют ионы, то перемещаться совершенно свободно они не могут.

Целью обзора явилось обобщение результатов исследований структурных фракций воды в крови животных и человека при экстремальных воздействиях и патологических состояниях, проведенных сотрудниками СГМУ.

Методика

Для проведения исследований мы использовали dilatометрический метод определения содержания структурированной воды, потому что он обладает рядом преимуществ. Во-первых, в отличие от других способов он регистрирует всю незамерзающую воду независимо от прочности связи или её структуры, т.е. всю воду, на которую макромолекулы не оказывают значимое влияние. Во-вторых, все физические методы исследования предполагают воздействие на изучаемый объект какого-то излучения, потока частиц, электрического или магнитного поля. Эти методы вполне адекватны для изучения стабильных физических и биологических объектов. Но речь идет о структурах воды, которые никак нельзя назвать стабильными и прочными. Они находятся в динамическом равновесии с жидкой фракцией и постоянно обмениваются между собой молекулами воды. Поэтому любое, даже незначительное внешнее воздействие может смещать это равновесие и влиять на количественные показатели, характеризующие степень структурирования образца воды. Dilatометрический метод не предусматривает какого-либо воздействия на воду. Точно измеренный в обычных условиях начальный объем образца уже является основной отправной точкой для последующего расчета соотношения структурированной и жидкоплавленной фракций воды. Последующим замораживанием мы приводим всю воду в кристаллическое состояние. В-третьих, метод не требует сложной аппаратуры, показывает стабильные результаты и может быть освоен в любой научной или клинической лаборатории.

Метод основан на свойстве воды увеличиваться в объеме при переходе в кристаллическое состояние. При замораживании ткани свободная вода кристаллизуется при температуре несколько ниже 0°C, а связанная с биомacroмолекулами вода начинает вымерзать лишь при температуре ниже -20°C. Полное её вымораживание происходит при значительно более низких температурах. Определенные затруднения при осуществлении этого метода состоят в том, чтобы точно зарегистрировать объемные изменения ткани во время ее замораживания, происходящие в результате увеличения объема кристаллизующейся свободной воды.

Впервые dilatометрию применили для определения количества свободной и связанной воды J. Foot, B. Sacston (1916), J. Vouyoucos (1917). С тех пор метод неоднократно совершенствовался.

В собственной лаборатории были разработаны dilatометрические методы, основные конструктивные компоненты которых и дополнительные устройства составили предмет трёх изобретений (а.с. №1442186, 1986 г.; №4428637, 1988 г.; №4779830, 1990г.) Методы позволяют определять содержание фракций воды как в плотных, так и в жидких тканях, и в объемах от 5 до 0,1 мл. Наиболее совершенным и точным является капиллярный метод, который и использовался

нами в большинстве опытов. Он позволяет провести полный анализ в небольшом количестве (0,5-1 мл) биологической жидкости.

Учитывая роль воды в функционировании живых систем, нас, в первую очередь, интересовал вопрос, какое значение имеет структура воды в развитии адаптации организма к неблагоприятным факторам внешней среды. Во-вторых, мы хотели выяснить, является ли соотношение структурных фракций воды универсальным и неспецифическим показателем внутренней среды организма при воздействии на него различных по природе повреждающих факторов в динамике развития срочной и долговременной адаптации.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальная часть. Изучили состояние воды в организме животных при воздействии на них различных по природе факторов окружающей среды. Схема экспериментов представлена в табл. 1 и 2. В опытах с острым перегреванием нами установлено, что во всех компонентах крови у крыс и в цельной крови у мышей динамика процессов гидратации крови отражает картину развития общего адаптационного синдрома и соответствует его внешним проявлениям.

Таблица 1. Изучение структуры воды в крови

№	Факторы	Условия
1	Перегревание	Острый опыт. Хронический опыт. На фоне фармакопротекторов
2	Шумовое воздействие	Острый опыт
3	Физическая нагрузка	Предельная нагрузка. На фоне фармакологических средств
4	Травма головного мозга	Дозированная травма мозговой ткани
5	Ионизирующее излучение	Острый опыт
6	Отравление CCl ₄	Острый опыт. Хронический опыт
7	Отравление этанолом	Острый опыт
8	Влияние адаптогенов	Хронический опыт

Таблица 2. Изучение структуры воды в ткани мозга и печени

№	Факторы	Условия
1	Перегревание	Острый опыт. Хронический опыт
2	Гипоксия	Хронический опыт
3	Гипотермия	Острый опыт. Хронический опыт
4	Отравление CCl ₄	Острый опыт. Хронический опыт

В период возбуждения животных в стадии «тревоги» общего адаптационного синдрома содержание связанной воды в крови уменьшается, содержание свободной увеличивается. В этот период в результате выброса в кровь большого количества гормонов и других биологически активных веществ, с целью мобилизации защитных сил организма, происходит нарушение гомеостаза и преобладание процессов катаболизма. Изменение химической среды в крови и тканях приводит к изменению взаимодействия между макромолекулами и водой, в результате чего уменьшается количество структурированной воды и частично разрушается гидратная оболочка. При дальнейшем перегревании, несмотря на падение уровня общей воды, происходит увеличение содержания связанной. Это соответствует второй стадии адаптационного синдрома – стадии резистентности, когда завершается мобилизация защитных механизмов, устанавливается системность и кооперативность их действия, происходит восстановление нарушенного равновесия функциональных систем и организм становится более устойчив к воздействию внешнего раздражителя. Самым глубинным, на уровне межмолекулярных связей химическим механизмом повышения этой устойчивости является формирование более мощной защитной гидратной оболочки на макромолекулах и субклеточных образованиях.

К моменту теплового удара содержание связанной воды в крови и в тканях снижается. У животных в результате продолжающегося перегревания, превышающего норму адаптации, наступает стадия истощения. Снижение содержания структурированной фракции воды можно объяснить грубыми функциональными и биохимическими изменениями в организме животных в этот период. Структура и функция биополимеров, измененная в этих условиях, соответствует наименьшей степени их гидратации. Трудно сказать, что первично – изменение функциональной

активности и пространственной структуры белков и других полимеров или разрушение защитной гидратной оболочки. Скорее всего, это единый, неразрывный взаимодействующий процесс.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что содержание структурных фракций воды в крови и её компонентах претерпевают фазовые изменения в зависимости от стадии развития адаптационного синдрома. Если проанализировать используемый нами наиболее значительный показатель процессов гидратации – коэффициент гидратации (КГ), который представляет собой отношение содержания связанной воды в исследуемой ткани к содержанию свободной, то мы получим наглядную картину динамики процесса гидратации в результате острого перегревания, что демонстрируется на рис. 1.

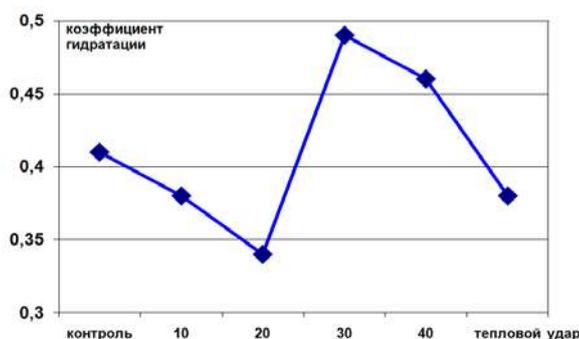


Рис. 1. Динамика коэффициента гидратации при остром перегревании

Из рисунка видно, что на 20-й мин. исследования, в период возбуждения животного (стадия тревоги общего адаптационного синдрома), коэффициент гидратации значительно ниже, чем исходный уровень, затем он резко возрастает в стадии резистентности животных (30 мин.) и становится ниже исходного уровня в стадии теплового удара (стадия истощения).

Длительная тренировка животных тепловой нагрузкой приводила к эффекту долгосрочной адаптации. О повышении термоустойчивости животных говорят меньшая скорость нарастания температуры тела и увеличение времени наступления теплового шока. У животных в результате тепловой тренировки повышался уровень связанной воды в крови, ткани мозга и печени, а при последующем остром перегревании колебания показателей фракций воды у них были значительно менее выражены, чем у нетренированных животных.

Таким образом, развитие долговременной адаптации животных к высокой температуре сопровождается стойким повышением содержания структурированной фракции воды и установлением новой точки «нулевого отсчета». Формирование более устойчивой гидратной оболочки биополимеров является непременным условием адаптации. Примерно к таким же изменениям в содержании структурных фракций воды и повышению устойчивости животного приводила и тренировка гипотермией. Поэтому не следует считать, как высказываются некоторые авторы, что температурный фактор может непосредственно влиять на состояние процессов гидратации в организме, потому что длительное воздействие и теплом, и холодом приводят в конечном счете к одному эффекту и количественному показателю адаптации – повышению количества структурированной воды в крови и тканях.

При использовании в эксперименте фармакопротектора – аминазина установлено, что в условиях его применения при остром перегревании снижение уровня связанной воды менее выражено, чем у контрольных животных. Таким образом, степень повреждения организма отражается в степени нарушения процессов гидратации.

В опытах с воздействием на животных ионизирующей радиации также регистрировались разного характера изменения в содержании связанной воды в крови в зависимости от времени наблюдения и дозы радиации (рис. 2). При дозе 4 и 6 Гр через сутки после облучения отмечалось повышение содержания связанной воды в крови, а затем его снижение. При дозе 8 Гр уже на первые сутки наблюдения содержание связанной воды было ниже, чем в контроле. Это значит, что такая высокая доза облучения к этому времени вызывала истощение адаптационных механизмов. Большинство животных этой группы погибали в течение первой недели наблюдения. Продолжительность жизни животных других групп была несравненно больше. Необходимо отметить, что более выраженные изменения в структурном состоянии воды наблюдались в форменных элементах крови, нежели в плазме. Это подтверждает известный факт выраженного повреждающего действия радиации на мембраны клеток.

Сильное звуковое воздействие на животных также вызывало у них развитие срочной адаптации и соответственно повышение содержания структурированной фракции воды в крови. Причем в этих условиях наибольшие изменения регистрировались в плазме крови, что объясняется специфичностью этого раздражающего фактора.

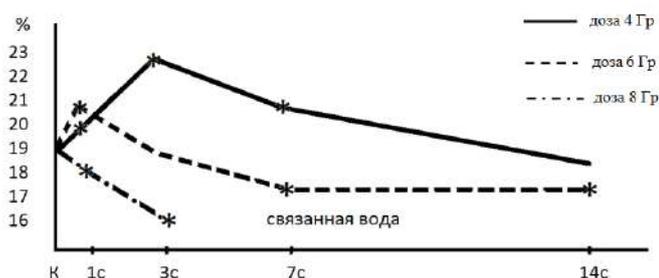


Рис. 2. Содержание фракций воды в форменных элементах крови крыс после ионизирующего облучения (* – достоверное отличие от контроля)

Если животные подвергались периодическому шумовому воздействию в течение 7 дней, то у них в результате формирования долговременной адаптации содержание связанной воды в крови повышалось, но более заметно в клетках крови. Однако состояние адаптации у животных было непродолжительным. Уже через 2 нед. ежедневного шумового воздействия содержание связанной воды снижалось, а воздействие звуком в течение месяца приводило к выраженному снижению уровня структурированной фракции воды. Таким образом, у животных развивалось истощение компенсаторных механизмов и развивалось состояние дезадаптации. К этому времени общее состояние животных значительно ухудшалось, несколько особей погибли. Это означает, что сильный шум, действующий длительное время, настолько истощает резервные возможности организма, что он не может отреагировать на острое раздражение сколько-нибудь значимой стимуляцией приспособительных механизмов.

Все приведенные данные говорят о том, что звуковой раздражитель оказывает очень сильное воздействие на организм животных, вызывая довольно быстро серьезные нарушения гомеостаза и выраженные нарушения адаптационных механизмов. Этот внешний раздражитель является специфичным и наиболее опасным повреждающим фактором. Так, например, в наших опытах, а также по литературным данным, периодическое перегревание или переохлаждение примерно такой же длительности вызывало повышение устойчивости организма к ним и существенно не нарушало показателей гомеостаза. Возможно, это в какой-то степени связано с биологическими особенностями крыс, но, несомненно, это заключение правомерно в значительной мере и для человека. Кроме того, из предоставленных данных следует, что степень гидратации биокolloидов крови, определяемая по соотношению свободной и связанной воды, может служить объективным критерием оценки тяжести нарушений, происходящих в организме и состояния адаптационных механизмов при остром и длительном шумовом воздействии.

Состояние дезадаптации животных, сопровождавшееся снижением содержания связанной воды, мы наблюдали также при предельной (работа до отказа) физической нагрузке. Причем лекарственные вещества, стимулирующие физическую работоспособность, например, фенамин, еще больше снижали содержание структурированной воды.

При отравлении животных четыреххлористым углеродом (CCl_4) на 1-е сут. исследования наблюдалось повышение содержания связанной воды в крови и ткани печени (рис. 3). Можно говорить о мобилизации защитных сил организма в этот период или развитии срочной адаптации на однократное введение ксенобиотика. Однако уже на 7-е сут. после неоднократного введения CCl_4 общее состояние животных ухудшалось, а содержание связанной воды в крови и ткани печени падало ниже как уровня контроля, так и уровня 1-х сут. наблюдения. Изменение коэффициента гидратации в компонентах крови наглядно демонстрирует изменения в содержании структурных фракций воды и их соотношении в динамике развития адаптационного синдрома. Судя по этому показателю, на неоднократное введение CCl_4 организм смог отреагировать только кратковременной адаптацией, которая довольно быстро переходила в стадию дезадаптации. Общее состояние животных заметно ухудшалось к концу срока наблюдения, ухудшались также и биохимические показатели крови [22].

В данном случае высокая доза неоднократно вводимого яда явно превышала адаптационные возможности организма (норму адаптации), и долговременная адаптация не формировалась, а развивалось состояние дезадаптации, в результате которой многие животные к концу месяца погибали. В течение всего периода наблюдения у них не восстанавливалась структура воды в

тканях организма, максимальные нарушения которой отмечались к концу первой недели эксперимента.

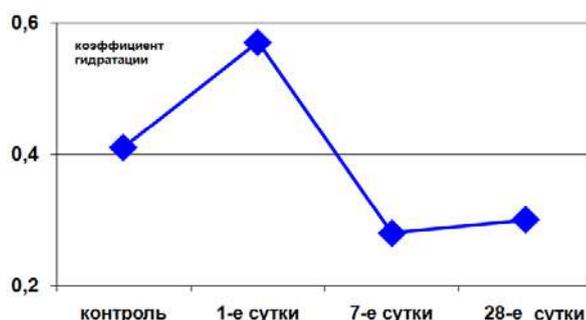


Рис. 3. Коэффициент гидратации в форменных элементах крови в динамике хронического отравления CCl_4

Исследуя влияние более длительного (3 ч.), но умеренного перегревания в термокамере с температурой $38-39^{\circ}C$ на состояние воды в мозге и печени, было обнаружено, что тепловой удар у животных не развивается, хотя температура тела поднимается на $3-4^{\circ}C$ по сравнению с нормой. Содержание связанной воды в мозге увеличивается на 1,7%, а свободной — снижается на 2% при неизменном уровне общей воды. Аналогичные изменения в печени были менее отчетливы. Это говорит о том, что умеренное перегревание вызывает наступление срочной адаптации, и соответственно регистрируется повышение содержания связанной воды в исследуемых тканях.

Обнаружив в экспериментах зависимость структурного состояния воды от стадии развития адаптационного синдрома и степени адаптации организма, интересно было посмотреть, как влияют на структуру воды адаптогены, которые применяются для повышения неспецифической сопротивляемости организма. Оказалось, что все исследованные нами препараты повышали содержание связанной воды в крови экспериментальных животных. Таким образом, связь процесса адаптации животного организма с процессами гидратации, а в конечном счете, с количеством структурированной воды подтверждается и огромным опытом, накопленным медицинской практикой по применению адаптогенов.

Рассмотрим, какое место занимают полученные данные о роли воды в известных представлениях о механизмах адаптации. Адаптация — свойство организма сохранять нормальную жизнедеятельность, выполнять свои функции и поддерживать внутренний гомеостаз в условиях изменения внешней и внутренней среды и действия патогенных агентов. В развитии адаптации выделяются 2 этапа: срочной, но несовершенной адаптации и долговременной, более эффективной адаптации. Концептуальное обобщение проблем компенсации и адаптации предлагается в работах Ф.З. Меерсона [9]. Исследователь определяет компенсаторные реакции, предшествующие возникновению устойчивого приспособления, термином «срочная адаптация».

Срочная адаптация развивается непосредственно после начала действия повреждающего фактора и реализуется существующими на данный момент готовыми, ранее сформировавшимися физиологическими и биохимическими механизмами без специального участия генетического аппарата. Важнейшей характеристикой этого этапа адаптации автор считает предельное напряжение физиологических функций, обусловленное нарушением гомеостаза, при почти полной мобилизации функциональных резервов организма, потенцируемой выраженным возбуждением высших вегетативных центров, адренергической и гипофизарно-надпочечниковой систем. Такое включение механизмов компенсации достаточно хорошо изучено в рамках положений концепции об общем адаптационном синдроме или стресс-реакции. Общий адаптационный синдром проходит в своем развитии три стадии: первая стадия — реакция тревоги, вторая — стадия резистентности, в которой обычно повышается устойчивость организма к действию чрезвычайного раздражителя, и третья — стадия истощения, которая выражается в падении резистентности организма и при продолжающемся воздействии повреждающего фактора может привести к его гибели.

Долговременная адаптация возникает в результате длительного или многократного действия на организм факторов среды. По существу, она развивается на основе многократной реализации срочной адаптации и характеризуется тем, что в итоге постепенного количественного накопления каких-то изменений организм приобретает новое качество — из неадаптированного превращается в адаптированный. Это позволяет ему в течение определенного времени оставаться здоровым или выживать в условиях, несовместимых с жизнью [9]. Состояние устойчивого приспособления

достигается по мере формирования системного структурного следа, обеспечивающего эффективность функциональной системы адаптации.

Исследование приспособления организма к действию факторов среды позволило выделить ряд составляющих этого процесса. К ним относятся регуляторные, пластические, энергетические и неспецифические компоненты адаптации. В регуляторных процессах детерминирующая роль принадлежит высшей нервной деятельности. Основную роль в реализации пластических компонентов адаптации играет интенсификация синтеза нуклеиновых кислот и белков. В обеспечении процессов приспособления усиление синтеза РНК рассматривают как экстренную меру, а синтез ДНК – как радикальную, долгосрочную. Для перехода срочной адаптации в долговременную внутри возникшей функциональной системы должен реализоваться какой-то процесс, обеспечивающий фиксацию сложившихся адаптационных систем и увеличение их мощности до уровня, диктуемого средой. Исследования, выполненные в течение последних лет, показали, что таким процессом является активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, возникающая в клетках, ответственных за адаптацию систем, и обеспечивающая формирование там системного структурного следа [9].

Принятое в научной литературе разделение неспецифических и специфических механизмов защиты организма при дестабилизирующих воздействиях оправдано, хотя в большей мере условно. В условиях целостного организма неспецифические и специфические формы физиологических реакций практически всегда реализуются сопряженно, они взаимосвязаны как во времени, так и по существу. В строгом смысле слова к неспецифическим относят механизмы, не зависящие от вида действующего раздражителя и являющиеся наиболее общей чертой компенсаторно-приспособительных реакций. Неспецифические реакции организма отражают наиболее общие закономерности адаптации и могут служить критерием резистентности к различным воздействиям.

Исходя из современных представлений, условно выделяют 4 ключевых адаптивных механизма. Первый – активация генетического аппарата клетки. При этом происходит генерализованная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, которая обеспечивает формирование структурных адаптивных изменений в доминирующей функциональной системе. Вторым механизмом является увеличение концентрации в цитоплазме клетки функционального мобилизатора клеточных функций – кальция. Третий механизм состоит в том, что стрессорные гормоны опосредовано через соответствующие рецепторы или непосредственно влияют на активность липаз, фосфолипаз, интенсивность свободнорадикального окисления липидов, т.е. на процессы, ответственные за обновление липидного бислоя мембран, а тем самым – на липидное окружение мембраносвязанных функциональных белков. Четвертый механизм заключается в мобилизации энергетических и структурных ресурсов организма, которая выражается увеличением в крови концентрации глюкозы, жирных кислот, нуклеотидов, аминокислот.

Таким образом, все признают, что адаптационные механизмы обеспечивают эффективное приспособление организма к действующему чрезвычайно раздражителю за счет структурно-функциональных изменений в органах и тканях, вовлеченных в системную реакцию. Однако никто из исследователей не предположил и не обосновал, что формирование системного структурного следа в тканях при адаптации связано не только с нуклеиновыми кислотами, белками и другими биополимерами, но и с качественными и количественными изменениями структуры воды, т.е. кристаллогидратной оболочки макромолекул и субклеточных образований. Таким образом, физиологические и биохимические механизмы процесса адаптации не получали подтверждения или развития на молекулярном уровне, на уровне фундаментального процесса взаимодействия вещества с водой, на уровне первичной системы – «белок/вода», которую нельзя разделить на компоненты без нарушения ее внутреннего содержания. Кроме того, наличие противоречивых данных о содержании связанной воды при различных патологических состояниях и воздействии факторов окружающей среды не может быть объяснено, если не рассматривать эти процессы в связи со стадиями развития общего адаптационного синдрома, срочной и долговременной адаптацией.

В рамках собственных исследований в эксперименте на животных (125 линейных мышей и более 1000 белых крыс) было обнаружено, что различные по своей природе факторы окружающей среды, вызывающие возмущения внутренней среды организма и изменения внешнего поведения животных, инициируют изменения процессов гидратации в крови и тканях организма, которые выражаются в количественных изменениях содержания структурных фракций воды. Характер этих изменений зависит от стадии развития стресс-реакции и, соответственно, срочной адаптации организма при однократном воздействии внешнего фактора и от развития механизмов долговременной адаптации или от их истощения в состоянии дезадаптации при длительном или многократном воздействии повреждающего фактора. При этом установлена следующая

закономерность: содержание связанной воды повышается в стадии резистентности в результате включения физиологических и биохимических механизмов срочной адаптации. Если же воздействие на организм продолжается и наступает стадия истощения, когда адаптационные возможности организма исчерпаны, то содержание связанной воды снижается. Эти изменения в содержании связанной воды могут происходить при постоянном или измененном в любую сторону содержании общей воды. В любом случае идет перераспределение фракций: в стадии резистентности увеличивается содержание связанной воды и уменьшается содержание свободной, в стадии истощения уменьшается содержание связанной и увеличивается содержание свободной воды. Изменение содержания общей воды может влиять только на величину колебаний показателей свободной воды.

При длительном или многократном воздействии внешнего фактора в результате формирования механизмов долговременной адаптации содержание связанной воды в крови повышается. Однако, если воздействие на организм превышает адаптивные возможности организма, или как принято говорить – норму адаптации, наступает дезадаптация, которая сопровождается снижением содержания связанной воды. Повышение степени гидратации биополимеров является неспецифической приспособительной реакцией организма в ответ на изменившиеся условия его существования. Установлено, что различные по своей физической природе факторы окружающей среды на различных видах животных вызывают примерно одинаковые по характеру изменения в содержании структурных фракций воды. Структурированная водная оболочка биополимеров, образующаяся в результате физико-химического процесса гидратации, выполняет защитную функцию и представляет собой барьер на молекулярном уровне на пути воздействия термических, химических и других внешних и эндогенных воздействий.

Пространственные структурные характеристики и функциональная активность биополимеров и субклеточных образований тесно связаны со структурой их гидратных оболочек. В процессе срочной адаптации в результате мобилизации функциональных резервов в организме происходят специфические физиологические, гормональные и биохимические изменения, которые в конечном итоге приводят к универсальной реакции неспецифического характера – количественному и структурному изменению гидратной оболочки макромолекул и субмолекулярных образований, что повышает их устойчивость к воздействию повреждающего фактора.

При формировании долговременной адаптации реализуется процесс, обеспечивающий фиксацию сложившихся адаптационных механизмов и увеличение их мощности до уровня, диктуемого средой. Таким процессом является активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, происходящая в клетках и субклеточных образованиях, ответственных за адаптацию, обеспечивающая формирование структурных адаптивных изменений в доминирующей функциональной системе. Однако формирование материальной основы долговременной адаптации, несомненно, будет сопряжено с изменениями процессов гидратации и в конечном итоге приводит к повышению содержания структурированной воды, связанной с биологическими субстратами.

При адаптации к некоторым факторам структурный след может быть локализован в определенных органах. Например, при адаптации к возрастающим дозам ядов закономерно развивается активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в печени. Но эти локальные изменения всегда будут реализовываться через кровь и сопровождаться более или менее выраженным изменением процессов гидратации в крови. Как правило, при адаптации развиваются разветвленные и сложные структурные изменения в органах и тканях, обеспечивающие широкий спектр перекрестных защитных эффектов. Кровь как интегрирующая среда, безусловно, участвует в их развитии и поэтому структурно-функциональные изменения в любой доминирующей системе будут вызывать неспецифические, но адекватные изменения в крови, особенно в ее клеточных элементах. Высокая степень перекрестного защитного эффекта адаптации к стрессу приводит к заключению, что «феномен адаптационной стабилизации структур» (ФАСС), сформулированный Ф.З. Меерсоном, находит объективное отражение в состоянии процессов гидратации в компонентах крови, что и доказано нами экспериментально на основе изучения количественного содержания структурных фракций воды в условиях развития срочной и долговременной адаптации. Выявленную нами закономерность изменения степени гидратации биополимеров крови животных во время их адаптации в внешним факторам Международная академия авторов научных открытий и изобретений признала научным открытием. Сущность этой закономерности отражена в формуле открытия, которая изложена на одной из страниц копии диплома (рис. 4).

В результате анализа экспериментального материала, установлен характер динамической взаимосвязи между фундаментальным физико-химическим процессом гидратации, который является универсальным для неорганических и органических веществ, и биологическим процессом адаптации, который присущ для всего животного мира. Обнаружение такой связи

существенным образом расширяет представления об адаптивных механизмах организма в экстремальных условиях. Смысл этого расширения заключается в том, что известные биохимические и физиологические механизмы при их напряжении в процессе адаптации приводят в конечном счете к изменениям на уровне межмолекулярного взаимодействия между водой и молекулой полимера и формированию более устойчивой гидратной оболочки.

Формула открытия

Экспериментально установлена неизвестная ранее закономерность изменения степени гидратации биополимеров крови животных во время их адаптации к внешним факторам, заключающаяся в том, что при развитии стресс-реакции на различные по характеру воздействия внешней среды (температура, радиация, интоксикация, физическая перегрузка и др.) в период срочной адаптации степень гидратации биополимеров повышается в стадии резистентности и снижается в стадии истощения, устанавливается на более высоком уровне чем в норме в результате долговременной адаптации и снижается при развитии дезадаптации.

Приоритет открытия

6 апреля 1993 г. - по дате поступления в редакцию статьи «Содержание воды в крови экспериментальных животных при шумовом воздействии» (журнал «Авиакосмическая и экологическая медицина», 1994 г., № 4).

На основании установленных в соответствии с действующим законодательством правовых положений Устава Международная академия авторов научных открытий и изобретений выдала настоящий диплом на открытие **«Закономерность изменения степени гидратации биополимеров крови животных во время их адаптации к внешним факторам»**

ФАРАШУКУ НИКОЛАЮ ФЕДОРОВИЧУ



Рис. 4. Третья страница копии диплома о приоритете открытия.

Содержание связанной воды в крови является интегративной характеристикой организма, позволяющей судить о состоянии его адаптационных механизмов. Кроме того, расширяются представления о структурной основе адаптации организма. Адаптационная стабилизация тканевых структур заключается не только в количественных изменениях, в частности в накоплении стресс-белков, но и одновременно в таком пространственном изменении важнейших биополимеров, которое соответствует наибольшей степени их гидратации. Образование структурированной гидратной оболочки биополимеров и субклеточных структур является универсальным приспособительным механизмом. Структурированная вода, формирующая гидратные оболочки биополимеров и субклеточных образований, является фундаментом, на котором разворачивается вся сложная многокомпонентная и многоуровневая система механизмов адаптации животного организма.

Данные, полученные в эксперименте на животных, изложены в монографии «Вода – структурная основа адаптации» [20].

Клиническая часть. Получив указанную закономерность изменения процессов гидратации в крови животных при развитии срочной и долговременной адаптации, мы решили исследовать этот процесс в клинических условиях при различных заболеваниях. Первой из клиницистов, проявивших интерес к изучаемой проблеме, была Н.Н. Маслова, которая установила, что в остром периоде сотрясения головного мозга происходило снижение содержания связанной воды, особенно в форменных элементах крови. Максимальные изменения приходились на 3-4 сут. от момента травмы, когда и клинически наблюдались признаки отека мозга. Следовательно, метод определения содержания фракций воды наряду с клиническими методами исследования может использоваться для уточнения ведущего клинического синдрома в раннем посттравматическом периоде. Соотношение фракций воды в крови и ее компонентах отражает выраженность и динамику отека головного мозга. Кроме того, выявлены принципиальные различия соотношения водных фракций в крови и ее компонентах в первые сутки после сотрясения и ушиба головного мозга и более существенные отклонения этих показателей от нормы при ушибе головного мозга на 3-и сут., что может использоваться для дифференциальной диагностики тяжести ЧМТ. Изучено также состояние процессов гидратации и при лечении больных различными методами. Динамика изменений в соотношении фракций воды в крови больных в остром периоде СГМ объективно отражала эффективность различных методов терапии. У больных с последствиями сотрясения головного мозга она служила критерием оценки сложности изменений, происшедших в механизмах регуляции гомеостаза, тяжести заболевания, подтверждением объективности жалоб больных [6, 7].

Е.Н. Фаращук установила высокую значимость показателей структуры воды для оценки адаптивных возможностей пациентов. Неблагоприятным для сохранения адаптивных возможностей пациентов является сочетание неврологических, психоорганических нарушений с выраженным перераспределением фракций воды как в плазме, так и в эритроцитарной массе, которое отражается в существенном изменении коэффициента гидратации. Выявленные закономерности изменения структуры воды в крови позволяют объективно оценить перспективы реабилитации больных в отдаленном периоде ЧМТ и более целенаправленно и дифференцированно проводить коррекцию нарушений адаптации, улучшать качество экспертной работы с указанным контингентом лиц [17, 18, 20, 24].

Вместе с Г.А. Никитиным исследовали процессы гидратации в крови и ее компонентах у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, при бронхиальной астме и артериальной гипертензии. Было установлено, что в период обострения обнаруживаются существенные изменения в уровнях свободной и связанной воды в эритроцитах. Эти изменения пропорциональны тяжести течения болезни и уменьшаются при наступлении ремиссии заболевания. Учитывая физиологическое значения связанной воды в тканях организма, эти данные объективно отражают степень общей дезадаптации больных язвенной болезнью в фазе обострения и могут быть использованы в качестве критерия для оценки клинических проявлений заболевания и прогнозирования его течения [11].

У больных бронхиальной астмой использование показателей водных фракций форменных элементов крови в сочетании с клиническими и функциональными показателями позволяет приблизиться к достижению тотального контроля за течением заболевания. Показатели водных фракций для оценки наступления ремиссии следует использовать с учетом динамики клинических функциональных показателей.

У больных с артериальной гипертензией установлено, что зависимость нарушения водных фракций в крови от уровня артериального давления не имеет строго прямопропорциональный характер. Полученные первые результаты наблюдений позволяют заключить, что у таких пациентов имеются изменения водных фракций в составе структуры тканевых белковых молекул, снижается уровень связанной воды и увеличивается содержание свободной. Может изменяться и уровень общей воды. Указанные нарушения в определенной мере зависят от уровня артериального давления и максимально выражены при артериальной гипертензии III степени. Также было установлено, что содержание фракций воды в крови у больных с нарушением мозгового кровообращения является ценным показателем для дифференциальной диагностики различных форм патологии, позволяет прогнозировать течение и исход заболевания, и может служить объективным критерием эффективности проводившегося лечения и степени реабилитации больных.

Н.А. Прохоренкова, изучая особенности процессов гидратации в крови у больных с новообразованиями центральной нервной системы, показала корреляционную связь между содержанием связанной воды в эритроцитарной массе в крови больных с опухолями мозга со степенью сохранности адаптационных возможностей у этих пациентов [13].

Н.К. Тихонова установила, что содержание связанной воды в компонентах крови, коэффициент гидратации эритроцитов, степень накопления в сыворотке крови олигопептидов и катаболического пула веществ с низкой и средней молекулярной массой и вегетативная реактивность являются объективными показателями в оценке состояния процессов адаптации у детей раннего возраста с анемией, изменяющимися в зависимости от степени тяжести и длительности заболевания. Ею научно обосновано, что гидратация компонентов крови у детей раннего возраста с анемией изменяется в соответствии со стадийностью адаптивных реакций и зависит от степени тяжести и длительности заболевания. Дети с анемией тяжелой степени и пациенты с анемией средней степени тяжести, не леченной более 3-х мес., при значительном снижении у них концентрации связанной воды в эритроцитах составляют группу риска по развитию дезадаптации. Белковый обмен детей раннего возраста с анемией характеризуется увеличением в сыворотке крови метаболитов низкой и средней молекулярной массы с одновременным нарастанием доли катаболического пула веществ с низкой и средней молекулярной массой у пациентов с анемией легкой (23,9%), средней (24,4%) и тяжелой (26,7%) степени. Содержание связанной воды в плазме ($r=0,44$) и эритроцитах ($r=0,49$) и коэффициент гидратации эритроцитов ($r=0,59$) у детей раннего возраста с анемией зависят от степени накопления олигопептидов в сыворотке крови [16].

Вместе с проф. В.В. Бекезиным была изучена динамика изменения структуры воды в крови детей и подростков при ожирении и метаболическом синдроме. Выявленная взаимосвязь между фракционным составом воды в компонентах крови и вегетативной регуляцией кардиоваскулярной системы (по данным параметров КИГ) подтверждает значение дисбаланса водных фракций, преимущественно на клеточном уровне, в развитии сердечно-сосудистой патологии у детей с ожирением и метаболическим синдромом. Результаты исследования показали, что оценка фракционного состава воды в компонентах крови может использоваться как для определения эффективности проводимой немедикаментозной и медикаментозной терапии у детей и подростков с ожирением, так и для определения показания к назначению медикаментозной терапии (метформин) при подтвержденной инсулинорезистентности.

А.В. Литвинов изучал процессы гидратации в крови при острых и хронических лейкозах. Полученные данные позволили выявить у больных лейкозами феномен гипергидратации эритроцитов и плазмы крови, прогрессирующий по мере развития заболевания и не зависящий от вида лейкозного процесса. Изменения гидратации компонентов крови коррелируют с нарушением поглотительно-выделительной и фармакометаболизирующей функций печени, вследствие чего могут быть использованы для косвенной оценки функционального состояния печени. Проводимая цитостатическая терапия усиливает проявления данного феномена, что связано, вероятно, с ее отрицательным влиянием не только на клеточные мембраны, но и на факторы, определяющие гидратацию компонентов сыворотки крови у больных лейкозами [5].

Н.Г. Старовойтова установила, что при сравнении контрольной и основной групп с учетом соматических типов детей в крови и ее компонентах в содержании фракций воды выявлены достоверные различия. У детей макро- и микросоматического типа с зобом по сравнению с детьми этих же соматотипов в контрольной группе в крови, плазме и эритроmasсе наблюдалось увеличение свободной фракции воды, при уменьшении связанной фракции и более низкий коэффициент гидратации. Тогда как у детей мезосоматического типа отмечалось увеличение связанной фракции по сравнению с контролем, с соответственно более высоким коэффициентом гидратации. Пониженный уровень связанной фракции воды, определяющий устойчивость организма к повреждающим факторам, свидетельствует о наименьших возможностях компенсаторно-приспособительных механизмов у детей крайних морфофенотипов (макро- и микросоматического типа) с зобом, с возможным дальнейшим их истощением, при котором воздействие любого повреждающего фактора может привести к быстрому срыву механизмов адаптации и повышению заболеваемости. Это нацеливает на необходимость проведения у данных групп детей реабилитационных мероприятий, направленных на повышение резерва адаптации. Высокий уровень содержания связанной воды в крови детей мезосоматического типа при зобе свидетельствует о наличии достаточного резерва компенсаторных механизмов на изменения в организме, по сравнению с другими соматическими типами. Изучение количественных показателей содержания фракций воды в крови может использоваться в качестве одного из наиболее чувствительных критериев определения адаптивных возможностей организма для раннего формирования групп риска [14].

Кроме изучения процессов гидратации в крови, мы изучали содержание фракций воды в других биологических жидкостях, например, стекловидном теле (Е.В. Крюкова) и в слюне (Е.В. Петрова). Так, Е.В. Крюкова установила, что содержание фракций воды в стекловидном теле глаз является стабильным показателем при нормальном состоянии организма и отражает изменения в этой ткани при патологии. Снижение содержания общей и связанной фракций воды в стекловидном

теле глаз при терминальной стадии глаукомы свидетельствует о необратимых изменениях, происходящих в глазу [3]. Многие клинические и теоретические кафедры проводили и проводят исследование с использованием дилатометрического метода, разработанного в нашей лаборатории. В связи с этим, во многих диссертациях, выполненных в СГМУ, включены разделы по изучению структуры воды в тканях, крови и других биологических жидкостях (табл. 3).

Таблица 3. Список авторов диссертаций, содержащих разделы по изучению структуры воды

Специальность	Авторы диссертаций
Неврология и психиатрия	кандидатская – Маслова Н.Н. докторская – Маслова Н.Н. кандидатская – Прохоренкова Н.А. кандидатская – Кожеко С.Н. кандидатская – Якунин К.А. кандидатская – Фаращук Е.Н.
Терапия	докторская – Никитин Г.А. докторская – Литвинов Н.В. кандидатская – Руссиянов В.В. кандидатская – Титова Н.Е.
Педиатрия	докторская – Бекезин В.В. докторская – Тихонова Н.К. кандидатская – Старовойтова Н.В.
Стоматология	докторская – Забелин А.С. кандидатская – Петрова Е.В.
Офтальмология	кандидатская – Крюкова Е.В.
Фармакология	докторская – Новиков В.Е. кандидатская – Ковалева Л.А. кандидатская – Кулагин К.Н. кандидатская – Цыганкова Г.М.

Результаты большинства клинических исследований обобщены в коллективных монографиях «Структура воды в крови: клинические аспекты», «Структурное состояние воды в крови у больных с заболеваниями нервной системы» [4, 8, 19]. Эти книги являются результатом развития представлений и идей, сформулированных нами в ходе экспериментальных исследований и перенесения их на клиническую базу.

Заключение

Возмущение внутренней среды организма, возникающее во время заболеваний и сопровождающееся определенным уровнем напряжения адаптационных механизмов, вызывают изменение структуры воды в крови как в интегрирующей среде. Установлено, что соотношение уровня связанной и свободной воды в крови человека является неспецифическим показателем состояния внутренней среды организма, практически неизменяющимся в зависимости от пола в пределах зрелого возраста, что позволяет отнести его к ряду базисных параметров здоровья. Несмотря на то, что работа проводилась различными исследователями в рамках различных клинических нозологий, полученные результаты нигде не выпадают из общей концепции: зависимость состояния больного, тяжести и стадии заболевания от структуры воды в крови. Этот критерий молекулярного уровня позволяет также судить об эффективности проводимого лечения и степени реабилитации больных. Причем, практически везде прослеживается корреляция между показателями структуры воды и результатами общеклинических, биохимических и функциональных исследований. Это еще раз подтверждает высказанный нами тезис, что структурные образования воды являются матрицей для развития фундаментальных процессов в организме человека.

Литература (references)

1. Аксенов С.И. Вода и ее роль в регуляции биологических процессов. – М.: Наука, 1990. – 115 с. [Aksenov S.I. *Voda I ee rol' v reguljácii biologicheskikh processov*. Water and its role in the regulation of biological processes. – Moscow: Science, 1990. – 115 p. (in Russian)]

2. Кёниг С. Динамика взаимодействия в системе вода-белок. Результаты, полученные из измерений дисперсии ЯМР // Вода в полимерах / Под ред. С. Роулэнд. – М.: Мир, 1984. – С. 159-182 [Kjonig S. *Voda v polimerah / Pod red. S. Roulend. Water in polymers / under ed. S. Rowland. – Moscow: World, 1984. – P. 159-182 (in Russian)*]
3. Крюкова Е.В. Состояние процессов гидратации в крови и стекловидном теле у больных глаукомой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск: СГМА, 2000. – 22 с. [Krjukova E.V. *Sostojanie processov gidratacii v krovi i steklovidnom tele u bol'nyh glaukomoj (kand. dis.)*. The condition of hydration processes in the blood and vitreous body in patients with glaucoma (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk: SSMA, 2000. – 22 p. (in Russian)]
4. Кулагин К.Н. Фармакодинамика производных 3-оксипиридина при черепно-мозговой травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2005. – 22 с. [Kulagin K.N. *Farmakodinamika proizvodnyh 3-oksipiridina pri cherepno-mozgovoј travme (kand. dis.)*. Derivatives of 3-oxypiridin pharmacodynamics at traumatic brain injury (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2005. – 22 p. (in Russian)]
5. Литвинов А.В. Патогенетические и функциональные аспекты поражения печени при острых и хронических лейкозах и профилактика гепатотоксичности в ходе цитостатической терапии: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Смоленск, 2000. – 45 с. [Litvinov A.V. *Patogeneticheskie I funkcional'nye aspekty porazhenija pecheni pri ostryh I hronicheskikh lejkozah I profilaktika gepatotoksichnosti v hode citostaticheskoј terapii (doctoral dis.)*. Pathogenetic and functional aspects of liver damage at acute and chronic leukemia and prevention of hepatotoxicity during cytostatic therapy (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Smolensk, 2000. – 45 p. (in Russian)]
6. Маслова Н.Н. Патогенез и лечение симптоматической посттравматической эпилепсии: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Москва, 2003. – 46 с. [Maslova N.N. *Patogenez I lechenie simptomsicheskој posttravmaticheskој jepilepsii (doctoral dis.)*. Pathogenesis and treatment of symptomatic post-traumatic epilepsy (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 2003. – 46 p. (in Russian)]
7. Маслова Н.Н. Посткоммоционный отек головного мозга (по содержанию свободной, связанной и общей воды в крови и ликворе): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 1992. – 22 с. [Maslova N.N. *Postkommocionnyj otek golovnogo mozga (po sodержaniju svobodnoj, svjazannoј I obshheј vody v krovi I likvore) (kand. dis.)*. Postcommotion swelling of the brain (in content of free, associated and common water in the blood and liquor) (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Perm, 1992. – 22p. (in Russian)]
8. Маслова Н.Н., Фарашук Н.Ф. Структурное состояние воды в крови у больных с заболеваниями нервной системы. – Смоленск: СГМА, 2011. – 116 с. [Maslova N.N., Farashuk N.F. *Strukturnoe sostojanie vody v krovi u bol'nyh s zabolevanijami nervnoј sistemy*. Structural condition of water in the blood in patients with diseases of the nervous system. – Smolensk: SSMA, 2011. – 116 p. (in Russian)]
9. Меерсон Ф.З. Концепция долговременной адаптации. – М.: Дело, 1993. – 140 с. [Meerson F.Z. *Koncepcija dolgovernennoј adaptacii*. The concept of long-term adaptation. – Moscow: Work, 1993. – 140 p. (in Russian)]
10. Мревлишвили Г.М., Привалов П.Л. Исследование гидратации макромолекул калориметрическим методом // Состояние и роль воды в биологических объектах. – М.: Наука, 1967. – С. 87-92 [Mrevlishvili G.M., Privalov P.L. *Sostojanie i rol' vody v biologicheskikh ob#ektah*. Condition and role of water in biological objects. – Moscow: Science, 1967. – P. 87-92. (in Russian)]
11. Никитин Г.А. Микроциркуляция и обменно-трофические процессы в слизистой оболочке желудка больных язвенной болезнью: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Смоленск, 2002. – 44 с. [Nikitin G.A. *Mikrocirkuljacija i obmenno-troficheskieprocessy v slizistој obolochke zheludka bol'nyh jazvennoј bolezni'ju (doctoral dis.)*. Microcirculation and exchange-trophic processes in the mucous of the stomach at patients with ulcers (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Smolensk, 2002. – 44 p. (in Russian)]
12. Привалов П.Л. Вода и ее роль в биологических системах // Биофизика. – 1968. – Т.13, №1 – С. 163-177. Privalov P.L. *Biofizika*. Water and its role in biological systems / Biophysics. – 1968. – V.13, N.1. – P. 163-177 (in Russian)]
13. Прохоренкова Н.А. Оценка адаптационных возможностей больных с опухолями головного мозга по состоянию процессов гидратации в крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 23 с. [Prohorenkova N.A. *Ocenka adaptacionnyh vozmozhnostej bol'nyh s opuholjami golovnogo mozga po sostojaniju processov gidratacii v krovi (kand. dis.)*. Estimation of the adaptive abilities of patients with brain tumors by the state of hydration processes in the blood goiter (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2005. – 23 p. (in Russian)]
14. Старовойтова Н.В. Соматотип и клинко-функциональная адаптация детей дошкольного возраста с зобом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2001. – 19 с. [Starovojtova N.V. *Somatotip i kliniko-funkcional'naja adaptacija detej doshkol'nogo vozrasta s zobom (kand. dis.)*. Somatic type and clinical-functional adaptation of preschool children with goiter (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2001. – 19 p. (in Russian)]

15. Суздаев И.П. Гамма-резонансная спектроскопия белков и модельных соединений. – М., 1988. – 262 с. [Suzdalev I.P. *Gamma-rezonansnaja spektroskopija belkov i model'nyh soedinenij*. Gamma-resonance spectroscopy of proteins and model compounds. – Moscow, 1988. – 262 p. (in Russian)]
16. Тихонова Н.К. Комплексная оценка показателей адаптации и факторов риска в прогнозировании и лечении дефицитных анемий у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Смоленск, 2005. – 38 с. [Tihonova N.K. *Kompleksnaja ocenka pokazatelej adaptacii i faktorov riska v prognozirovanii i lechenii deficitnyh anemij u detej rannego vozrasta (doctoral dis.)*. Complex estimation of adaptation and risk factors in the prediction and treatment of short-term anemia at young children. goiter (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Smolensk, 2005. – 38 p. (in Russian)]
17. Фаращук Е.Н. Оценка адаптивных возможностей больных в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы с учетом состояния процессов гидратации в крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2000. – 20 с. [Farashhuk E.N. *Ocenka adaptivnyh vozmozhnostej bol'nyh v otdalennom periode cherepno-mozgovoј travmy s uchetom sostojanija processov gidratacii v krvi (kand. dis.)*. Estimation of patients adaptive abilities in the distant period of traumatic brain injury subject to the condition of hydration processes in the blood goiter (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2000. – 20 p. (in Russian)]
18. Фаращук Н.Ф. Состояние процессов гидратации в жидких средах организма при воздействии внешних факторов и некоторых заболеваниях: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Москва, 1994. – 33 с. [Farashhuk N.F. *Sostojanie processov gidratacii v zhidkih sredah organizma pri vozdejstvii vnesnih faktorov I nekotoryh zabolevanijah (doctoral dis.)*. The condition of hydration processes in the liquid medium of the body under the influence of external factors and some diseases goiter (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 1994. – 33 p. (in Russian)]
19. Фаращук Н.Ф., Никитин Г.А., Козлова Л.В. и др. Структура воды в крови: клинические аспекты / Под ред. проф. Н.Ф. Фаращука. – Смоленск: СГМА, 2007. – 300 с. [Farashhuk N.F., Nikitin G.A., Kozlova L.V. etc. *Struktura vody v krvi: klinicheskie aspekty / Pod. red. prof. N.F. Farashhuka*. Structure of water in blood: clinical aspects / under. red. of prof. N.F. Farashhuk. – Smolensk: SSMA, 2007. – 300 p. (in Russian)]
20. Фаращук Н.Ф., Рахманин Ю.А. Вода – структурная основа адаптации. – Москва-Смоленск, 2004. – 180 с. [Farashhuk N.F., Rahmanin Ju.A. *Voda – strukturnaja osnova adaptacii*. Water is the structural basis of adaptation. – Moscow-Smolensk, 2004. – 180 p. (in Russian)]
21. Хургин Ю.И. Гидратация глобулярных белков // Журнал Всесоюзного Химического общества им. Д.И. Менделеева. – 1976. – Т.21, №6. – С. 684-690 [Hurgin Ju.I. *Zhurnal Vsesojuznogo Himicheskogo obshhestva im. D.I. Mendeleeva*. D.I. Mendeleev Journal of the All-Union Chemical Society. – 1976. – V.21, N6. – P. 684-690. (in Russian)]
22. Цыганкова Г.М. Влияние мексидола на развитие токсического гепатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2003. – 21 с. [Cygankova G.M. *Vlijanie meksidola na razvitie toksicheskogo gepatita (kand. dis.)*. Effect of mexidol on the development of toxic hepatitis goiter (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2003. – 21 p. (in Russian)]
23. Эльпинер И.Е., Цейтлин П.И., Садыхова С.Х. О скорости распространения ультразвуковых волн в водных растворах нуклеиновых кислот // Биофизика. – 1970. – Т.15, Вып.3. – С. 396. [Jel'piner I.E., Cejtlin P.I., Sadyhova S.H. *Biofizika*. Biophysics. – 1970. – V.15, Iss.3. – P. 396. (in Russian)]
24. Якунин К.А. Головная боль в отдаленном периоде легкой закрытой черепно-мозговой травмы (клинико-психологическая характеристика, патогенез и лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 22 с. [Jakunin K.A. *Golovnaja bol' v otdalennom periode legkoј zakrytoј cherepno-mozgovoј travmy (kliniko-psihologicheskaja harakteristika, patogenez I lechenie) (kand. dis.)*. Headache in the distant period of mild closed traumatic brain injury (clinical-psychological characteristic, pathogenesis and treatment) goiter (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 1997. – 22 p. (in Russian)]
25. Allan B., Norman R. The characterization of liquids in contact with high surface area materials // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1973. – P. 262-267.
26. Bernal J.D. The structure of water and its biological implications // // Symposia of the Society for Experimental Biology. – 1965. – V.19 P. 17-31.
27. Drost-Hansen W. Phase Transitions in biological systems: manifestations of cooperative processes in vicinal water // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1973. – P. 100-108.

Информация об авторе

Фаращук Николай Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и медицинской химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: omh@smolgm.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.12-008.331.1

14.01.08 Педиатрия

ДОНОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ФАКТОРЫ РИСКА, ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА**© Бекезин В.В.¹, Козлова Л.В.³, Борсуков А.В.¹, Дружинина Т.В.¹, Пересецкая О.В.¹, Олейникова В.М.², Факих И.М.⁴, Козлова Е.Ю.², Короткая Н.Н.², Полякова О.М.³**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Детская клиническая больница г. Смоленска, 214000, Россия, Смоленск, ул. Октябрьской революции, 16³Смоленская областная детская клиническая больница, 214019, Россия, Смоленск, проезд Маршала Конева, 30В⁴Коломенская ЦРБ Московской области, 140402, Россия, Коломна, ул. Октябрьской революции, 318*Резюме*

Цель. Обобщить литературные данные и результаты собственных лонгитудинальных исследований в области изучения факторов риска, ранней диагностики и первичной профилактики первичной артериальной гипертензии у детей подросткового возраста.

Методика. В рамках лонгитудинального исследования детей школьного возраста (10-17 лет) осуществлен многоэтапный сопряженный статистический анализ результатов комплексного обследования (клинико-антропометрические, лабораторные и инструментальные исследования) и уровня артериального давления (амбулаторное, холтеровское мониторирование).

Результаты. В статье изучены относительно новые ранние критерии риска развития артериальной гипертензии: артериальная гипертензия «белого халата», «скрытое» ожирение, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция; а также состояния, ассоциированные с ожирением (жировая гепатоз, нефропатия). По результатам комплексного обследования детей подросткового возраста предложено выделять три группы кардиоваскулярного риска – низкий, средний, высокий. Рекомендованы дифференцированные алгоритмы первичной профилактики АГ у детей подросткового возраста с учетом риска.

Заключение. В период реализации федерального проекта «Развитие детского здравоохранения» (2019-2024 гг.) первичная профилактика кардиоваскулярных рисков (артериальной гипертензии) должна стать важным направлением в работе педиатрической службы.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, донозологическая диагностика, факторы риска, профилактика

PRINCIPAL DIAGNOSTICS OF PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: RISK FACTORS, PRIMARY PREVENTION**Bekesin V.V.¹, Kozlova L.V.³, Borsukov A.V.¹, Druzhinina T.V.¹, Peresetskaya O.V.¹, Oleinikova V.M.², Fakikh I.M.⁴, Kozlova E.U.², Korotkaya N.N.², Polyakova O.M.³**¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Children's Clinical Hospital of Smolensk, 16, October Revolution St., 214000, Smolensk, Russia³Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, 30V, Marshal Konev Drive, 214019, Smolensk, Russia⁴Kolomenskaya Central District Hospital, 318, October Revolution St., 140402, Kolomna, Moscow Region, Russia*Abstract*

Objective. To summarize the literature data and the results of our own longitudinal studies in the field of studying risk factors, early diagnosis and primary prevention of primary arterial hypertension in adolescent children.

Methods. As part of a longitudinal study of school-aged children (10-17 years old), a multi-stage coupled statistical analysis of the results of a comprehensive examination (clinical and anthropometric, laboratory and instrumental studies) and outpatient blood pressure was performed.

Results. The article studies the relatively new early risk criteria for the development of arterial hypertension: arterial hypertension of the “white coat”, “latent” obesity, oxidative stress and endothelial dysfunction; as well as conditions associated with obesity (fatty hepatosis, nephropathy). According to the results of a comprehensive examination of adolescent children, it is proposed to distinguish three groups of cardiovascular risk-low, medium, high. Differentiated algorithms of primary prevention of hypertension in adolescent children are recommended taking risk into account.

Conclusions. Primary prevention of cardiovascular risks (arterial hypertension) should be an important direction in the work of the pediatric service during the implementation of the federal project "Development of Children's Health Care" (2019-2024).

Keywords: primary arterial hypertension, prenatal diagnosis, risk factors, prevention

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти в индустриально развитых странах, в России и многих развивающихся странах. В последние годы получены убедительные доказательства того, что атеросклеротический процесс, приводящий к ССЗ, начинается в детском и подростковом возрасте и развивается на протяжении жизни под влиянием генетических и модифицируемых факторов риска [1, 5, 13, 17, 20-26]. Проведенные длительные проспективные исследования показывают, что основные факторы риска нередко возникают в детстве и носят относительно стабильный характер, поскольку их наличие подтверждается при повторных исследованиях, проведенных уже во взрослом состоянии.

Ранняя профилактика, когда еще нет факторов риска или только идет их формирование и проявления носят нестойкий, непостоянный характер, когда еще не сложился стереотип поведения, часто далекий от здорового образа жизни, представляется наиболее перспективной, а возможность в детском и юношеском возрасте ограничиться немедикаментозными методами воздействия является привлекательной. В Федеральном законе РФ от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» подчеркивается необходимость и приоритетность профилактической работы и формирование здорового образа жизни.

На современном этапе появились национальные клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в 2008 г. были опубликованы Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Аналогичные «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике» у взрослых выпущены в 2011 г. Всероссийским обществом кардиологов, а в 2012 г. для детей и подростков – Ассоциацией детских кардиологов России [17].

Таким образом, ведущая роль в снижении кардиоваскулярной патологии у взрослых должна принадлежать первичной профилактике кардиоваскулярных рисков, проводимой уже в детском и подростковом возрасте.

Цель исследования: обобщить литературные данные и результаты собственных лонгитудинальных исследований в области изучения факторов риска, ранней диагностики и первичной профилактики первичной артериальной гипертензии у детей подросткового возраста.

Методика

В рамках лонгитудинального исследования детей школьного возраста (10-17 лет), проводимого на базе стационара №1 и Центра здоровья детей ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска, осуществлен многоэтапный сопряженный статистический анализ результатов комплексного обследования (клинико-антропометрические, лабораторные и инструментальные исследования) и уровня артериального давления (амбулаторное, холтеровское мониторирование).

У всех обследованных детей подросткового возраста определяли антропометрические показатели (индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), окружность талии (ОТ, см)). Лабораторное обследование включало общий анализ крови, биохимический анализ крови на аппарате Hitachi 912 с определением параметров липидного (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП) и углеводного (глюкоза) обменов, АЛТ, АСТ, фибриногена и СРБ (hsCRP ELISA); в моче определяли альбумин (белок). Пероральный глюкозотолерантный тест проводился на биохимическом экспресс-анализаторе Innova Star (Германия). Для расчета индекса

инсулинорезистентности (НОМА-R = (ИРИ баз.×глюкоза нат.)/22,4) дополнительно определяли базальный уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ, мкЕд/мл). Тест Спилберга-Ханина использовали для оценки реактивной и личностной тревожности у подростков.

Биоимпедансометрию (БИМ) проводили на аппарате Медасс (Россия) в утренние часы по стандартной методике в положении ребенка лежа на спине на кушетке с использованием одноразовых биоадгезивных кардиографических электродов. При этом оценивали индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), жировую массу тела (кг), процент жировой массы тела (% ЖМТ). В соответствии с классификацией по % ЖМТ (с учетом возраста и пола) ребенка относили в одну из категорий состава тела: истощение, норма, избыточный вес, ожирение. У детей подросткового возраста с нормальными значениями индекса массы тела, но с избыточной массой тела или ожирением по %ЖМТ диагностировали «скрытое» ожирение [14].

Амбулаторное измерение АД (систолическое (САД) и диастолическое (ДАД)) проводили в соответствии с клиническими рекомендациями [1]: определение по специальным таблицам перцентиля роста, соответствующего полу и возрасту пациента; вычисление средних значений САД и ДАД на основании трех измерений АД, проведенных с интервалом 2-3 мин.; сопоставление средних значений САД и ДАД ребенка, полученных по результатам трехкратного измерения АД, с 90-м, 95-м и 99-м перцентилями АД, соответствующими полу, возрасту и перцентилю роста. Артериальную гипертензию (АГ) определяли, если средний уровень систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД), рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения артериального давления (АД) в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Высокое нормальное артериальное давление (ВНАД) определяли, если артериальное давление (САД и/или ДАД) находилось в пределах от 90-го перцентиля до 95 перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста или было больше/ равно 120 мм рт. ст., но менее 95 перцентиля.

Суточный мониторинг артериального давления (СМАД) проводили с помощью аппарата BPLab (Россия) с определением основных показателей (средние значения САД и ДАД (мм. рт. ст.), индекс времени САД и ДАД (%), суточный индекс САД и ДАД (%)) [1].

Для исследования состояния сердечно-сосудистой системы использовали современные методы диагностики: ультразвуковой аппарат Vivid E9 фирмы Hewlett Packard (США) и бесконтактный лазерный доплер Research LDI компании Aimago (Швейцария). Для изучения структур сосудов (общая сонная артерия) применялись секторальные датчики МL с частотой 6-15 мГц. Исследование проводили в покое в режиме реального времени и в М-модальном режиме. Одновременно проводилась импульсно-волновая доплерография. Для изучения состояния микроциркуляторного русла использовали бесконтактный лазерный доплер, принцип действия которого основан на применении инфракрасного излучения (808 нм), проникающего в кожу человека до 2 мм, на площади до 7×7 см. Исследование проводилось в стандартизированных условиях: в изолированном помещении, после 10-минутной адаптации при температуре 20°C. С помощью бесконтактного датчика, направленного на область thenar оценивались следующие показатели микроциркуляции: перфузия (P, отн. ед.), SD перфузии (SD P, отн. ед.), максимальная скорость изменения перфузии (mVAP, отн. ед.). О состоянии эндотелиальной функции сосудов судили по данным лазерной доплерографии перфузии кожи на фоне пробы с реактивной гиперемией (манжеточная проба). Признаком эндотелиальной дисфункции (ЭД) считали увеличение менее чем на 10% перфузии (P, отн. ед.) на фоне пробы с реактивной гиперемией (AP, %), свидетельствующее о недостаточной вазодилатации. При этом выделялись 2 типа патологической ответной реакции: недостаточная степень вазодилатации ($\pm 10\%$ AP) и вазоконстрикция (% AP от (-10%) и менее) [2].

Оценку показателей свободно-радикального окисления (СРО) в сыворотке крови проводили методом хемилюминесценции на отечественном биохемилюминометре БЛМ 3606 М-01 (г. Красноярск, СКТБ «Наука»). Для инициации перекисного окисления липидов в исследуемый материал (0,1 мл сыворотки крови и 0,2 мл фосфатного буфера, (рН 7,4)), помещенный в темную камеру люминометра, вводили на 1 цикле 0,05 мл двухвалентного железа и на 7 цикле исследования 0,1 мл 3% раствора H₂O₂ с регистрацией индуцированной хемилюминесценции (ИХЛ) в течение 20 циклов. Измерения проводились при температуре термостата 37°C с учетом фоновой хемилюминесценции. Определяли величину общей светосуммы (S общ. (усл. ед.)), измеренную в течение всех 20 циклов и первый пик индуцированной хемилюминесценции (Н (усл. ед.)) на протяжении первых 7 циклов с помощью специального пакета программ. Показатель Н (усл. ед.) прямо коррелирует с интенсивностью процессов свободнорадикального окисления (СРО), а площадь светосуммы (S общ.) в большей степени свидетельствует о состоянии антиоксидантной

активности (АОА) сыворотки крови (чем выше показатель S общ., тем ниже АОА). Дополнительно у обследованных детей рассчитывали интегральный показатель хемилюминесцентный оксидативный коэффициент (ХОК): $(S \text{ общ.} \times H)/10^6$ (усл. ед.), свидетельствующий о состоянии оксидативного статуса ребенка в целом [6].

Ультразвуковое исследование почек проводили с использованием диагностического ультразвукового аппарата АНГИОДИН-Соно /П – Ультра (НПФ «БИОСС», Россия) электронным конвексным датчиком 3-6 МГц. На 1-м этапе в серошкальном режиме оценивали расположение, контуры, размеры почек. На 2-м этапе в режиме энергетического доплеровского картирования проводили качественную оценку интенсивности внутривисочечного кровотока. Выполняли многоплоскостное сканирование с одновременным выведением в зону оценки не менее 4-х сегментарных артерий. Одновременное выведение артерий подразумевает многоплоскостное сканирование для получения визуализации сосудистого русла в течение одного ультразвукового исследования. Фиксация одновременно всех артерий невозможна в одной плоскости, поэтому оценка артерий происходит в режиме реального времени с получением серии изображений в течение 1-5 мин. исследования. Выявленные нарушения внутривисочечного кровотока оценивали по пятибалльной шкале от 0 до 4, где: норма – тип 0, усиление – тип 1, снижение минимальное – тип 2, снижение среднее – тип 3, снижение максимальное – тип 4 [8].

Эластографию печени проводили из 7-10 зон в положении ребенка с максимально отведенной за голову правой рукой на аппарате Fibroscan (компания Echosens, Франция). В основе метода используются корреляции эластичности ткани печени со степенью выраженности фибротических изменений печеночной паренхимы. Определяемые показатели эластичности печени выражаются в килопаскалях (кПа), полученные величины тесно коррелируют с результатами гистологического исследования по системе Metavir. Для оценки степени фиброза использовали шкалу METAVIR с определением стадий фиброза: $F_0 < 5,8$ кПа – отсутствие фиброза печени, F_1 -5,8-6,9 кПа – начальная стадия фиброза печени, $F_2 > 6,9$ кПа-умеренные проявления фиброза печени [9].

Для статистической обработки материала использовались программы STATISTICA 6.0, Microsoft Excel 2003. Проводилась проверка данных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро. Сравнение числовых показателей между группами выполнено с помощью t-статистики, сравнение долевых показателей между группами проводилось с использованием критерия углового преобразования (Фишера) или критерия χ^2 (хи-квадрат). Корреляционный анализ определяли с помощью Пирсоновского корреляционного коэффициента, проводили расчет относительных рисков с 95% доверительным интервалом (ДИ). Достоверными считались результаты при уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Комплексные лонгитудинальные изучения факторов риска, позволили наряду с уже хорошо известными (по данным литературы) предложить относительно новые: артериальную гипертензию «белого халата», «скрытое» ожирение, окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию; а также состояния, ассоциированные с ожирением (жировой гепатоз, нефропатия).

В табл. 1 представлены ведущие факторы риска первичной артериальной гипертензии у детей подросткового возраста, распределенные по нескольким группам: наследственно-анамнестические, клиничко-антропометрические (включая компонентный состав тела), гормонально-метаболические, а также ассоциированные с ожирением состояния (структурно-функциональные нарушения печени и почек).

На сегодняшний день не вызывает сомнения роль избыточной массы тела и ожирения (в первую очередь абдоминального типа) в патогенезе развития первичной артериальной гипертензии. Проведенные исследования (Козлова Л.В., Бекезин В.В., 2008) показали, что АГ (лабильная) по результатам суточного мониторинга АД регистрируется у 3,0% детей подросткового возраста с неосложненным простым ожирением (без подтвержденной инсулинорезистентности (НОМА-R < 2)) и у 24,6% детей подросткового возраста с осложненным ожирением (подтвержденная инсулинорезистентность (НОМА-R > 4) и другие маркеры метаболического синдрома) [3].

Следует отметить, что по результатам собственных исследований АГ «белого халата» в общей структуре артериальной гипертензии диагностируется у 75% детей подросткового возраста с простым ожирением без инсулинорезистентности и у 29,7% детей подросткового возраста с метаболическим синдромом. Из табл. 2 видно, что встречаемость АГ «белого халата» у детей подросткового возраста с неосложненным ожирением в 3,0 раза чаще, чем встречаемость у них

«истинной» АГ (соотношение 3:1), а у детей с метаболическим синдромом соотношение частоты встречаемости АГ «белого халата» и «истинной» АГ составляет – 1:2,4 [3].

Таблица 1. Факторы риска первичной артериальной гипертензии (АГ)

Факторы риска первичной АГ	
I. Наследственно-анамнестические:	
- отягощенная наследственность по АГ, ССЗ, ожирению, метаболическому синдрому	
- факторы риска образа жизни (ребенка, семьи)	
- курение (подростки)	
II. Клинико-антропометрические:	
- ИМТ (индекс массы тела) ≥ 85 -го перцентиля (избыточная масса тела, ожирение)/	
- ИМТ $\geq +1$ SDS (избыточная масса тела, ожирение)	
- ОТ ≥ 90 -го перцентиля (абдоминальный тип)	
- Синдром вегетативной дисфункции по симпатикотоническому типу	
- АД высокое нормальное (≥ 90 -го перцентеля, но < 95 -го перцентиля)	
- АГ «белого халата» (СМАД: ИВ (индекс времени САД и/или ДАД) – 10-25 %)	
- «скрытое» ожирение по данным биоимпедансометрии (при нормальном значении ИМТ (кг/м ²) % ЖМТ (%) по данным БИМ свидетельствует об избыточной массе тела или ожирении)	
- высокие уровни реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности (тест Спилберга-Ханина)	
III. Гормонально-метаболические:	
- инсулинорезистентность (НОМА-R ≥ 4)	
- атерогенная дислипидемия (коэффициент атерогенности (КА) $> 2,5$)	
- нарушение оксидативного статуса/ окислительный стресс (ХОК > 1353 усл. ед. по данным индуцированной хемилюминесценции)	
- эндотелиальная дисфункция (нарушение сосудодвигательной функции эндотелия (функциональные тесты с использованием лазерной доплерографии), микроальбуминурия, гиперфибриногенемия, увеличение СРБ)	
IV. Состояния, ассоциированные с ожирением и метаболическим синдромом:	
- жировой гепатоз (повышение плотности паренхимы печени по данным эластографии)	
- нефропатия (начальные структурно-функциональные изменения почек по данным эластографии и цветного доплеровского картирования, МАУ)	

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, САД систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, % ЖМТ – процент жировой массы тела, БИМ – биоимпедансометрия, ХОК – хемилюминесцентный оксидативный коэффициент, СРБ – С-реактивный белок, МАУ – микроальбуминурия

Таблица 2. Встречаемость различных форм АГ (по результатам СМАД) у детей на фоне ожирения в зависимости от уровня инсулинорезистентности

Формы АГ	Дети с ожирением (n=12)	Дети с МС (n=64)	Дети с ожирением и МС (n=76)
Лабильная АГ	3 (25 %)	24 (37,5 %)	27 (35,6 %)
Стабильная АГ	0 (0 %)	21 (32,8 %)*	21 (27,6%)
АГ «белого халата»	9 (75 %)	19 (29,7 %)*	28 (36,8 %)

Примечание. * – достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами; АГ – артериальная гипертензия, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, МС – метаболический синдром

По литературным данным распространенность гипертензии «белого халата» среди детей и подростков варьирует от 1 до 44% [10, 11, 27]. Обнаружено, что у детей и подростков гипертензия «белого халата» сопряжена с более высокой, чем у лиц с нормальным уровнем АД, массой левого желудочка (МЛЖ). У детей, имеющих артериальное давление (АД) выше среднего уровня, с возрастом сохраняется тенденция к его повышению. В дальнейшем оно остается повышенным у 33-42%, а у 17-26% детей артериальная гипертензия прогрессирует, т.е. у каждого третьего ребенка, имеющего подъемы артериального давления, в последующем возможно формирование гипертонической болезни [18, 20].

Как было отмечено, что АГ «белого халата» у 31,8% детей подросткового возраста с ожирением характеризуется особенностями суточного профиля АД по результатам холтеровского мониторирования: недостаточное ночное снижение и высокие значения параметров времени и скорости утреннего подъема систолического АД. У детей подросткового возраста с АГ «белого халата» на фоне ожирения регистрируются высокая личностная тревожность (12,1%), склонность

к оксидативному стрессу (27,3%) и нарушения функции эндотелия на микроциркуляторном уровне (Бекезин В.В., Факих И.М., 2013).

До настоящего времени для определения избыточной массы тела и ожирения используется в соответствии с рекомендациями ВОЗ индекс массы тела. При этом в ряде случаев нормальные показатели ИМТ (с учетом возраста и пола ребенка) не всегда свидетельствуют об отсутствии избытка жировой массы тела. Жировая ткань, как известно, является эндокринным и ауто (пара) кринным органом, продуцирующим ряд факторов, называемых адипоцитокинами и обладающих активностью в отношении различных систем организма [16]. Существует два типа адипоцитокинов: специфичные для жировой ткани биологически активные вещества, которые являются истинными адипоцитокинами, и другие, которые в избытке секретируются жировой тканью, но не являются специфическими для нее. Представителем специфичных для жировой ткани адипоцитокинов является лептин. Лептин стимулирует активность симпатического отдела нервной системы и способствует повышению артериального давления, т.е. абсолютная и относительная гиперлептинемия является одним из факторов риска развития артериальной гипертензии. К неспецифическим адипоцитокинам относят ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I, II и резистин, которые через различные механизмы также способствуют повышению артериального давления [3, 16].

Результаты собственного исследования [4] показали, что нормальные значения индекса массы тела, т.е. значения, находящиеся в пределах от $-1SD$ до $+1SD$ от медианного значения (Me) табличных нормативов [16], регистрировались у 1356 детей школьного возраста из 2676 обследованных на базе Центра здоровья ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска. При этом «скрытое» ожирение было диагностировано у 475 (35,02%) из 1356 школьников с нормальными значениями индекса массы тела (ИМТ, $кг/м^2$). Изучение распространенности «скрытого» ожирения у школьников в зависимости от возраста и пола показало следующие результаты (рис. 1). «Скрытое» ожирение регистрировалось у 29,2% детей (10-14 лет) и у 46,7% подростков (15-17 лет) с нормальными значениями индекса массы тела, т.е. частота определения «скрытого» ожирения у подростков была в 1,6 раза больше ($p < 0,05$), чем у детей. «Скрытое» ожирение диагностировалось у 30,7% мальчиков (юношей) и у 38,8% девочек (девушек) с нормальными значениями индекса массы тела, т.е. частота регистрации «скрытого» ожирения у девочек (девушек) была в 1,26 раза чаще ($p < 0,05$), чем у мальчиков (юношей).

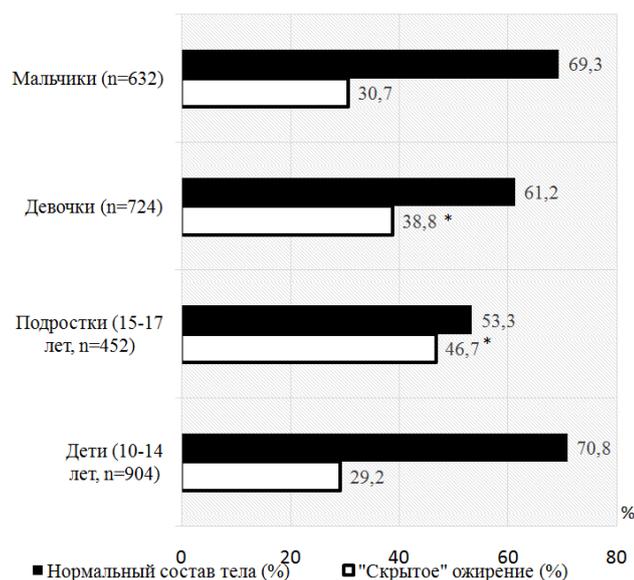


Рис. 1. Распространенность «скрытого» ожирения у детей школьного возраста с нормальными значениями индекса массы тела в зависимости от пола и возраста

О вкладе жировой массы тела (% ЖМТ) в развитие повышенного артериального давления у детей подросткового возраста со «скрытым» ожирением свидетельствуют результаты исследования. В исследование были включены 2 группы: 1-я группа – 475 школьников со «скрытым» ожирением и 2-я группа – 881 школьник с нормальными значениями ИМТ ($кг/м^2$) и % ЖМТ. Выявлено, что частота встречаемости артериальной гипертензии и высокого нормального АД у детей подросткового возраста со «скрытым» ожирением в 8,4 раза и 9,0 раз соответственно выше по сравнению со школьниками 2-й группы (табл. 3).

Высокие относительные риски развития АГ и ВНАД (табл. 4) у школьников со «скрытым» ожирением по сравнению с детьми подросткового возраста с нормальными значениями ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) и жировой массы тела свидетельствуют о роли избыточной жировой массы (ткани) за счет ее гормональной активности в генезе первичной артериальной гипертензии.

Таблица 3. Сравнительная частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) и высокого нормального артериального давления (ВНАД) у обследованных детей подросткового возраста

Группы	Уровень АД по результатам амбулаторного измерения			Достоверность различий
	АГ (абс., %)	Высокое нормальное АД (абс., %)	Нормальное артериальное давление (АД) (абс., %)	
1-я группа (n=475)	56 (11,8%)	77 (16,2%)	342 (72,0%)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	56 (11,8%)	419 (88,2 %)		
	133 (28,0%)		342 (72,0%)	
2-я группа (n=881)	12 (1,4%)	16 (1,8%)	853 (96,8%)	
	12 (1,4%)	869 (98,6 %)		
	28 (3,2%)		853 (96,8%)	

Примечание. p_1 – достоверность различий между детьми 1-й и 2-й групп по частоте встречаемости АГ; p_2 – достоверность различий между детьми 1-й и 2-й групп по частоте встречаемости АГ и ВНАД (высокое нормальное артериальное давление)

Таблица 4. Относительный риск (ОР) развития артериальной гипертензии (АГ) и высокого нормального артериального давления (ВНАД) у детей со «скрытым» ожирением

Группы	Уровень АД по результатам амбулаторного измерения		ОР (ДИ)	Чувствительность (Se) и специфичность (Sp)
	АГ + ВНАД (абс., %)	Нормальное АД (абс., %)		
1-я группа (n=475)	133 (28,0%)	342 (72,0%)	8,8 (5,95-13,03)	0,826 (Se)
2-я группа (n=881)	28 (3,2%)	853 (96,8%)		0,714 (Sp)

Примечание. АД – артериальное давление, ДИ – доверительный интервал с надежностью 0,95

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у школьников со «скрытым» ожирением высокий риск развития повышенного артериального давления обусловлен избыточным содержанием жировой массы (ткани) в организме ребенка. Несомненно, избыток жировой ткани у подростков с нормальными значениями индекса массы тела – интегрального показателя, используемого в соответствии с рекомендациями ВОЗ для определения избыточной массы тела и ожирения [16], сопровождается гиперпродукцией указанных выше адипоцитокинов. В связи с этим необходимо проводить донозологическую диагностику одного из ведущих факторов риска артериальной гипертензии – «скрытого» ожирения.

Выявляемые в ходе комплексного обследования детей подросткового возраста факторы риска [3, 7, 12, 15, 19] в зависимости от их выраженности были условно распределены по 3 степеням тяжести, определяемым в баллах (табл. 5): низкий риск – 1 балл, средний риск – 2 балла, высокий риск – 3 балла. К критериям (факторам) низкого риска были отнесены: высокое нормальное АД (по результатам амбулаторного измерения); средняя или высокая реактивная тревожность (РТ) при низком уровне личностной тревожности (ЛТ); ИМТ (индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$) менее 85 перцентиля; окружность талии (ОТ, см) менее 90-го перцентиля; «скрытое» ожирение у лиц с нормальными значениями ИМТ (% ЖМТ (%)) по данным БИМ – избыточная масса; пограничные значения инсулинорезистентности ($2 < \text{НОМА-R} < 4$); пограничные значения (ближе к нижней границе) коэффициента атерогенности; компенсаторное усиление АОА на фоне усиления интенсивности СРО; отсутствие маркеров, свидетельствующих за эндотелиальную дисфункцию; отсутствие данных за структурно-функциональные изменения со стороны печени и почек по данным современных ультразвуковых исследований.

О среднем кардиоваскулярном риске свидетельствовали нижеследующие факторы риска: АГ «белого халата», средняя или высокая РТ в сочетании со средней ЛТ, избыточная масса тела по ИМТ, окружность талии более 90-го перцентиля у лиц с нормальными значениями ИМТ, «скрытое» ожирение у лиц с нормальными значениями ИМТ (% ЖМТ (%)) по данным БИМ – ожирение), умеренно высокий индекс инсулинорезистентности ($4 < \text{НОМА-R} < 8$), пограничный уровень (ближе к верхней границе) коэффициента атерогенности, усиление интенсивности СРО при отсутствии адекватной реакции АОА плазмы; непостоянные минимальные изменения, свидетельствующие за эндотелиальную дисфункцию; начальные структурно-функциональные

изменения печени и почек (повышение плотности паренхимы почек и печени (F_1), минимальное снижение внутривисцерального кровотока (тип 2)).

Таблица 5. Распределение критериев по степени тяжести кардиоваскулярного риска (КВР)

Низкий КВР (1 балл)	Средний КВР (2 балла)	Высокий КВР (3 балла)
I. Клинические		
АД высокое нормальное	АГ «белого халата»	Лабильная АГ I степени
средняя или высокая реактивная тревожность (РТ) при низком уровне личностной тревожности (ЛТ)	средняя или высокая РТ и средняя ЛТ	средняя или высокая РТ и высокая ЛТ
II. Антропометрические показатели		
ИМТ <85 перц./ ИМТ < + 1 SD	85-й перц. ≤ ИМТ ≤ 97-й перц./ + 1 SD ≤ ИМТ < + 2 SD	ИМТ > 97 перц./ ИМТ ≥ + 2 SD
ОТ < 90-го перц. при нормальном значении ИМТ	ОТ ≥ 90-го перц. при нормальном значении ИМТ	ОТ ≥ 90-го перц. при избыточной массе тела
«Скрытое» ожирение у лиц с нормальными значениями ИМТ (% ЖМТ (%)) по данным БИМ – избыточная масса)	«Скрытое» ожирение у лиц с нормальными значениями ИМТ (% ЖМТ (%)) по данным БИМ – ожирение)	Ожирение по % ЖМТ (БИМ) у лиц с избыточной массой тела по ИМТ
III. Гормонально-метаболические показатели		
- состояние инсулинорезистентности (расчет индекса инсулинорезистентности (НОМА-R))		
НОМА-R <4 (НОМА-R=(ИРИ баз.*глюкоза нат.)/22,4)	4 ≤ НОМА-R <8	НОМА-R ≥ 8
- состояние липидного обмена (расчет коэффициента атерогенности (КА))		
КА = 2,0-2,5 (КА=(ОХ-ЛПВП)/ЛПВП)	2,5 < КА < 3,5	КА > 3,5
- состояние свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной активности (АОА) (метод индуцированной хемилуминесценции (ИХЛ), расчет ХОК (усл. ед.))		
↑ СРО-↑ Н (усл.ед.) ↑ АОА-↓ S общ. (усл. ед.) ХОК < 1352,9 (усл. ед.)-	↑ СРО-↑ Н (усл.ед.) N АОА-N S общ. (усл. ед.) 1352,9 ≤ ХОК (усл. ед.) < 2093,8	↑ СРО-↑ Н (усл.ед.) ↓ АОА-↑ S общ. (усл. ед.) ХОК (усл. ед.) ≥ 2093,8
- состояние функции эндотелия (ЭЗВД, провоспалительный и протромботический статусы)		
Манжеточная проба с использованием лазерной доплерографии (ЛДГ) для оценки эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД): - нормальный тип Микроальбуминурия – нет. СРБ – нет	Манжеточная проба (ЭЗВД по данным ЛДГ): - недостаточная вазодилатация Микроальбуминурия – есть, непостоянная СРБ – ++, непостоянно	Манжеточная проба (ЭЗВД по данным ЛДГ): - вазоконстриктивный тип Микроальбуминурия – есть, постоянная СРБ – ++, постоянно
IV. Состояния, ассоциированные с ожирением и МС (структурно-функциональное состояние печени и почек)		
Эластография печени: F_0 (плотность паренхимы)	Эластография печени: F_1 (плотность паренхимы)	Эластография печени: F_2 и более (плотность паренхимы)
Эластография и энергетическое доплеровское картирование (ЭДК) почек:- плотность паренхимы <23,9 кПа - тип внутривисцерального кровотока – 0-1	Эластография и ЭДК почек: - плотность паренхимы ≥23,9 кПа - тип внутривисцерального кровотока – 2	Эластография и ЭДК почек: - плотность паренхимы ≥23,9 кПа, - тип внутривисцерального кровотока – 3-4

Примечание. Низкий КВР: сумма баллов – не более 10 (если диагностируется показатель высокого риска – средний КВР); средний КВР: сумма баллов – 11-15 (если диагностируется 3 и более показателей высокого риска – высокий КВР); высокий КВР: сумма баллов – 16 и более. ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, % ЖМТ – процент жировой массы тела, БИМ-биоимпедансометрия, ИРИ – иммунореактивный инсулин, КА – коэффициент атерогенности, ОХ – общий холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, Н – пик индуцированной хемилуминесценции, S общ. – общая светосумма, ХОК – хемилуминесцентный оксидативный коэффициент, СРБ – С-реактивный белок

При высоком сердечно-сосудистом риске регистрируются следующие критерии: лабильная АГ I степени, средняя или высокая РТ в сочетании с высокой ЛТ, ожирение по ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружность талии более 90-го перцентиля у лиц с избыточной массой тела, ожирение по % ЖМТ (БИМ) у лиц с избыточной массой тела по ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$); высокий индекс инсулинорезистентности ($\text{НОМА-R} \geq 8$), высокий уровень коэффициента атерогенности ($\text{КА} > 3,5$), окислительный стресс (усиление интенсивности СРО на фоне снижения АОА плазмы); стойкие изменения, свидетельствующие за эндотелиальную дисфункцию; структурно-функциональные изменения печени и почек (более значительное повышение плотности паренхимы почек и печени (F_2), выраженное снижение внутрисердечного кровотока (тип 3-4)).

Таблица 6. Дифференцированный подход к профилактике первичной артериальной гипертензии (АГ) у детей подросткового возраста

Профилактика АГ при низком сердечно-сосудистом риске	Профилактика АГ при среднем сердечно-сосудистом риске	Профилактика АГ при высоком сердечно-сосудистом риске
Немедикаментозная терапия (здоровый образ жизни ребенка и семьи в целом): - диета (ограничение жиров, соли; овощи, фрукты) - регулярные динамические физические нагрузки - психологическая коррекция	Проблемно-целевое обучение (1-2 раза в год): - немедикаментозная терапия + - метаболическая медикаментозная терапия (курсы монотерапии метаболическими препаратами до 6-8 нед. 1-2 раза в год)	Проблемно-целевое обучение (2 раза в год): - немедикаментозная терапия + - метаболическая медикаментозная терапия (курсы монотерапии метаболическими препаратами – до 2-3 мес. 2 раза в год; комбинированная метаболическая терапия)
Группа здоровья II. Наблюдение педиатра (контроль АД амбулаторно, СМАД 1 раз в 12 мес.). Консультация детского кардиолога, детского эндокринолога (по показаниям).	Группа здоровья II-III. Наблюдение педиатра, детского кардиолога и эндокринолога (контроль АД амбулаторно, СМАД 1 раз в 6-12 мес.). По показаниям стационарное обследование.	Группа здоровья III. Наблюдение педиатра, детского кардиолога и эндокринолога (контроль АД амбулаторно, СМАД 1 раз в 6 мес.). Стационарное обследование. По показаниям гипотензивная терапия.

Примечание. СМАД – суточное мониторирование артериального давления

С учетом выявляемых критериев риска в рамках проведения комплексного обследования детей подросткового возраста, предложено условно распределять их между тремя группами сердечно-сосудистого риска (низкий, средний и высокий) с целью разработки для каждой из них (групп) программ первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (включая первичную профилактику артериальной гипертензии) (табл. 6).

В программу первичной профилактики у детей подросткового возраста с низким сердечно-сосудистым риском предлагается в рамках немедикаментозной терапии (здоровый образ жизни ребенка и семьи в целом) включить диету (ограничение жиров, соли; + овощи, фрукты), регулярные динамические физические нагрузки, психологическую коррекцию (аутотренинговые методики, консультация психолога). Дети подросткового возраста с низким сердечно-сосудистым риском должны относиться как минимум во II группу здоровья, находиться под наблюдением педиатра (контроль АД в амбулаторных условиях, СМАД 1 раз в 12 мес.), пройти консультации у детского кардиолога и детского эндокринолога (по показаниям).

В программу профилактики АГ у детей и подростков со средним сердечно-сосудистым риском рекомендуется включать наряду с немедикаментозной терапией и курсы метаболической медикаментозной терапии (курсы монотерапии метаболическими препаратами (таурин, L-аргинин и др.) до 6-8 нед. 1-2 раза в год). Школьники со средним сердечно-сосудистым риском относятся к группе здоровья II-III и нуждаются в наблюдении педиатра, детского кардиолога, детского эндокринолога (контроль АД амбулаторно, СМАД 1 раз в 6-12 мес.); по показаниям стационарное обследование.

При высоком сердечно-сосудистом риске первичная профилактика АГ должна включать кроме немедикаментозной терапии более активную метаболическую медикаментозную терапию (курсы монотерапии метаболическими препаратами до 2-3 мес. 2 раза в год; комбинированная

метаболическая терапия) Школьники должны быть отнесены к III группе здоровья, пройти стационарное обследование и находиться под наблюдением педиатра, детского кардиолога, детского эндокринолога (контроль АД амбулаторно, СМАД 1 раз в 6 мес.). По результатам обследования подростка (по показаниям) – гипотензивная терапия.

На современном этапе организация профилактической работы среди школьников должна проводиться в форме проблемно-целевого обучения (ВОЗ, 1985) с разработкой индивидуальных программ и вовлечением в эту работу первичного звена детского здравоохранения. Несомненно, в программах профилактики сердечно-сосудистых рисков упор должен делаться на немедикаментозные рекомендации (диетотерапию, дозированные динамические физические нагрузки и методы психологической коррекции), направленные в большинстве случаев на семью в целом.

Обучаться программам первичной профилактики АГ в рамках курсов проблемно-целевого обучения должны дети подросткового возраста из групп среднего и высокого сердечно-сосудистого риска (табл. 6). Проблемно-целевое обучение у таких детей должно проводиться в группах (от 5 до 10 человек) в школах сердечно-сосудистого здоровья при Центрах здоровья детей. Наиболее эффективным для профилактики сердечно-сосудистых рисков является проведение повторных (через 6-12 мес.) курсов ПЦО. У детей подросткового возраста, особенно, с высоким сердечно-сосудистым риском для повышения эффективности программ первичной профилактики повышенного артериального давления рекомендуется наряду с немедикаментозной терапией проводить курсы метаболической терапии (таурин, дипиридамола, фосфоглив, витамин Д и др.).

Проведенные собственные сравнительные клинические исследования показали эффективность 2-х месячных курсов терапии таурином в дозе 250 мг 2 раза в сут. у детей подросткового возраста среднего и высокого сердечно-сосудистого риска (дети с АГ «белого халата», дети с лабильной АГ). Учитывая, что таурин участвует в регуляции синтеза белков дыхательной цепи в митохондриях, опосредованно уменьшает воспалительные реакции и повышает общий холестерин липопротеидов высокой плотности, его применение в исследовании способствовало нормализации отдельных функций эндотелия, в том числе сосудодвигательной, и уменьшению интенсивности процессов свободно-радикального окисления. При этом положительная эффективность препарата была выявлена, как у детей с ожирением и АГ «белого халата», так и у детей с «истинной» (лабильная или стабильная) АГ. Побочных эффектов в виде гипотензивных реакций и других проявлений вегетативной дисфункции не отмечалось. На фоне медикаментозной терапии таурином регистрировалось уменьшение ХОК – интегрального показателя, характеризующего состояние оксидативного статуса, у детей с АГ «белого халата» в 1,49 раза, а у детей с «истинной» АГ – в 2,1 раза. При этом у детей с ожирением и АГ на фоне немедикаментозной терапии достоверных изменений в динамике параметров оксидативного статуса не выявлялось. На фоне терапии таурином у детей с ожирением и АГ (АГ «белого халата», АГ «истинная») регистрировалось снижение средних значений АД по результатам суточного мониторирования (САД (мм. рт.ст.) за день: до лечения – $134,1 \pm 2,95$; после таурина – $123,8 \pm 3,29$) и уменьшение частоты таких клинических симптомов как головная боль, сердцебиение и кардиалгия. В то время как у детей с ожирением и АГ на фоне немедикаментозной терапии достоверных изменений в динамике вышеуказанных параметров не отмечалось. Результаты исследования также свидетельствовали об улучшении исходных (базальных) показателей перфузии на микроциркуляторном уровне на фоне терапии таурином у детей с ожирением и АГ. Так, в динамике у детей с АГ «белого халата» регистрировалось увеличение перфузии на 22,5% ($p < 0,05$) и на 35,4% у детей с ожирением и «истинной» АГ. Результаты функционального теста также свидетельствовали о положительных изменениях со стороны сосудов микроциркуляторного русла на фоне метаболической терапии таурином. Функциональный тест (манжеточная проба), позволяющий оценить состояние эндотелийзависимой вазодилатации, выявил плюсовой (положительный) прирост (%) изменения перфузии после нагрузочного теста у детей с ожирением и АГ. У 75% детей с АГ «белого халата» на фоне лечения таурином регистрировался нормальный вариант ЭЗВД и лишь у 25% детей отмечалась недостаточная вазодилатация. У детей с ожирением и «истинной» АГ в 3,5 раза уменьшилась частота регистрации вазоконстриктивного варианта ЭЗВД, а частота встречаемости нормального варианта ЭЗВД увеличилась в 2,38 раза [19].

Использование дипиридамола в течение 3-х мес. (0,25 мг 3 раза в сут.) в комплексной терапии у детей подросткового возраста с высоким сердечно-сосудистым риском (лабильная АГ) способствует улучшению функционального состояния эндотелия и нормализации системного АД в 56,3% случаев. Сравнительные клинические исследования показали, что на фоне терапии дипиридамолом по результатам СМАД артериальное давление нормализовалось у 56,3% ДПВ ($p < 0,05$), лабильная АГ определялась только у 43,7% ДПВ. У ДПВ группы сравнения (на фоне только немедикаментозной терапии) в динамике по данным СМАД лабильная АГ сохранялась у 88,5% ДПВ ($p > 0,05$). Нормализация суточного профиля АД у детей на фоне терапии

дипиридамолом сопровождалась достоверным ($p < 0,05$) снижением СРБ на 52,1%, фибриногена на 37,6% и ХОК в 1,35 раза. Частота выявления пациентов с МАУ на фоне лечения дипиридамолом снизилась в 3 раза. У ДПВ группы сравнения в динамике отмечалась аналогичная достоверная тенденция только по уровню ХОК. Нормализация системного АД на фоне терапии дипиридамолом, очевидно, была обусловлена снижением окислительного стресса, уменьшением провоспалительного статуса и сосудистой проницаемости, активацией фибринолиза [12].

Результаты сравнительных клинических исследований показали эффективность проблемно-целевого обучения у школьников с низким кардиоваскулярным риском («скрытое» ожирение). У детей подросткового возраста, прошедших ПЦО, через 6-12 мес. по результатам амбулаторного измерения АД и СМАД «истинная» АГ (ИВ (индекс времени) САД/ДАД день/ночь/сут – 25% и более) не регистрировалась, АГ «белого халата» (эпизоды (3 раза и более) повышения АД более 95-го перцентиля по данным амбулаторных измерений при отсутствии АГ по данным СМАД) определялась в 4,2% случаев ($p > 0,05$). В группе сравнения (школьники со «скрытым» ожирением, не проходившие ПЦО) в динамике через 6-12 мес. АГ «белого халата» и лабильная АГ регистрировались у 16,3% и 4,7% детей подросткового возраста соответственно ($p < 0,05$). Выявленная динамика суточного профиля АД у школьников, не прошедших ПЦО, определялась на фоне изменения параметров биоимпедансометрии в виде увеличения среднего значения % ЖМТ в 1,4 раза ($p < 0,05$). При этом достоверных различий в динамике ИМТ не регистрировалось. Школьники со «скрытым» ожирением должны проходить ПЦО по программе школы кардиоваскулярного здоровья. Прохождение школьниками со «скрытым» ожирением ПЦО способствует достоверному снижению риска развития у них АГ, что свидетельствует об эффективности первичной профилактики в форме проблемно-целевого обучения.

Таким образом, профилактическое направление в медицине в целом и педиатрии в частности требует своего дальнейшего развития (особенно в первичном звене здравоохранения). В рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» (2019-2024 гг.) Правительство Российской Федерации (Министерство здравоохранения РФ) большое внимание уделило профилактической работе среди населения как взрослого (Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»), так и детского (Федеральный проект «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям»). Особенно актуальным является проведение первичной профилактики АГ и сердечно-сосудистых заболеваний уже в детском и подростковом возрасте, как на популяционном, так и медицинском уровнях. Знание факторов риска развития АГ и раннее их выявление позволяет выделять группы высокого кардиоваскулярного риска среди детей подросткового возраста, которые требуют более пристального внимания со стороны семьи и врачей с целью динамического контроля над их состоянием здоровья и реализации комплекса профилактических мероприятий, прежде всего немедикаментозных.

На сегодняшний день в регионах РФ созданы Центры здоровья, основной задачей которых является раннее выявление хронических заболеваний и проведение профилактических мероприятий, но вторичных, что является, конечно, относительно запоздалым действием даже у детей подросткового возраста. Поэтому в современных условиях основной задачей центров здоровья должно стать на 1-м этапе выявление среди детей 1-й и 2-й групп здоровья категорий с высоким кардиоваскулярным риском, используя для этого скрининговые неинвазивные, финансово малозатратные и в то же время высокоинформативные исследования (анкетирование, биоимпедансометрия, объемная сфигмография, лазерная доплерография, современные ультразвуковые технологии и др.). На втором этапе в Центрах здоровья должно быть организовано групповое проблемно-целевое обучение детей из групп высокого кардиоваскулярного риска (Школы (центры) кардиоваскулярного здоровья и др.) с разработкой для них индивидуальных программ первичной профилактики (при необходимости с включением курсов метаболической терапии). Такой двухэтапный подход к организации первичной профилактики кардиоваскулярных рисков у детей подросткового возраста позволит предотвратить или отсрочить появление высокого артериального давления (артериальной гипертензии) в последующие возрастные периоды. Профилактические рекомендации, полученные в рамках проблемно-целевого обучения и направленные на соблюдение здорового образа жизни детьми подросткового возраста, будут способствовать формированию у них фундаментальных основ кардиоваскулярного здоровья на десятилетия вперед.

Заключение

Таким образом, первичная профилактика кардиоваскулярных рисков, начиная с детского и подросткового возраста, должна стать ведущей задачей на популяционном уровне (политика государства по пропаганде здорового образа жизни среди детского населения) и важным

направлением в работе первичного звена детского здравоохранения. Цель такой работы – снижение показателей заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистой патологии и увеличение средней продолжительности жизни российских граждан.

Литература (references)

1. Артериальная гипертензия у детей: Клинические рекомендации. – М., 2016. – 57 с. [*Arterial'naya gipertenziya u detej: Klinicheskie rekomendacii*. Arterial hypertension in children: Clinical recommendations. – Moscow, 2016. – 57 p. (in Russian)]
2. Бекезин В.В. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция, их вклад в развитие метаболического синдрома у детей и подростков// Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15., № 23. – С. 134-142. [Bekezin V.V. *Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik*. Vladikavkaz Medical and Biological Bulletin. – 2012. – V.15., N23. – P. 134-142. (in Russian)]
3. Бекезин В.В. Ожирение и инсулинорезистентность у детей и подростков: метаболические, психологические, кардиоваскулярные аспекты, оптимизация лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.– Смоленск, 2008. – 44 с. [Bekezin V.V. *Ozhirenije i insulinorezistentnost' u detej i podrostkov: metabolicheskie, psihologicheskie, kardiovaskulyarnye aspekty, optimizaciya lecheniya (doctoral dis.)*. Obesity and insulin resistance in children and adolescents: metabolic, psychological, cardiovascular aspects, treatment optimization: (Autor's Abstract of Doctoral Thesis). – Smolensk, 2008.– 44 p. (in Russian)]
4. Бекезин В.В., Дружинина Т.В., Пересецкая О.В. и др. Некоторые аспекты результатов биоимпедансного анализа в рамках ретроспективного лонгитудинального исследования детей школьного возраста г. Смоленска// Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №3.– С. 183-188. [Bekezin V.V., Druzhinina T.V., Pereseckaya O.V. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N3. – P. 183-188. (in Russian)]
5. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом по данным суточного мониторирования артериального давления // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2006. – №1(17). – С. 45-49. [Bekezin V.V., Kozlova L.V. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of the Volgograd State Medical University. – 2006. – N1(17). – P. 45-49. (in Russian)]
6. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Коваленко О.М. и др. Особенности свободнорадикального окисления у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009. – №2. – С. 49-53 [Bekezin V.V., Kozlova L.V., Kovalenko O.M. i dr. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. Preventive and clinical medicine. – 2009. – N2. – P. 49-53. (in Russian)]
7. Бекезин В.В., Факих И.М. Характерологические и личностные особенности детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией («истинной» и артериальной гипертензии «белого халата») // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012.– Т.15, №23. – С. 66-72. [Bekezin V.V., Fakih I.M. *Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik*. Vladikavkaz Medical and Biological Bulletin. – 2012.– V.15, N23. – P. 66-72. (in Russian)]
8. Борсуков А.В., Бекезин В.В., Козлова Е.Ю. Стандартизация качественной оценки доплерографии почек у детей с ожирением и метаболическим синдромом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14, №2. – С.34-37. [Borsukov A.V., Bekezin V.V., Kozlova E.U. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 34-37. (in Russian)]
9. Борсуков А.В., Крюковский С.Б., Покусаева В.Н. и др. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы). – Смоленск: Изд. «Смоленская городская типография», 2011. – 276 с. [Borsukov A.V., Kryukovskij S.B., Pokusaeva V.N. i dr. *Jelastografija v klinicheskoj gepatologii (chastnye voprosy)*. Elastography in clinical hepatology (private issues). Smolensk: Izd. «Smolenskaya gorodskaya tipografiya». Smolensk: Ed. «Smolensk city printing house», 2011. – 276 p. (in Russian)]
10. Иванова-Разумова Т.В. Клинико-функциональная характеристика различных форм артериальной гипертензии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Астана, 2010. – 21 с. [Ivanova-Razumova T.V. *Kliniko-funkcional'naya harakteristika razlichnyh form arterial'noj gipertenzii u detej (kand. dis.)*. Clinical and functional characteristics of various forms of arterial hypertension in children (Author's Abstract of Candidate Thesis).– Astana, 2010. – 21 p. (in Russian)]
11. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте. Монография. – М.: Миклош, 2007. – 296 с. [Kislyak O. A. *Arterial'naya gipertenziya v podrostkovom vozraste. Monografiya*. Arterial hypertension in adolescence. Monograph. – Moscow: Miklosh, 2007. – 296 p. (in Russian)]
12. Козлова Е.Ю. Особенности структурно-функционального состояния почек у детей подросткового возраста с ожирением: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2018. – 24 с. [Kozlova E.U. ...]

- Osobennosti strukturno-funkcional'nogo sostoyaniya pochek u detej podrostkovogo vozrasta s ozhireniem (kand. dis.). Features of the structural and functional state of the kidneys in adolescent children with obesity (Author's Abstract of Candidate Thesis).- Smolensk, 2018.– 24 p. (in Russian)]*
13. Леонтьева И.В., Александров А.А., Розинов В.Б. Артериальная гипертензия у детей и подростков. Монография – М.: Викас-принт, 2010. – 254 с. [Leont'eva I.V., Aleksandrov A.A., Rozinov V.B. *Arterial'naya gipertenziya u detej i podrostkov. Monografiya. Arterial hypertension in children and adolescents. Monograph. – Moscow: Vikas-print, 2010. – 254 p. (in Russian)]*
 14. Николаев Д.В. Щелькалина С.П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. – М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. – 152 с. [Nikolaev D.V., Schelkalina S.P. *Lekcii po bioimpedansnomu analizu sostava tela cheloveka. Lectures on bioimpedance analysis of human body composition. – Moscow, 2016. – 152 p. (in Russian)]*
 15. Полякова О.М. Особенности свободнорадикального окисления и жесткости сосудистой стенки у детей и подростков с ожирением, способы коррекции нарушений оксидативного статуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2011. – 22 с. [Polyakova O.M. *Osobennosti svobodnoradikal'nogo okisleniya i zhestkosti sosudistoj stenki u detej i podrostkov s ozhireniem, sposoby korrrekcii narushenij oksidativnogo statusa (kand. dis.). Features of free radical oxidation and stiffness of the vascular wall in children and adolescents with obesity, methods for correcting oxidative status disorders (Author's Abstract of Candidate Thesis).- Smolensk, 2011. – 22 p. (in Russian)]*
 16. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. – М.: Практика, 2015. – 136 с. [Rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detej i podrostkov. Recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. – Moscow: Practice, 2015. – 136 p. (in Russian)]
 17. Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. – М., 2012. – 77 с. [Rekomendacii po profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij v detskom i podrostkovom vozraste. Recommendations for the prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. – Moscow, 2012. – 77 p. (in Russian)]
 18. Садыхова Д.И. Клинико-функциональные и нейро-метаболические маркеры эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2009. – 344 с. [Sadykova D.I. *Kliniko-funkcional'nye i nejro-metabolicheskie markery essencial'noj arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov (doctoral dis.). Clinical and functional and neuro-metabolic markers of essential arterial hypertension in children and adolescents (Doctoral Thesis). – Moscow, 2009. – 344 p. (in Russian)]*
 19. Факих И.М. Сравнительная характеристика артериальной гипертензии «белого халата» и «истинной» артериальной гипертензии у детей и подростков на фоне ожирения, оптимизация врачебной тактики: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Смоленск: СГМА, 2014. – 26 с. [Fakih I.M. *Sravnitel'naya harakteristika arterial'noj gipertenzii "belogo halata" i "istinnoj" arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov na fone ozhireniya, optimizaciya vrachebnoj taktiki (kand. dis.). Comparative characteristics of arterial hypertension of the “white coat” and “true” arterial hypertension in children and adolescents against the background of obesity, optimization of medical tactics (Author's Abstract of Candidate Thesis).- Smolensk, 2014.– 26 p. (in Russian)]*
 20. Шулуток Б.И. Артериальная гипертензия. – СПб.: РЕНКОР, 2001. – 382 с. [Shulutko B.I. *Arterial'naya gipertenziya. Arterial hypertension. – Saint-Petersburg: RENKOR, 2001. – 382 p. (in Russian)]*
 21. Arnett D.K., Glasser S.P., McVeigh G. et al. Blood pressure and arterial compliance in young adults: the Minnesota Children's Blood Pressure Study // *American Journal of Hypertension*. – 2001. – V.14. – P. 200-205.
 22. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study // *The New England Journal of Medicine*. – 1998. – V.338. – P. 1650 – 1656.
 23. Flynn J.T., Daniels S.R., Hayman L.L. et al. *Pediatric Hypertension*. – Boston (USA): Springer International Publishing AG, 2018.– 865 p.
 24. McNiece K.L., Poffenbarger T.S., Turner J.L. et al. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents // *The Journal of Pediatrics*. – 2007. – V.150(6). – P. 640-644.
 25. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents *Pediatrics*. – 2004. – V.114. – P. 555-576 (Supplement).
 26. Schillaci G., Pirro M., Vaudo G. et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – V.43. – P. 1817-1822.
 27. Sorof J.M., Poffenbarger T., Franco K., Portman R. Evaluation of white coat hypertension in children: importance of the definitions of normal ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension // *American Journal of Hypertension*. – 2001. – V.14. – P. 855-857.

Информация об авторах

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Козлова Людмила Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор-консультант ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница». E-mail: milkozlova@yandex.ru

Борсуков Алексей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bor55@yandex.ru

Пересецкая Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga_perec@inbox.ru

Дружинина Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tvdruzhinina@yandex.ru

Олейникова Валентина Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент, главный врач ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: smoldkb@gmail.com

Факих Ибрахим Мунир – кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики детской поликлиники Коломенской ЦРБ Московской области. E-mail: dr_ibrahim-fakih@hotmail.com

Козлова Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, врач-педиатр отделения старшего возраста №1 ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: keu83smol@rambler.ru

Короткая Наталья Николаевна – врач-педиатр отделения старшего возраста №1 ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: natalisoul.85@rambler.ru

Полякова Олеся Михайловна – кандидат медицинских наук, врач детский эндокринолог «Клиника-Эксперт» г. Смоленска, врач-педиатр СОГБОУ «Красноборская санаторно-лесная школа». E-mail: shkola-lesnaya-smolensk@yandex.ru

РОЛЬ НУТРИЕНТОВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ: ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕФИЦИТА И СВЯЗЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**© Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Степина Т.Г., Войтенкова О.В., Столярова Л.А.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. На основании комплексного клинико-функционального и лабораторного исследования изучить влияние дефицита микронутриентов на состояние здоровья детей, рожденных от матерей с установленной нутритивной обеспеченностью во время беременности для оптимизации профилактических мероприятий и коррекции дефицита нутриентов.

Методика. Обследовано 316 беременных женщин и их новорожденных детей. Проведено проспективное наблюдение за детьми от периода новорожденности до подросткового возраста. Протоколы включали данные анамнеза, результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований с последующей комплексной оценкой состояния здоровья.

Результаты. В результате исследования была выявлена широкая распространенность дефицита эссенциальных нутриентов у беременных женщин и детей. Анализ фактического питания детей дошкольного и школьного возраста выявил недостаточное потребление витаминов группы А, В, С, D β-каротина, кальция магния, цинка, селена, калия, фосфора и полиненасыщенных жирных кислот. Установлено влияние недостаточности эссенциальных микроэлементов на линейный рост ребенка, гармоничность физического и нервно-психического развития, алиментарно-зависимую патологию, патологию костно-мышечной системы, зрительного анализатора, желудочно-кишечного тракта, резистентность организма. У детей с цинкдефицитом наблюдаются более низкие значения костной массы (по данным биоимпедансометрии), прочности кости (по данным остеоденситометрии) и специфического маркера состояния костной ткани – изофермента костная щелочная фосфатаза.

Заключение. В связи с широкой распространенностью дефицитных состояний у беременных женщин и детей различного возраста необходимо проводить мониторинг обеспеченности эссенциальными нутриентами у групп риска. Для оптимизации ведения детей с дефицитом эссенциальных нутриентов с момента рождения до подросткового возраста необходимо проводить профилактику и коррекцию дефицита.

Ключевые слова: нутриенты, эссенциальные микроэлементы, фактическое питание, дети, новорожденные, дошкольный и школьный возраст

ROLE OF NUTRIENTS FOR CHILDREN'S HEALTH: LONG-TERM CONSEQUENCES OF DEFICIENCY AND ITS CORRELATION WITH DISEASES**Legonkova T.I., Shtykova O.N., Stepina T.G., Vojtenkova O.V., Stolarova L.A.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. The aim of the study was to analyze the impact of micronutrient deficiency of children born to mothers with established nutritional security during pregnancy to optimize preventive measures and correction of the deficiency of nutrients based on a comprehensive clinical and functional and laboratory study.

Methods. We examined 316 pregnant women and their newborns. Prospective observation of children from the period of newborns to adolescence was carried out. The protocols included anamnesis data, results of clinical, laboratory and instrumental studies followed by a comprehensive assessment of health status.

Results. A wide prevalence of essential nutrient deficiencies of pregnant women and children was revealed. Analysis of the actual nutrition of children of preschool and school age revealed insufficient intake of vitamins of groups a, B, C, D β-carotene, calcium magnesium, zinc, selenium, potassium, phosphorus and polyunsaturated fatty acids. The influence of essential trace element deficiency on the linear growth of the child, the harmonious physical and neuro-psychical development, alimentary-dependent pathology, disorders of the musculoskeletal system, visual analyzer, gastrointestinal tract, resistance were established. Children with zinc deficiency have lower bone mass values (according to

bioimpedance analysis), bone strength (according to the osteodensitometry), a specific marker of the state of bone tissue – the bone alkaline phosphatase isoenzyme.

Conclusions. It is necessary to monitor the availability of essential nutrients in risk groups based on the wide prevalence of deficiency conditions in pregnant women and children of different ages. It is necessary to carry out prevention and correction of deficiency in order to optimize the control of children with a deficit of essential nutrients from the moment of birth to adolescence.

Keywords: nutrients, essential trace elements, actual nutrition, children, newborns, preschool and school age

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется влиянию нутриентов (макро- и микроэлементов, витаминов) на состояние здоровья детей [2, 3]. Это обусловлено тем, что большинство элементов входят в состав биологически активных веществ либо оказывают на них влияние, тем самым, участвуя в важнейших метаболических процессах, определяя функциональное состояние ведущих органов и систем организма. Недостаточность микроэлементов (МЭ) опасна тем, что длительно может не проявляться клинически и быть для организма ребенка «скрытым голодом», однако дефицит их не может долго компенсироваться растущим организмом, в связи с тем, что МЭ необходимы ребенку для поддержания работы основных физиологических систем и линейного роста. Поэтому дефицитные состояния у детей рассматриваются в качестве фактора высокого риска патологических состояний, заболеваний и нарушений развития. Наибольшее значение недостаточность микронутриентов имеет для растущего организма. Поскольку все процессы роста, клеточной дифференцировки, формирования центральной нервной системы, развитие познавательных функций, половое созревание, устойчивость к инфекциям и возможность адаптации к неблагоприятным факторам внешней среды непосредственно связаны с микронутриентами [5, 6].

Наиболее значимые последствия для здоровья имеет дефицит эссенциальных элементов, одним из которых является цинк (Zn), конкурирующий по своей значимости только с йодом (I) и железом (Fe). Дефицит этих микронутриентов Всемирной организацией здравоохранения признан, по социальным и медицинским масштабам, наиболее существенным, и его ликвидация относится к числу неотложных задач ВОЗ [9].

Среди них особая роль придается Zn, который по своей биологической значимости является одним из наиболее многофункциональных микроэлементов. В последнее десятилетие Zn включен в число жизненно важных МЭ, имеющих огромное значение для здоровья детей. Эссенциальное значение Zn определяется присутствием его в составе более 300 металлоферментов (цинксодержащего изофермента костная щелочная фосфатаза, карбоксипептидазы, карбоангидразы, термолизина, дипептидазы, РНК-полимераз, ДНК-полимераз, супероксиддисмутазы, альдолазы и др.), влиянием его на образование гидроксиапатита кости, линейный рост и формирование скелета. Цинк поддерживает работу костно-мышечной, нервной, пищеварительной, эндокринной, иммунной, кроветворной, репродуктивной систем, входит в состав структурно-функциональных единиц головного мозга, генетического аппарата клетки, участвует в онтогенезе, поддержании метаболизма и гомеостаза [5, 8, 10].

Несмотря на вековую историю изучения витамина D, исследования последних лет позволяют по-новому взглянуть на биологические свойства этого микронутриента. Витамин D регулирует 3% человеческого генома, включая гены, отвечающие за здоровье кости на протяжении всей жизни человека. Открытие путей метаболизма витамина D и рецепторов к нему во всех органах и тканях человеческого организма привело к пониманию того, что нормальная обеспеченность витамином D обуславливает эффективное функционирование и предотвращение разнообразных рисков на протяжении всей жизни. Исследования последних десятилетий, проведенные в различных странах, включая Россию, демонстрируют глобальный характер проблемы недостаточности витамина D [2, 5].

Витамин А, также как и витамин D, относят к витаминам со свойствами прогормонов. Активным метаболитом витамина А является ретиноевая кислота, играющая важную роль в процессах роста и дифференцировки эпителиальных тканей, необходим для роста новых клеток, играет ключевую роль в иммунных реакциях слизистой оболочки. Витамин А обладает благотворным влиянием на зрение. Ретиналь входит в состав зрительного фермента родопсина, имеет огромное значение для функции фоторецепторов. Ретинол стимулирует окислительно-восстановительные процессы, синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, способствует синтезу АТФ, является

структурным компонентом клеточных мембран, играет важную роль в формировании костей и зубов [5, 7].

На протяжении многих лет сотрудниками кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии изучались региональные особенности распространенности эссенциальных нутриентов у детей различных возрастных групп, оценивались влияния их на состояние здоровья, проведение профилактики и коррекции дефицита нутриентов [1, 4, 7, 8].

Цель исследования – на основании комплексного клинико-функционального и лабораторного исследования изучить влияние дефицита микронутриентов на состояние здоровья детей, рожденных от матерей с установленной нутритивной обеспеченностью во время беременности для оптимизации профилактических мероприятий и коррекции дефицита нутриентов.

Методика

Проведено проспективное наблюдение за детьми от периода новорожденности до подросткового возраста. Дизайн исследования предусматривал выполнение работы в 3 этапа: I этап – включал изучение эпидемиологии и структуры дефицита Zn и других эссенциальных микроэлементов у 316 беременных женщин г.Смоленска и проведение оценки влияния цинкобеспеченности на состояние здоровья матери, течение беременности и родов. II этап – представлял выявление взаимосвязи цинкобеспеченности матери во время беременности с частотой антенатальной и перинатальных факторов риска нарушения здоровья новорожденного и ребенка первого года жизни, с оценкой особенностей нутритивного статуса, физического, нервно-психического развития, адаптационных особенностей. III этап – комплексное исследование состояния здоровья детей в последующие возрастные периоды (дошкольный, школьный и подростковый возраст) с определением содержания эссенциальных микронутриентов (Zn, Fe, Se) и витаминов (D и A) в сыворотке крови, и изучение клинической значимости их дефицита на здоровье детей с целью оптимизации системы профилактических и лечебных мероприятий. Протоколы включали данные анамнеза, результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований с последующей комплексной оценкой состояния здоровья.

Исследование включало определение антропометрических показателей, с расчетом величины Z-score. Оценивалось физическое развитие и его гармоничность, линейный рост, компонентный состав массы тела (костной, мышечной, жировой массы) методом биоимпедансометрии. Определялась резистентность организма к инфекциям, уровень эссенциальных микронутриентов в сыворотке крови (Zn, Fe, Se в динамике) методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии, витамина D (25(OH)D) методом иммунохемилюминисценции и витамина A методом масс-спектрометрии, цинксодержащего изофермента костная щелочная фосфатаза – специфического маркера костной ткани методом иммуноферментного анализа; прочности кости методом ультразвуковой остеоденситометрии; проводилось УЗИ органов брюшной полости; изучения фактического питания обследованных детей путем оценки 7-дневного меню с помощью компьютерной программы «Correct Food».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением стандартного пакета статистических программ Statistica 6.0; SPSS 21.0; Microsoft Excel 2013, с расчетом средней величины исследуемых показателей (M), их стандартного отклонения (σ), ошибки средней (m), медианы (Me), моды (Mo). Для статистической оценки уровня достоверности (p) различий значений параметров в группах использовался t-критерий Стьюдента и критерий Chi-square (X^2). Определение тесноты корреляционной взаимосвязи между параметрами проводилось с помощью расчета линейного коэффициента корреляции Пирсона (r). Рассчитывались атрибутивный (AR) и относительный (OR) риски, отношение шансов (OR), проводился факторный анализ. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ состояния цинкобеспеченности показал, что распространенность дефицита эссенциального микроэлемента Zn у обследованных беременных женщин и детей характеризуется высокой частотой и составляет у беременных – 77%, у новорожденных – 80%. В том числе критические значения цинка (менее 8 мкмоль/л) имеют 22% женщин и 7,5% детей. В основном это семьи с низким социальным статусом, неполноценным питанием, проживающие в регионах с повышенным содержанием железа в питьевой воде. Установлена этиологическая роль дефицита Zn в повышении осложнений течения беременности и родов, состояния плода, здоровья новорожденного и ребенка 1-го года жизни. Дефицит Zn на 25-59% повышает частоту осложнений беременности ($r = -0,80$) и родов ($r = -0,96$), потребность в акушерских пособиях ($r = -0,90$),

травматизм матери в родах ($r = -0,91$), послеродовые осложнения ($r = -0,72$). При оценке состояния цинкообеспеченности новорожденных установлено, что каждый 6-7 ребенок, рожденный от матерей с дефицитом Zn, также имеет пониженный уровень Zn в сыворотке крови. При этом у новорожденных, рожденных от матерей с достаточным уровнем сывороточного Zn, в большинстве случаев (92%) определялся нормальный уровень Zn [4].

Для изучения взаимосвязи цинкообеспеченности с показателями здоровья, были сформированы 3 группы детей. В I группу вошли новорожденные ($n=51$) с нормальным уровнем сывороточного Zn (более 13 мкМоль/л), во II группу ($n=29$) – с цинкдефицитом (Zn менее 13 мкМоль/л). Третью группу составили недоношенные дети и дети с задержкой внутриутробного развития ($n=66$) независимо от содержания Zn в крови. Выделение этой группы связано с тем, что маловесные дети отличаются особенностями адаптации, физического и психомоторного развития и являются группой повышенного риска развития у них дефицит микроэлементов, в том числе Zn. Задержка внутриутробного развития детей на 42% отмечалась чаще у женщин с выраженным дефицитом Zn.

У 81% детей, рожденных от матерей с дефицитом сывороточного Zn во время беременности, и 96% детей с недостаточностью Zn при рождении дефицит Zn сохраняется в школьном возрасте (12-13 лет). Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем цинка в сыворотке крови матери и ребенка: у матери во время беременности и новорожденного ($r=0,52$; $p<0,05$; OR=20,9; 95% ДИ=4,59-95,5; RR= 8,1; AR=57%); у матери и ребенка школьного возраста ($r=0,22$, $p<0,05$; OR=7,59, 95% ДИ=2,76-20,8; RR= 2,7; AR=47%); новорожденного и ребенка школьного возраста ($r=0,29$; $p<0,05$; OR=61,2, 95% ДИ=13,1-284,3; RR= 3,3; AR=67%) [8].

Принимая во внимание широкую распространенность цинкдефицита у беременных женщин г.Смоленска, было проведено сопоставление Zn в организме матери и ребенка, проанализирована частота рождения доношенных, недоношенных и детей с ЗВУР от женщин с разным уровнем цинкообеспеченности. Установлено, что рождение недоношенных и детей с ЗВУР было существенно выше у матерей с пониженным уровнем Zn ($p<0,05$) [4]. Установлено влияние Zn на антропометрические показатели и, в первую очередь, линейный рост ребенка, выявлена положительная корреляционная взаимосвязь уровня Zn с линейным ростом ($r=0,47$; $p<0,05$). У детей с дефицитом Zn антропометрические показатели, как при рождении, так и в течение 1-го года жизни были ниже, чем у детей с нормальным уровнем Zn (рис. 1).

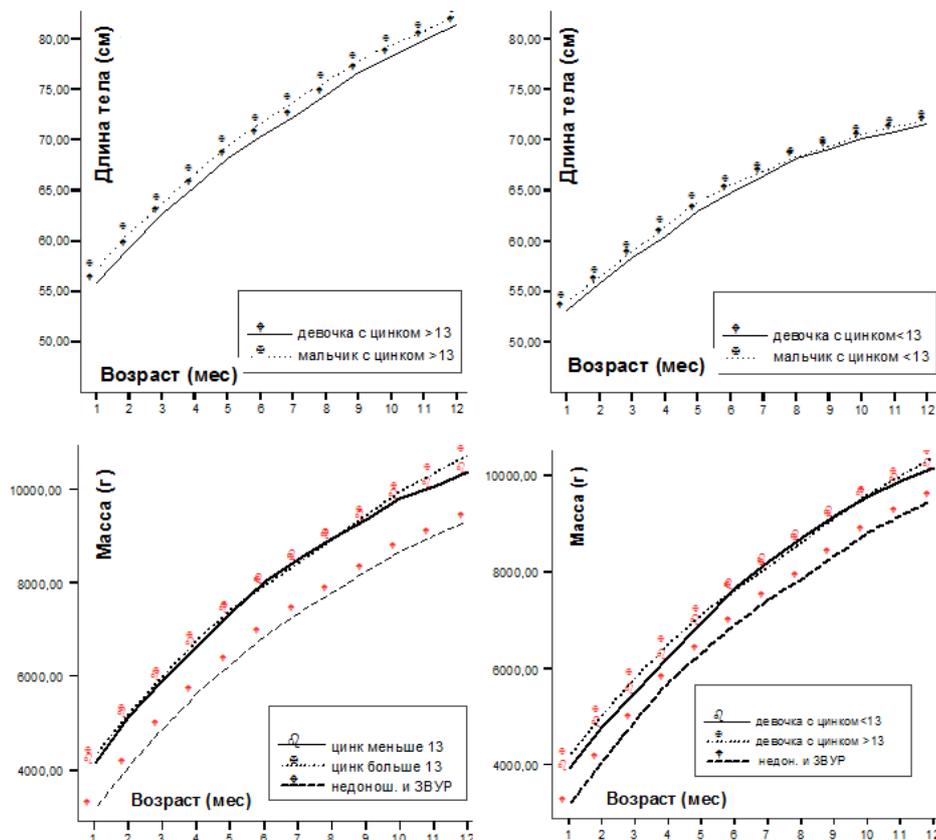


Рис. 1. Возрастные значения длины и массы тела детей 1-го года жизни с разным уровнем сывороточного Zn при рождении

Дети с цинкдефицитом характеризовались отставанием в психомоторном развитии (ПМР). Первые признаки отставания диагностировались после 3-х месячного возраста, нарастали к 1 году и проявлялись недостаточной общей активностью, ограничением объема движений руки, задержкой развития активной речи и понимания речи взрослых.

Анализ заболеваемости детей на 1-м году жизни показал, что у детей с цинкдефицитом отмечался более высокий уровень алиментарно-зависимой патологии по сравнению с детьми с нормальным цинком. У них чаще диагностировались рахит (86,2% и 45,1%), анемия (37,9% и 17,7%), дистрофия (27,5% и 13,8%), а также атопический дерматит (65,5% и 29,4%), аллергические реакции (24,1% и 15,7%) [4]. Выявлены особенности течения рахита у наблюдавшихся детей. 1 степень рахита диагностирована у 41,2% детей с достаточным цинком и у 75,9% детей с цинкдефицитом. 2 степень рахита выявлена соответственно у 3,9% и 6,9% детей, ($p < 0,05$). У детей с цинкдефицитом рахит развивался чаще («AR» = 36,8%, «RR» = 1,8, доверительный интервал от 0,143 до 3,59). У каждого четвертого ребенка с дефицитом цинка на 1-м году жизни выявлялась пищевая или медикаментозная аллергия (25,3% детей в отличие от 15,1% с достаточным цинком). 62% детей, страдающих аллергическими реакциями, имели ранние проявления атопического дерматита.

Атопический дерматит у цинкдефицитных детей диагностировался в большем количестве, чем у детей с нормальным цинком (63,9% и 29,4%, при $p < 0,001$; атрибутивный риск «AR» составил 48,3%, относительный риск «RR» – 3,9, доверительный интервал 1,18-8,85). Атопический дерматит начинался у цинкдефицитных детей в более раннем возрасте и характеризовался более выраженной клинической картиной. Анемия у цинкдефицитных детей также отмечалась в достоверно большем количестве, чем у детей с нормальным цинком (37,9% и 17,7%, при $p < 0,01$; атрибутивный риск «AR» частоты развития анемии у детей с пониженным содержанием цинка составил 49,4%, относительный риск «RR» – 3,9; доверительный интервал от 1,11 до 5,73). Расстройства питания в виде гипо – и паратрофии отмечены в группе детей с цинкдефицитом в 1,8 раза чаще, чем у детей с нормальным цинком (соответственно 27,5% случаев и 15,7%, атрибутивный риск «AR» составил 33,4%, относительный риск «RR» – 2,9; доверительный интервал от 0,28 до 5,53).

Наблюдения за детьми носили проспективный характер. Состояние здоровья обследованных детей дошкольного возраста характеризовалось дисгармоничностью физического развития (25% детей), высокой частотой интеркурентных заболеваний, в том числе 20% – повторные острые респираторные заболевания, анемии (21%), нарушения социально-психологической адаптации (34% детей).

Клинические симптомы дефицита микронутриентов диагностированы у 68% детей. Частота клинико-лабораторных признаков дефицитных состояний была существенно выше у детей группы риска (рожденных от матерей с осложненным течением беременности, отягощенным акушерско-соматическим анамнезом, дети с низкой массой при рождении, с неудовлетворительным питанием, дисгармоничным физическим развитием, часто болеющие ОРЗ, страдающие патологией билиарного тракта) – до 70% [1]. При анализе фактического питания детей дошкольного возраста установлено, что в рационе доминировали углеводы за счет избыточного потребления хлебобулочных и макаронных изделий и повышенного содержания сахара в рационе. При этом количество потребления полноценных белков (мяса, рыбы, молока) снижено до 43% по отношению к норме, растительных жиров – до 40%, витамина А – до 30%, витамина С – до 28% от рекомендуемой потребности. Суточный рацион содержал кальция на 13% меньше нормы, фосфора – на 16%, на 40% – йода. Количество потребления магния превышало рекомендуемые нормы в 1,4 раза, вероятно, за счет избытка круп [1, 3].

В условиях современного общества особую актуальность приобретает проблема здоровья детей младшего школьного возраста. Это особый период в жизни ребенка. При поступлении в школу, как известно, дети испытывают стресс. Смена режима дня и питания повышает потребность в эссенциальных компонентах питания и сопровождается развитием дефицитных состояний.

В ходе исследования была проведена комплексная оценка состояния здоровья детей в младшем школьном возрасте с использованием стандартных параметров и применением специальных методов для оценки состояния зрительного анализатора, так как с началом обучения в школе повышается нагрузка на зрительный аппарат ребенка. Была изучена обеспеченность детей микронутриентами (цинком, селеном, витамином А, каротиноидами), установлена структура нарушения зрения у детей младшего школьного возраста г. Смоленска. Наибольший удельный вес среди аномалий рефракции занимала миопия, позволяющая целенаправленно осуществлять коррекцию зрения. Выявлена взаимосвязь приёма витаминно-минеральных комплексов с повышением функциональных возможностей глаза ($r=0,47$; $p < 0,05$), уменьшением уровня тревожности, как одного из показателей НПР ($r=0,58$; $p < 0,05$), а также снижением риска острой респираторной заболеваемости (АР=40-0%) доказано,

что назначение ВМК дополнительно с традиционным лечением улучшает функции зрительного анализатора (острота зрения при миопии повысилась у 30% детей, при гиперметропии – у 41%, рефракция снизилась у 15% обследованных), что позволяет уменьшить оптимальную очковую коррекцию при гиперметропии [7].

В динамике наблюдения детей школьного возраста отчетливо просматривается более низкий рост у детей с цинкдефицитом по сравнению с детьми с достаточным Zn при рождении.

При анализе гармоничности физического развития обнаружено, что у детей с дефицитом Zn в сыворотке крови при рождении на протяжении всего периода наблюдения (1 год, 7 лет, 12 лет и 13 лет) достоверно чаще отмечалось дисгармоничное физическое развитие, чем у сверстников с нормальным уровнем Zn. При оценке фактического питания детей младшего школьного возраста выявлено, что оно также отличается избытком углеводов и недостаточным потреблением полноценных белков – до 49% по отношению к норме, растительных жиров – до 36%, витаминов А и С – до 75% и 24%, β -каротина – 68%, ПНЖК – 42%, магния, калия, натрия, селена, цинка и фосфора, соответственно до 15%; 34%; 21%; 37%; 15% и 49% от рекомендуемой потребности. У 62% детей энергетическая ценность рациона более чем на половину обеспечивалась за счёт углеводов (рис. 2).

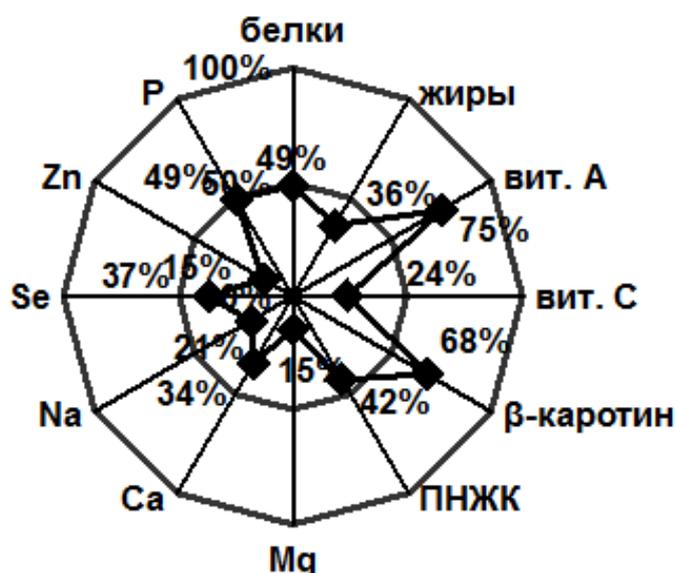


Рис. 2. Анализ фактического питания детей младшего школьного возраста

При оценке состояния здоровья детей подросткового возраста в зависимости от цинкообеспеченности в дети были разделены на 2 группы: основную группу составили 66 детей с дефицитом Zn в сыворотке крови ($Zn < 13 \text{ мкМоль/л}$), группу сравнения – 38 детей с нормальным уровнем Zn ($Zn > 13 \text{ мкМоль/л}$). Дети обследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, социальному статусу и условиям проживания [8]. Для уточнения характера влияния Zn на массу детей проводился анализ компонентного состава массы тела, который показал связь сывороточного Zn с костной и мышечной массой. Костная масса у детей с дефицитом Zn ($5,75 \pm 0,95 \text{ кг}$) была достоверно ниже, чем у детей с достаточным уровнем Zn ($6,38 \pm 1,18 \text{ кг}$), мышечная масса у детей с цинкдефицитом в школьном возрасте составляла $44,2 \pm 1,32\%$, тогда как у детей с нормальным уровнем Zn в сыворотке крови, этот показатель был достоверно выше ($46,8 \pm 5,89\%$; $p < 0,05$) [8].

При анализе фактического питания детей подросткового возраста на основании «7-дневного меню» установлено, что по потреблению основных пищевых ингредиентов (белков, жиров, углеводов) и энергетической ценности группы детей достоверно не отличались.

При анализе суточного потребления минеральных веществ с едой у цинкдефицитных детей установлено сниженное потребление Zn, магния (Mg), кальция (Ca) и фосфора (P), при достаточном потреблении железа (105 и 106% от рекомендуемой нормы, соответственно). Так, в сравниваемых группах наблюдались достоверные различия в потреблении Zn (82 и 103%, соответственно), Mg (65 и 109%) и P (84 и 102%) от рекомендуемого потребления. Уровень потребления Ca у детей старшего школьного возраста был снижен в обеих группах (82 и 89%, соответственно), возможно, за счет низкого потребления молочных продуктов и рыбы (рис. 3).

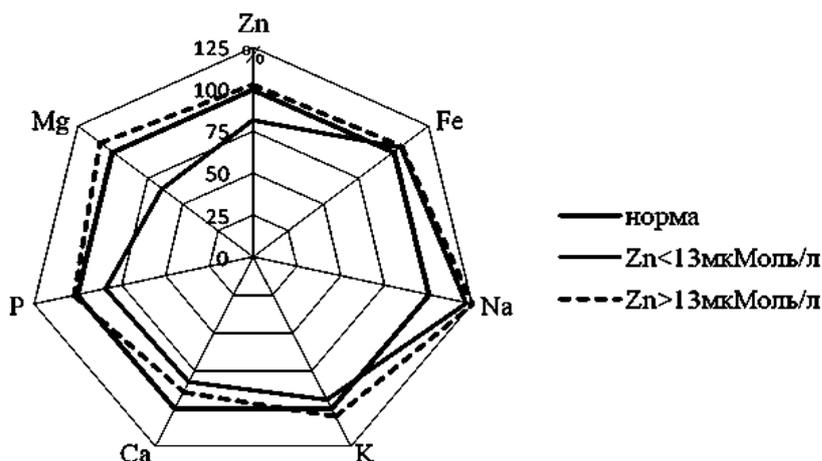


Рис. 3. Потребление минеральных веществ у детей школьного возраста

Дети в обеих группах получали недостаточное количество витаминов группы В, С, и D. У детей с дефицитом Zn был также снижен уровень потребления витамина В6, витамина РР, провитамина А (β-каротина). Так, витамин С составлял только 62 и 68%, соответственно, от рекомендуемой потребности, вероятно за счет недостаточного потребления овощей и фруктов, особенно в сыром виде. У детей обеих групп наблюдалось снижение потребления витамина D с продуктами питания (8,9 и 8,8%, соответственно), что, может быть, связано с редким употреблением яиц и рыбы. Учитывая, что для лучшего усвоения Zn организмом необходимы витамины А и В6, у обследованных детей с цинкдефицитом, на фоне недостаточного потребления Zn с питанием, имелось также нарушение усвоения Zn, поступающего с продуктами питания (рис. 4).

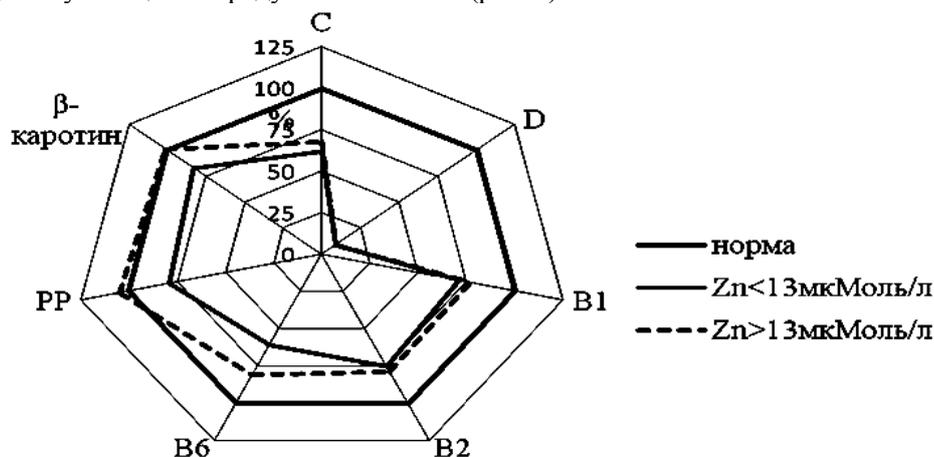


Рис. 4. Анализ показателей потребления витаминов у детей школьного возраста

Полученные данные о фактическом питании обследованных детей свидетельствуют о дефицитности рациона в виде сниженного потребления Zn, Mg и Ca, витаминов А, С, D и группы В, что согласуется с результатами исследований в различных регионах России [2, 3, 9]. По результатам обеспеченности эссенциальными микронутриентами (витамином А, каротиноидами, цинком, селеном) была установлена значительная вариабельность показателей у обследованных детей. Значения витамина А ниже 25% перцентиля отмечались у 16% обследованных детей. Содержание каротиноидов в сыворотке крови у 74% детей находится на уровне нижней границы нормы. Большинство обследованных детей (75%) также имели субоптимальную обеспеченность селеном (больше 25% перцентиля, но ниже $Me=1,42$ МкМоль/л). Причиной этого факта, по нашему мнению, может быть низкобелковое питание, недостаточное потребление рыбы, субпродуктов и зерновых.

При определении 25(OH)D в сыворотке крови у всех обследованных детей выявлено снижение уровня витамина D менее 30 нг/мл. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем витамина D и Zn в сыворотке крови ($r=0,75$; $p<0,05$).

При оценке соматической патологии детей школьного возраста установлено, что у детей с дефицитом Zn достоверно чаще, чем у сверстников с нормальным уровнем Zn, отмечалась патология опорно-двигательного аппарата (73 и 45%, соответственно, $p < 0,05$), желудочно-кишечного тракта (62 и 42%, $p < 0,05$) и аллергические заболевания (59 и 37%, соответственно, $p < 0,05$). Наиболее часто у детей 12-13 лет наблюдалась патология костно-мышечной системы (КМС). Установлено, что у детей с дефицитом сывороточного Zn патология КМС встречалась в 1,6 раза чаще, чем у сверстников группы сравнения ($RR=1,6$, $AR=28\%$, $OR=2,82$; 95% ДИ 1,43-7,62). Структура патологии КМС представлена нарушением осанки (35 и 18%, соответственно), сколиозом (24 и 8%), плоско-вальгусной установкой стоп (35 и 16%), плоскостопием (21 и 18%). При изучении состояния костной ткани выявлена положительная корреляционная взаимосвязь уровня сывороточного Zn с длиной тела ($r=0,47$; $p < 0,05$), показателями костной массы ($r=0,44$; $p < 0,05$), прочности кости ($r=0,37$; $p < 0,05$) и цинксодержащим изоферментом костная щелочная фосфатаза ($r=0,65$; $p < 0,05$) [8].

При сравнении показателей ультразвуковой остеоденситометрии обследованных детей с различным уровнем сывороточного Zn установлено, что при дефиците Zn отмечаются более низкие показатели прочности кости, чем у детей с достаточным содержанием данного микроэлемента. Выявлено, что у детей с дефицитом Zn показатели прочности лучевой и большеберцовой кости были достоверно ниже – $3778 \pm 23,5$ и $3667 \pm 26,3$ м/с, соответственно, интегральный показатель z-score=0,2 и -0,69, чем у детей с нормальным уровнем Zn ($3881 \pm 42,8$ и $3795 \pm 21,2$ м/с, соответственно, интегральный показатель z-score=0,71 и 0,59) ($p < 0,05$).

При оценке частоты встречаемости заболеваний пищеварительной системы установлено, что у цинкдефицитных детей эта патология встречалась в 1,5 раза чаще, чем у сверстников с нормальным уровнем Zn ($RR=1,5$; $AR=20\%$; $OR=2,26$; 95% ДИ=1,001-5,088). В структуре патологии ЖКТ у обследованных детей преобладали дисфункциональные расстройства билиарного тракта – ДРБТ (59 и 37%, соответственно; $p < 0,05$), хронические гастриты (6 и 3%, $p > 0,05$), гастродуодениты (15 и 5%, $p > 0,05$), однако функциональная диспепсия встречалась чаще у детей с достаточным уровнем Zn (3 и 11%, соответственно; $p > 0,05$). Выявлено, что аллергические заболевания у обследованных детей школьного возраста с дефицитом Zn встречались в 1,6 раза чаще, чем у детей с достаточным уровнем Zn ($RR=1,6$; $AR=22\%$; $OR=2,48$; 95% ДИ 1,09-5,63). В структуре аллергопатологии у детей с цинкдефицитом выявлялись атопический дерматит (41 и 16%, соответственно; $p < 0,05$), обструктивный бронхит (21% и 13%, соответственно; $p > 0,05$), аллергический ринит (17% и 8%, соответственно; $p > 0,05$) и пищевая аллергия (9 и 8%, соответственно; $p > 0,05$).

Учитывая широкую распространенность дефицитных состояний у беременных женщин и детей, клиническую значимость нутриентов, полимодальность действия, участие в работе ведущих систем организма, проводилась немедикаментозная (пищевая) профилактика и медикаментозная коррекция дефицита эссенциальных нутриентов. Установлено, что прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих эссенциальные микроэлементы, значительно снижает вероятность клинических проявлений дефицитных состояний ($OШ=2,3$). Анализ полученных данных показал, что у детей, принимавших поливитаминный комплекс, уровень витамина А в сыворотке крови повысился в пределах нормальных значений на 14,7% / [1].

У беременных женщин групп риска для медикаментозной коррекции дефицита Zn применялись моно- или комплексные препараты, содержащие Zn в дозе не менее 25 мг, а средства пищевой коррекции, содержащие Zn в количестве не менее 5 мг в ежедневной порции [4]. Для медикаментозной коррекции у детей использован препарат Zn, содержащий 124 мг Zn сульфата моногидрата, что соответствует 45 мг цинк-иона, разрешенный для применения у детей с 4-х летнего возраста, курсом 1 мес. Проведенный курс терапии привел к нормализации уровня Zn в сыворотке крови при умеренном его снижении (8,0-12,9 мкМоль/л) и был недостаточным по продолжительности у детей с критически низким уровнем Zn (меньше 8,0 мкМоль/л) и патологией пищеварительной системы, что, возможно, связано с нарушением всасывания Zn при заболеваниях ЖКТ. С учетом этого, нами рекомендовано детям с критически низким уровнем Zn и заболеваниями ЖКТ увеличивать длительность терапии под контролем показателей Zn в динамике до нормализации уровня сывороточного Zn. Одновременно с увеличением сывороточного Zn на фоне медикаментозного лечения отмечалось снижение уровня Fe до $9,97 \pm 0,95$ мкМоль/л, что возможно явилось результатом антагонистического взаимодействия металлов, что предусматривает контроль уровня Fe в сыворотке крови на фоне терапии препаратами Zn [8].

С учетом эссенциальной роли питания матери в программировании риска развития дефицитных состояний, профилактику дефицита Zn и других эссенциальных нутриентов следует начинать с антенатального периода, и проводить в несколько этапов. По итогам исследования были разработаны рекомендации по оптимизации профилактических мероприятий и коррекции дефицита Zn с учетом цинкобеспеченности матери во время беременности и ребенка в период новорожденности и старшего возраста (рис. 5).

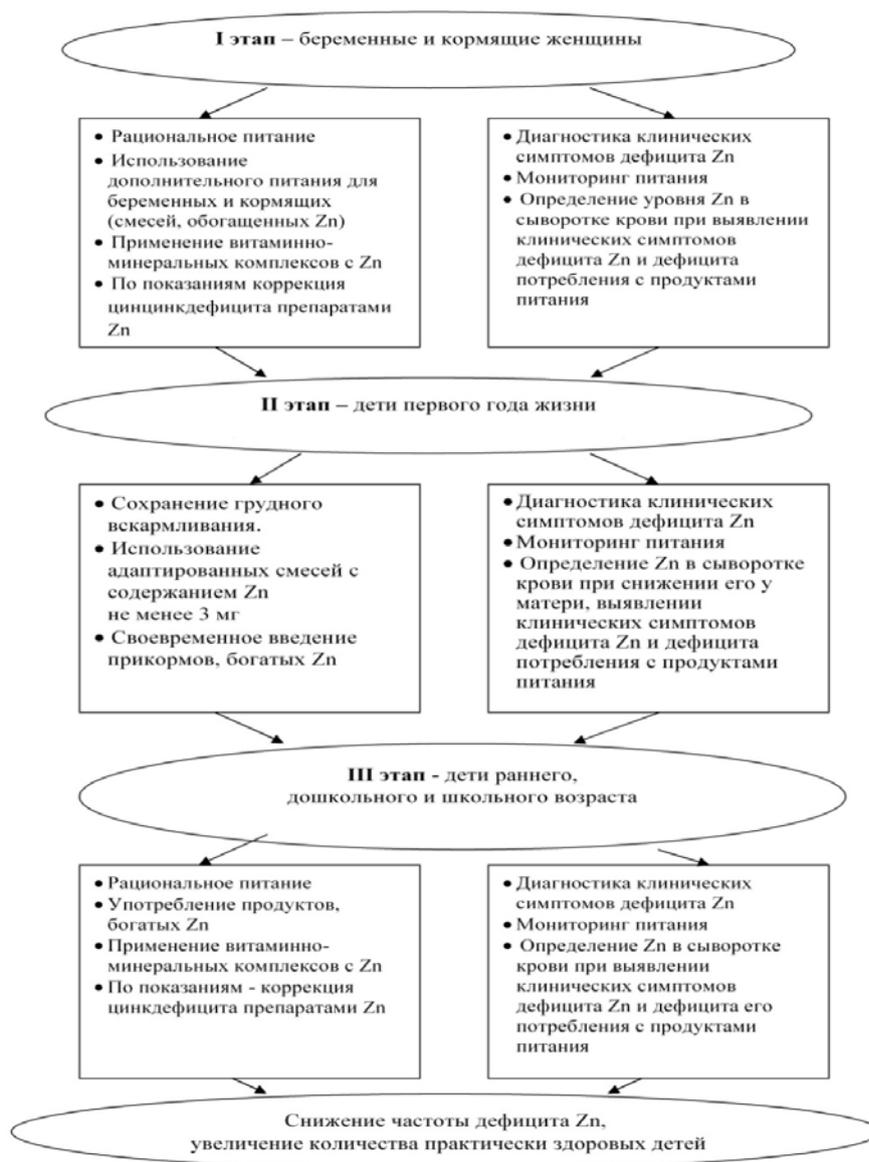


Рис. 5. Этапы профилактики и коррекции дефицита нутриентов (на примере цинкдефицита)

Выводы

1. В связи с широкой распространенностью дефицитных состояний у беременных женщин и детей различного возраста необходимо проводить мониторинг обеспеченности эссенциальными нутриентами у групп риска. У большинства детей, рожденных от матерей с дефицитом эссенциальных микроэлементов во время беременности, недостаточностью их (при отсутствии коррекции) имеется при рождении и сохраняется в школьном возрасте.
2. Анализ фактического питания детей дошкольного и школьного возраста выявил недостаточное потребление витаминов группы А, В, С, D β-каротина, кальция магния, цинка, селена, калия, фосфора и полиненасыщенных жирных кислот. Установлено влияние недостаточности эссенциальных микроэлементов на линейный рост ребенка, гармоничность физического и нервно-психического развития, алиментарно-зависимую патологию, патологию костно-мышечной системы, зрительного анализатора, желудочно-кишечного тракта, резистентность организма.
3. У детей с цинкдефицитом наблюдаются более низкие значения костной массы (по данным биоимпедансометрии), прочности кости (по данным остеоденситометрии) и специфического маркера состояния костной ткани – изофермента костная щелочная фосфатаза. Для оптимизации

ведения детей с дефицитом эссенциальных нутриентов с момента рождения до подросткового возраста необходимо проводить поэтапную профилактику и коррекцию дефицита.

Литература (references)

1. Аскерко Т.Г. Особенности роста и развития детей дошкольного возраста в зависимости от витаминного статуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2007. – 25 с. [Askerko T.G. *Osobennosti rosta i razvitiya detej doskol'nogo vozrasta v zavisimosti ot vitaminnogo statusa (kand. dis.)*. Features of growth and development of preschool children, depending on vitamin status (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2007. – 25 p. (in Russian)]
2. Баранов А.А. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. – М.: Педиатр, 2017. – 152 с. [Baranov A.A. *Nacional'naya programma po optimizacii obespechennosti vitaminami i mineral'ny'mi veshhestvami detej Rossii*. National program to optimize the provision of vitamins and minerals for children in Russia. – Moscow: Pediatric, 2017. – 152 p. (in Russian)]
3. Громова О.А. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития // Акушерство и гинекология. – 2017. – №8. – С. 10-20. [Gromova O.A. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and gynecology. – 2017. – N8. – P. 10-20. (in Russian)]
4. Легонькова Т.И. Состояние здоровья детей раннего возраста в зависимости от обеспеченности цинком: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Смоленск, 2003. – 37 с. [Legonkova T.I. *Sostoyanie zdorov'ya detej rannego vozrasta v zavisimosti ot obespechennosti cinkom (doctoral dis.)* The state of health of young children, depending on the availability of zinc (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Smolensk, 2003. – 37 p. (in Russian)]
5. Намазова-Баранова Л.С. Витамины и минеральные вещества в практике педиатра. – М.: Педиатр, 2016. – 299 с. [Namazova-Baranova L.S. *Vitaminy i mineral'ny'e veshhestva v praktike pediatera*. Vitamins and minerals in the practice of a pediatrician. – Moscow: Pediatrician, 2016. – 299 p. (in Russian)]
6. Тутельян В.А. Детское питание: руководство для врачей. – М.: МИА, 2017. – 784 с. [Tutelian V.A. *Detskoe pitanie: rukovodstvo dlya vrachej*. Baby food: a guide for doctors. – Moscow: MIA, 2017. – 784 p. (in Russian)]
7. Хавова Л.А. Состояние зрительного анализатора в комплексной оценке здоровья детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2008. – 20 с. [Khavova L.A. *Sostoyanie zritel'nogo analizatora v kompleksnoj ocenke zdorov'ya detej (kand. dis.)*. State of the visual analyzer in a comprehensive assessment of children's health (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2008. – 20 p. (in Russian)]
8. Штыкова О.Н. Влияние цинкообеспеченности на состояние здоровья детей школьного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2018. – 22 с. [Shtykova O.N. *Vliyanie cinkobespechennosti na sostoyanie zdorov'ya detej shkol'nogo vozrasta (kand. dis.)*. The impact of zinc on the health status of schoolchildren (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2018. – 22 p. (in Russian)]
9. Щеплягина Л.А. Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка на разных этапах онтогенеза (теоретические и практические вопросы) // Лечение и профилактика. – 2012. – №1(2). – С. 6-15. [Scheplyagina L.A. *Lechenie i profilaktika*. Treatment and prevention. – 2012. – N1(2). – P. 6-15. (in Russian)]
10. Zuo X. Zinc finger protein ZFP57 requires its co-factor to recruit DNA methyltransferases and maintains DNA methylation imprint in embryonic stem cells via its transcriptional repression domain // Journal of Biological Chemistry. – 2012. – V.13, N3. – P. 2107-2118.

Информация об авторах

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

Степина Тамара Григорьевна – кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stepinatamara@yandex.ru

Войтенкова Ольга Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: woi-olga@yandex.ru

Штыкова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctoros@mail.ru

Столярова Лариса Анатольевна – ассистент ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stollaran@mail.ru

УДК 616-053.2-089.5

14.01.08 Педиатрия 14.01.20 Анестезиология и реаниматология

КЛИНИКО-ВОЗРАСТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПОЛУЧИВШИХ ПЛАНОВЫЕ И ЭКСТРЕННЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОД ОБЩИМ НАРКОЗОМ
© Авдеева Т.Г.¹, Острейков И.Ф.², Евсеев А.В.¹, Усачев Р.К.^{1,3}¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 2014019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Российская медицинская академия дополнительного профессионального образования, Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1³Смоленская областная клиническая больница, Россия, 214018, г. Смоленск, пр-т Гагарина 27, 27а*Резюме*

Цель. Изучить клинико-возрастную и половую характеристику детей, получивших экстренные и плановые оперативные вмешательства под общим наркозом по данным отделения анестезиологии и реанимации ОКБУЗ СОКБ за 2018 г. Установить частоту встречаемости соматических заболеваний, оказывающих влияние на развитие осложнений и течения раннего посленаркозного периода.

Методика. Проведен анализ и представлены статистические данные по частоте встречаемости экстренного и планового оперативного вмешательства у детей города Смоленска за 2018 г., в зависимости от возраста, пола и наличия соматических заболеваний. Результаты соответствуют годовому отчету работы отделения Анестезиологии и Реанимации. Впервые представлены данные по сопутствующим соматическим патологиям у детей, подвергшихся оперативному вмешательству, и определена частота встречаемости сопутствующих заболеваний. С учетом возраста дети распределены по полу, и возрастным группам: 1-я – от 0 до 3 лет, 2-я – от 4 до 7 лет, 3-я – 8-12 лет, 4-я – 13-18 лет, что соответствует возрастной периодизации [2]. Подобное распределение по возрастам касается детей, получивших как экстренный, так и плановый характер анестезиологического вмешательства. Одновременно учитывались сроки нахождения детей (койко-день) в реанимационном отделении по каждой возрастной группе, развитие у них осложнений, при наличии тех или иных соматических заболеваний.

Результаты. Определены возрастные и половые особенности детей, подвергающимся экстренному и плановому оперативному вмешательству. Установлено, что наиболее часто оперируют по экстренным показаниям детей в возрасте от 13-ти до 18-ти лет ($p < 0,05$), а больше всего детей, подвергается плановым оперативным вмешательствам во 2 группе в возрасте от 4-х до 7 лет ($p < 0,05$). Установлено, что в данной группе детей (4-7 лет) мальчики составляют большинство (58%) от общего числа прооперированных детей в этом возрасте. При изучении наличия соматических патологий, характерных каждой возрастной группе детей, было установлено, что в первой группе наиболее часто отмечаются врожденные пороки развития (26,3%), а во второй, третьей и четвертой группах детей, на первое место выходят заболевания респираторной системы – 32%, 28% и 28,3% соответственно. В ходе анализа среднего количества койко-дней пребывания в стационаре у детей в зависимости от возрастных особенностей и наличия или отсутствия сопутствующих соматических заболеваний, было установлена прямо-пропорциональная связь. Ранний восстановительный послеоперационный период у детей с сопутствующими заболеваниями (не зависимо от основной патологии, требующей оперативной коррекции) протекает длительнее, чем у детей без сопутствующего фона ($p < 0,05$). Установлена связь возраста детей и количества койко-дней пребывания в стационаре. Дети младшего возраста (0-3 лет) требуют более длительного наблюдения в условиях отделения по сравнению с детьми других возрастных групп ($p < 0,05$).

Заключение. Данные исследования выявили частоту проведения планового и экстренного общего наркоза у детей в течение года в условиях крупного реанимационного отделения при областной многопрофильной больницы Смоленской области, в зависимости от возраста, пола, наличия у них сопутствующих заболеваний и определить сроки их пребывания в стационаре с учетом перечисленных факторов. областной многопрофильной больницы Смоленской области. Сделан акцент на имеющиеся у детей сопутствующие заболевания, что с одной стороны должно учитываться при выборе препаратов для проведения премедикации и осуществления у них общего наркоза, а с другой стороны определять выбор терапии для облегчения послеоперационного периода, для предупреждения развития осложнений.

Ключевые слова: дети, возрастные и половые особенности детей, общий наркоз, соматические заболевания, плановые и экстренные оперативные вмешательства

CLINICAL AND AGE CHARACTERISTICS OF CHILDREN AND TEENAGERS WHO RECEIVED PLANNED AND EMERGENCY SURGICAL INTERVENTIONS UNDER GENERAL ANESTHESIA

Avdeeva T.G.¹, Ostreikov I.F.², Evseev A.V.¹, Usachev R.K.^{1,3}¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Russian medical Academy of additional professional education, 2/1 Barricadnaya St., 125993, Moscow, Russia³Smolensk Regional clinical hospital, 27, 27 a, Gagarin Avenue, 214018, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To study the clinical, age and gender characteristics of children receiving emergency and planned surgery under general anesthesia according to the Department of anesthesiology and intensive care of Smolensk regional clinical hospital for 2018, and set the frequency of somatic diseases that affect the development of complications and the course of the early postoperative time.

Methods. The article analyzes and presents statistical data on the frequency of emergency and planned surgical intervention in children in the city of Smolensk in 2018, depending on age, gender and the presence of somatic diseases. Data is presented in accordance with the annual reports of the Department of Anesthesiology and intensive care of Smolensk regional clinical hospital. For the first time, data on concomitant somatic pathologies in children who underwent surgery are presented, and their frequency of occurrence is determined. Taking into account age, children were divided by gender and age groups: 1st - from 0 to 3 years, 2nd - from 4 to 7 years, 3rd - 8-12 years, 4th - 13-18 years, which corresponds to the age periodical [2]. This age distribution is applied to children who have received both emergency and planned anaesthetics. At the same time, the timing of children's stay (bed-day) in the intensive care unit for each age group was taken into account, taking into account the developed complications, in the presence of certain somatic diseases.

Results. The age and gender characteristics of children undergoing emergency and planned surgical intervention were established. It was reliably revealed that the most frequently operated on emergency indications are children aged 13 to 18 years. The most extensive group of children undergoing planned surgical interventions is the group of children from 4 to 7 years. According to the results of further detailed analysis, it was found that in this group of children (4-7 years old), boys make up the majority (58%) of the total number of operated children. When studying the features of somatic pathologies characteristic of each group of children depending on age, it was found that in the group 0-3, the presence of concomitant congenital malformations is most often characteristic (26.3%), and in the groups of children 4-7, 8-12, 13-18 years, respiratory system diseases come out in the first place - 32%, 28% and 28.3%, respectively. When analyzing the average number of hospital bed days in children, depending on age characteristics and the presence or absence of concomitant somatic diseases, a directly proportional relationship was established that the early recovery postoperative period in children with concomitant diseases (regardless of the main pathology requiring surgical correction) is longer than in children without a concomitant background. The relationship between the age and the number of bed days in the hospital was established: young children (0-3 years old) require longer observation in the Department.

Conclusion. The conducted research allows us to establish the age and gender characteristics of children who received planned and emergency General anesthesia during the year in a large intensive care unit at the regional multidisciplinary hospital of the Smolensk region. The paper focuses on the existing concomitant diseases in children, which on the one hand should be taken into account when prescribing certain drugs that have a narcotic effect, and on the other hand, determine the choice of therapy to facilitate the postoperative period, to prevent the development of complications.

of therapy to facilitate the postoperative period, to prevent the development of complications.

Keywords: children, general anesthesia, somatic diseases, surgical intervention

Введение

Дети, подвергающиеся оперативному вмешательству в условиях клиники, получают анестезиологическое пособие в виде общего наркоза [4]. При поступлении в стационар независимо от экстренности или плановости течения основной патологии, врач анестезиолог и оперирующий специалист собирают анамнез жизни, проводят физикальное обследование, выполняют клинко-лабораторную и функциональную диагностику.

Действие анестетиков на иммунную систему носит кратковременный и обратимый характер, однако не исключается, что такое влияние может приобрести клиническое значение, особенно у

иммунокомпрометированных больных, а также после травматических и продолжительных операций [3]. Следовательно, в отношении иммунной системы анестезия играет двоякую роль, при этом ее защитная составляющая обусловлена степенью обеспечения анестезиологической защиты при операциях для снижения стрессовой составляющей оперативного вмешательства. Можно выделить два возможных механизма развития иммуносупрессии, вызываемой анестезией: прямое цитотоксическое воздействие; опосредованное воздействие через изменения в других системах [5].

В настоящее время в педиатрической практике анестезиологические мероприятия применяются довольно широко, так как любые оперативные вмешательства у детей выполняются под наркозом [1]. Тем не менее, литературный поиск показал, что данные, отражающие возрастной и половые различия детей, в ответной реакции на применение анестезиологических средств в детской практике, встречаются редко [2]. Отмечается, что осложнения на фоне применения наркоза особенно часто возникают у детей раннего возраста [6]. При этом роль соматических заболеваний в генезе посленаркозных осложнений с учётом возрастных особенностей организма ребёнка, а также характера оперативного вмешательства практически не изучены.

Проведение научных исследований по изучению возрастных, половых различий, наличия сопутствующих соматических заболеваний при проведении как экстренного, так и планового наркоза, позволит расширить клинко-функциональную характеристику вовлеченных в процесс органов и систем организма, осуществлять соответствующую предоперационную подготовку и проводить необходимую диспансеризацию и реабилитацию в послеоперационный период, включая амбулаторно поликлинические учреждения.

До сих пор не было убедительных статистических данных о госпитализированных при экстренном и плановом оперативном вмешательстве детей под общим наркозом в зависимости от возраста, пола, наличия сопутствующих соматических патологий в условиях реанимационного отделения много профильной больницы, что объяснило актуальность данной работы. Изучение данной проблемы позволит определить группу риска детей по развитию ранних послеоперационных осложнений, оптимизировать проводимую предоперационную и интраоперационную подготовку для снижения возможных осложнений у детей, получающих экстренный и плановый наркоз.

Цель исследования – изучить клинко-возрастную и половую характеристику детей, получивших экстренные и плановые оперативные вмешательства под общим наркозом по данным отделения анестезиологии и реанимации ОКБУЗ СОКБ за 2018 г., и установить частоту встречаемости соматических заболеваний, оказывающих влияние на развитие осложнений и течения раннего посленаркозного периода.

Методика

Проведен анализ и представлены статистические данные по частоте встречаемости экстренного и планового оперативного вмешательства у детей города Смоленской области за 2018 г., в зависимости от возраста, пола и наличия соматических заболеваний. Результаты работы соответствуют годовому отчету работы отделения Анестезиологии и Реанимации. Впервые представлены данные по сопутствующим соматическим патологиям у детей, подвергшихся оперативному вмешательству, и определена их частота встречаемости.

С учетом возраста дети были распределены по полу и группам: 1-я – от 0 до 3 лет, 2-я – от 4 до 7 лет, 3-я – 8-12 лет, 4-я – 13-18 лет, что соответствует возрастной периодизации [2]. Подобное распределение по возрастам касается детей, получивших как экстренный, так и плановый характер анестезиологического вмешательства. в тоже время учитывались сроки нахождения детей (койко-день) в реанимационном отделении по каждой возрастной группе, с учетом развившихся у них осложнений, при наличии тех или иных соматических заболеваний.

Все результаты обработаны статистически. Для проверки гипотезы о нормальности распределения исследуемых признаков использовали критерий согласия χ^2 Пирсона с равно частотной группировкой данных при уровне значимости 0,05. Автоматизацию критерия обеспечивали посредством статистических функций табличного процессора Excel [7]. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась с использованием углового преобразования Фишера. Статистическая значимость признавалась при вероятности >95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Как показывает анализ литературных данных, сохраняется интерес к исследованиям, направленным на изучение причин развития ранних послеоперационных осложнений у детей, с

учетом патогенетических механизмов, влияния общего наркоза на организм ребенка [8, 10]. При этом отсутствуют данные о роли сопутствующих заболеваний у ребенка на развитие осложнений во время проведения наркоза, с учетом его возраста и пола.

Установлено, что сопутствующие заболевания увеличивают не только время восстановительного периода и койко-день пребывания в стационаре, но также негативно сказываются на психо-эмоциональном статусе ребенка [8, 9]. Надо учитывать, что само по себе любое заболевание является стрессом для ребенка, влияет на анестезиологическое обеспечение в предоперационном периоде и интраоперационно, что важно учитывать при проведении общего наркоза [8]. При этом наиболее частая выявляла себя группа детей, подвергаемых оперативному воздействию, это дети дошкольного возраста: от 4 до 7 лет. Чаще данная группа поступает в отделение в плановом порядке, по предварительной записи, в поликлиниках по месту жительства проводится детальная подготовка ребенка перед операцией: его осматривают как специалисты широкого профиля (участковый врач-педиатр), так и специалисты узкого профиля (хирург, травматолог, ЛОР-врач, врачи функциональной диагностики), ребенок сдает общий анализ крови, мочи, ребенку проводятся физикальные методы обследования как в условиях амбулаторной сети, так и в условиях стационара при поступлении.

Что касается диспансерного наблюдения детей и проведения реабилитационных мероприятий в амбулаторно-поликлинических условиях в послеоперационном периоде с учетом имеющейся соматической патологии, то эти сведения отсутствуют. Данная проблема требует дальнейшего изучения, с учетом факторов, отягчающих процесс восстановления в раннем послеоперационном периоде (возраст, пол, наличие соматических заболеваний, характер оперативного вмешательства). Также был проведен анализ частоты возрастной и половой характеристики детей, подвергшихся оперативному вмешательству за 2018 г. на базе ОГБУЗ Смоленской Областной клинической больницы, по данным отделений хирургического профиля (924 ребенка), детского ЛОР (71 детей), стоматологического (26 детей), травматологического отделений (307 детей), и других (260 детей). Общее количество детей, подвергшихся оперативному вмешательству за 2018 г. составило $n=1588$. Установлено, что больше всего детей, подвергшихся оперативному вмешательству, отмечено в возрастной группе от 4 до 7 лет ($p<0,05$) (табл. 1). Оценивая соотношение детей, в зависимости от пола, было установлено, что наиболее часто оперативное вмешательство под общим наркозом получали мальчики в возрастной группе от 4 до 7 лет (58%), девочки наиболее часто подвергались оперативному вмешательству в возрастной группе от 8 до 12 лет (52%) ($p<0,001$).

Таблица 1. Возрастная и половая характеристика детей, получивших общий наркоз в 2018 г. по данным реанимационного отделения ОГБУЗ СОКБ

Возраст	До 3-х лет N1=268#		4-7 лет N2=637#		8-12 лет N3=428#		13-18 лет N4=264#	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Количество N=1588	143* (53%)	125* (47%)	372* (58%)	265* (42%)	205* (48%)	223* (52%)	156* (59%)	108* (41%)

Примечание: * – достоверность различий с исходными значениями ($p\leq 0,05$), # - достоверность различий между группами на аналогичных этапах ($p\leq 0,05$)

Изучая сравнительно-возрастную характеристику детей в зависимости от характера оперативного вмешательства (экстренное/плановое) были получены достоверные данные, согласно которым, наиболее часто экстренные оперативные вмешательства получали дети в возрасте от 13 до 18 лет ($p<0,05$) (табл. 2). Из 264 детей данной возрастной группы только у 27% проводилось экстренное оперативное вмешательство. Наименьшая частота экстренного вмешательства отмечена у детей в возрасте от 0 до 3 лет, только 43 ребенка из 268 детей (16%) этого возраста получали наркоз по экстренным показаниям ($p\leq 0,05$) (табл. 2). Что касается возраста детей, получивших плановую оперативную помощь, с проведением общего наркоза, то наиболее часто это происходит в возрасте с 4 до 7 лет ($p\leq 0,05$), тогда как реже всего в плановом порядке оперируются дети в возрасте от 13 до 18 лет ($p\leq 0,05$) (табл. 2).

Проведен анализ госпитализированных детей, получивших общий наркоз, по данным истории болезни и амбулаторных карт с учетом имеющихся у них наличия сопутствующих соматических заболеваний. Для каждого возраста детей, получивших плановую и экстренную оперативную помощь были установлены наиболее часто встречающиеся те или иные соматические заболевания (табл. 3). Для всех возрастных групп детей выявлены различные соматические заболевания.

Проведен анализ госпитализированных детей, получивших общий наркоз, по данным истории болезни и амбулаторных карт с учетом имеющихся у них наличия сопутствующих соматических заболеваний. Для каждого возраста детей, получивших плановую и экстренную оперативную помощь были установлены наиболее часто встречающиеся те или иные соматические заболевания (табл. 3).

Таблица 2. Сравнительная возрастная и половая характеристика детей, получивших общий наркоз при экстренных и плановых вмешательствах в 2018 г.

Возраст	До 3-х лет		4-7 лет		8-12 лет		13-18 лет	
	Экстр.	План.	Экстр.	План.	Экстр.	План.	Экстр.	План.
Характер оперативного вмешательства	43*	225*	126*	511*	107*	321*	71*	193*
Мальчики	25*	108*	51*	274*	66*	178*	36*	94*
Девочки	18#	117#	75#	237#	41*	143*	35*	99*

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

Для всех возрастных групп детей выявлены различные соматические заболевания. Особенно часто в возрастной группе детей от 0 до 3 лет (всего 137 детей) встречались врожденные пороки развития (26,3%) и заболевания желудочно-кишечного тракта (19,7%), причем при данных патологиях чаще болели мальчики ($p < 0,05$). В группе детей от 4 до 7 лет количество детей с соматическими заболеваниями составило 384 ребенка, при этом значительно уменьшается в этом возрасте доля врожденной сопутствующей патологии (12%) и на первое место выходят заболевания респираторной системы (32%), ($p < 0,05$). Соматические заболевания в группе детей от 8 до 12 лет имеются у 206 человек. Также наиболее часто у них представлены респираторные заболевания (28%) и патология пищеварительного тракта (26%), ($p < 0,05$). В группе детей подросткового возраста (от 12 до 18 лет) количество детей с соматическими заболеваниями составило 102 ребенка, наиболее часто в качестве сопутствующих патологий у них имеют место заболевания респираторной (28,4%) и пищеварительной системы (26,5%), ($p < 0,05$).

Таблица 3. Распространенность сопутствующих заболеваний у детей, получивших общий наркоз в зависимости от возраста и пола

Заболевания	Возраст			
	От 0 до 3 N1=137#	4-7 N2=384#	8-12 N3=206#	13-18 N4=102#
Врожденные пороки развития	36 (26,3%)*	46 (12%)*	16 (8%)*	3 (3%)*
Мальчики	19*	25*	11*	2*
Девочки	17*	21*	5*	1*
Заболевания ЦНС	25 (18,2%)*	57 (15%)*	33 (16%)*	15 (14,7%)*
Мальчики	11*	32*	10#	7#
Девочки	14	25	23	8
Сердечно-сосудистая система	16 (11,7%)*	54 (14%)*	27 (13%)	10 (9,8%)
Мальчики	7*	23*	17#	4#
Девочки	9#	31#	10*	6*
Респираторная система	22 (16,05%)*	123 (32%)*	57 (28%)*	29 (28,4%)*
Мальчики	12#	74#	28*	16*
Девочки	10#	49#	29#	13#
Пищеварительная система	27 (19,7%)#	76 (20%)#	53 (26%)*	27(26,5%)*
Мальчики	15#	45#	24*	19*
девочки	12*	31*	29	8
Другие	11 (8,05%)*	28 (7%)*	20 (9%)*	18 (17,6%)*
Мальчики	6#	15#	11#	7#
Девочки	5*	13*	9*	11*

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

При анализе среднего количества койко-дней пребывания в стационаре у детей в зависимости от возрастных особенностей и наличия или отсутствия сопутствующих соматических заболеваний, нами была установлена прямо-пропорциональная связь. Ранний восстановительный послеоперационный период у детей с сопутствующими заболеваниями (не зависимо от основной как от основной патологии, так и возраста) протекает длительнее, чем у детей без сопутствующей

патологии. Установлена связь возраста и количества койко-дней пребывания в стационаре. Дольше всего в стационаре находятся дети младшего возраста (0-3 лет) и требуют более длительного наблюдения в условиях различных отделений многопрофильной больницы и лечения ($p \leq 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4. Показатели койко-дней нахождения детей в стационаре, получивших общий наркоз с учетом возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний

Возраст (лет)		0-3		4-7		8-12		13-18	
Пол		м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Количество Койко-дней	При наличии соматических заболеваний	8,1*	7,4*	6,8*	7,2*	6,7*	6,6*	5,8*	6,2*
	Без соматических заболеваний	7,9*	6,4*	6,7*	6,5*	5,7#	5,9#	5,9#	5,7#
	При экстренном оперативном вмешательстве	11,7*	12,2*	9,6*	9,8*	10, 1*	10,4*	8,9*	9,3*
	При плановом оперативном вмешательстве	9,8#	9,4#	6,3*	5,9*	6,0#	5,7#	5,4*	5,2*

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

Заключение

Недостаточно изучено в современных условиях качество диспансерного наблюдения и проведения реабилитационных мероприятий у детей с сопутствующими заболеваниями, как в ранний послеоперационный период, так и в течении месяца после операции. В связи с этим требуется дальнейшее изучение причин, влияющих на течение наркозного и посленаркозного периода. К факторам риска могут быть отнесены, возрастные, половые особенности детского организма, наличия соматических заболеваний, вид общего наркоза (комбинированная анестезия, ингаляционно-масочная анестезия, внутривенная). Длительность пребывания больного в условиях стационара определяется не только характером проведения оперативного вмешательства под общим наркозом, но и наличием сопутствующих заболеваний. При этом недостаточно учитываются параметры иммунологических, гипоксических маркеров, функциональные способности иммунной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем, которые чаще всего определяют сопутствующие заболевания.

Проведенные исследования установили возрастную и половую характеристику детей, получивших плановые и экстренные оперативные вмешательства в условиях многопрофильной больницы Смоленской области по данным отделения анестезиологии и реанимации. Определена частота встречаемости сопутствующих заболеваний у детей различных групп, получивших экстренные и плановые оперативные вмешательства, с учетом возраста и пола. Изучена длительность пребывания больного ребенка на койке после проведения оперативного вмешательства под общим наркозом в плановом и экстренном порядке с учетом возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Показано, что более длительный восстановительный период, как при экстренных, так и плановых оперативных вмешательствах отмечается у детей в возрасте от 0 до 3 лет, при этом наиболее часто дети имеют отягощенный анамнез по наличию у них врожденных пороков органов и систем. Наиболее часто нуждаются в оказании плановой помощи дети в возрасте от 4 до 7 лет, а экстренной – дети от 13 до 18 лет, что требует предварительной подготовки, с учетом наличия патологии респираторной и пищеварительной системы в этих возрастных группах. Как в раннем послеоперационном периоде, так и после выписки из стационара в амбулаторно-поликлинических условиях, необходимо длительное наблюдение за детьми, перенесшими плановые и экстренные оперативные вмешательства, не только с учетом основной хирургической патологии, но также имеющихся сопутствующих заболеваний у детей.

Литература (references)

1. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Неотложная педиатрия // Вестник экстренной медицины. – 2017. – Т.22(93), №12/2. – С. 15-18. [Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I., Pshenisnov K.V. *Vestnik jekstrennoj mediciny*. Journal of emergency medicine. – 2017 – V.22(93). – N12/2. – P. 15-18. (in Russian)]

2. Вельтищев Ю.Е., Шаробаро В.Е. Неотложные состояния у детей. – М., 2011. – 512 с. [Veltischev Yu.E., Sharobaro V.E. *Neotlozhnye sostojanija u detej*. Urgent conditions in children. – Moscow. – 2011. – 512 p. (in Russian)]
3. Евсеева М.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т.6, №1. – С. 3-25. [Evseeva M.A., Evseev A.V., Pravdivcev V.A., Shabanov P.D. *Obzory poklinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2008. – V.6, N1. – P. 3-25. (in Russian)]
4. Идам-Сюрюн Д.И., Жиркова Ю.В., Михельсон В.А., Сепбаева А.Д. Немедикаментозные методы профилактики боли у новорожденных детей // Анестезиология и реаниматология. – М.: Медгиз, 2008. – №1. – С. 60-63. [Idam-Syuryun D. I., Zhirkova Yu. V., Mikhelson V. A., Sepbaeva A.D. *Anesteziologija i reanimatologija*. Anesthesiology and intensive care. – Moscow: Medgiz, 2008. – N1. – P. 60-63.(in Russia)]
5. 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)]
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N3 – P. 3-12. (in Russian)]
7. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки в фармакологических исследованиях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 55-66. [Ljamec L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 55-66. (in Russian)]
8. Михельсон В.А., Жиркова Ю.В., Идам-Сюрюн Д.И. и др. Профилактика и лечение болевого синдрома у новорожденных детей // Общая реаниматология. – 2007. – Т.3, №5-6. – С. 148-152. [Mihel'son V.A., Zhirkova Ju.V., Idam-Sjurjun D.I. i dr. *Obshhaja reanimatologija*. General resuscitation. – V3, N5-6. – P. 148-152. (in Russian)]
9. Михельсон В.А., Сепбаева А.Д., Жиркова Ю.В. и др. Центральная гемодинамика при оперативных вмешательствах у новорожденных детей // Всероссийский образовательный конгресс анестезиологов и реаниматологов Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации. – М., 2008. – С. 58. [Mikhelson V. A., Sepbaeva A.D., Zhirkova Yu. V. i dr. *Vserossijskij obrazovatel'nyj kongress anesteziologov i reanimatologov Sovremennnye dostizhenija i budushhee anesteziologii-reanimatologii v Rossijskoj Federacii*. All-Russian educational Congress of anesthesiologists and resuscitators Modern achievements and the future of anesthesiology and resuscitation in the Russian Federation. – Moscow, 2008. – P. 58. (in Russian)]
10. Острейков И.Ф. Анестезиологическая защита приоперативных вмешательствах у детей и оценка ее эффективности. – Москва, 1983. – С. 4-30. [Ostrejkov I.F. *Anesteziologicheskaja zashhita prioperativnyh vmeshatel'stvah u detej i ocenka ee jeffektivnosti*. Anesthetic protection during surgical interventions in newborns, 1983. – P. 4-30. (in Russian)]

Информация об авторах

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

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

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

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

CLINICAL CASE OF LEUKOENCEPHALOPATHY WITH BRAIN STEM AND SPINAL CORD INVOLVEMENT AND LACTATE ELEVATION**© Simonenko V.V.¹, Vakal T.N.¹, Mikhalik D.S.², Zhukov G.V.², Nikolaenkova L.I.², Egorova A.O.³**¹ Smolensk Railway Station Clinical Hospital, 15, 1-st Krasnoflotskij Lane, 214025, Smolensk, Russia² Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj Str., 214019, Smolensk, Russia³ "UTRO" LLC, 4, Lugovaya Str., Kiselyovka village, Smolensk region, Russia, 214036*Abstract***Objective.** To demonstrate a case history of leukoencephalopathy with predominant brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation with onset in adult female patient.**Methods.** The authors described a clinical case of adult female patient with leukoencephalopathy with predominant brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. An analysis of clinical information in Russian and foreign references on prevalence of this disease in population, its clinical signs, diagnostic peculiarities and management was performed.**Results.** Differential diagnosis of demyelinating central nervous system lesions in the female patient aged 31 years was successively fulfilled with the identification of leukoencephalopathy with predominant brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation with late onset at the neurological department of Smolensk Railway Station Clinical Hospital.**Conclusion.** In general practice it should be remembered of possibility to encounter the clinic signs of the relatively rare hereditary disease, such as leukoencephalopathy with predominant brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation with late onset.**Keywords:** leukoencephalopathy, brain stem, spinal cord, magnetic resonance imaging, case history**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ С ПОРАЖЕНИЕМ СТВОЛА МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ЛАКТАТА****Симоненко В.В.¹, Вакал Т.Н.¹, Михалик Д.С.², Жуков Г.В.², Николаенкова Л.И.², Егорова А.О.³**¹ ЧУЗ «Клиническая больница ОАО «РЖД» г. Смоленск», Россия, 214025, Смоленск,

1-й Краснофлотский пер., 15

² Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск,

ул. Крупской, 28

³ ООО «УТРО», Россия, 214036, Смоленская обл., Смоленский р-н, д. Киселевка, ул. Луговая, 4*Резюме***Цель.** Представить клинический случай лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата у взрослой пациентки.**Методика.** Представлен наблюдаемый авторами клинический случай лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата с поздним дебютом у взрослой пациентки. Проведен анализ клинической информации отечественных и зарубежных источников о частоте возникновения этой патологии в общей популяции, клинической картине, особенностях диагностики и ведении.**Результаты.** В клинических условиях неврологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница ОАО «РЖД» г. Смоленск» был успешно проведен дифференциальный диагноз демиелинизирующих поражений центральной нервной системы с распознаванием лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата с поздним дебютом.**Заключение.** В условиях терапевтической практики следует помнить о возможности встретиться с относительно редкой наследственной патологией центральной нервной системы в виде лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата с поздним дебютом.**Ключевые слова:** рассеянный склероз, аутоиммунное заболевание, эмпиема плевры, клинический случай

Introduction

Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) is a rare inherited autosomal recessive disease of the nervous system (leukodystrophy) characterized by slowly progressive pyramidal, cerebellar and dorsal column dysfunction. Although its epidemiology is considered rare, the exact prevalence is not known. This pathology is based on mitochondrial dysfunction described by Van der Knaap et al. [1, 19]. LBSL progression is associated with DARS2 gene mutations, mapped on chromosome 1 (1q25.1 locus) and encoding mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase which is necessary for the synthesis of all mitochondrial proteins [11]. Mutations do not lead to complete shutdown of this enzyme but only reduce its activity. This fact explains the clinical difference as well as relatively positive disease's outcome. It was also found that the molecules of mutant enzyme forms are much larger, breakable and stress sensitive as compared to the normal type [10]. Mutation rate in the general population is low, except of Finland, where this rate is 1:95 [7, 10].

The disease is characterized by slowly progressive spasticity and cerebellar ataxia as well as signs of damage of the posterior funicles of the spinal cord. Patients with LBSL typically first become symptomatic in early childhood, most commonly between two and six years of age, but there are early-onset and juvenile-onset forms as well. Typical symptoms include: ataxia, particularly gait ataxia, spasticity, predominantly affecting legs more than arms and proprioceptive loss. Tendon reflexes remain intact as a rule. Deep sensation is damaged significantly resulting to the sensory ataxia. Disease also involves peripheral nervous system with distal muscle weakness, hypo- and areflexia and decrease of surface sensation as well. Cognitive impairment is observed usually much later. Some patients have convulsive syndrome ceased with medication [3, 6, 14, 17-19].

Clinical features of LBSL vary from severe neonatal cases leading to death in early childhood to late forms manifested by moderate motor deficiency [15, 19]. There are only rare references described the adult LBSL cases up to date [1, 5, 9, 10, 16]. According to the authors, the age of patients with late onset of LBSL varies from 20 to 35 years. All the patients described mild symptoms of moderate spastic tetraparesis more affecting the legs, cerebellar ataxia and decrease of deep sensation. It was proved that the disease progresses slowly and without exacerbations, however, cases of exacerbation were described after infectious diseases accompanied by fever, as well as after traumatic brain injuries [1, 5, 13, 16].

LBSL with late onset is characterized by the highest percentage of erroneous diagnosis. We present here a clinical case of LBSL with the onset of the disease in adulthood.

Methods

The authors present a clinical case of leukoencephalopathy with predominant lesions of the brain stem, spinal cord and increased lactate (LBSL) with the onset in adulthood. The analysis of clinical information of Russian and foreign references on the prevalence of this pathology in the population, its clinical manifestations, diagnostic features and management of these patients was performed.

Clinical case history

32-years old female patient K.E.A. was admitted to the neurological department of Smolensk Railway Station Clinical Hospital in June of 2019 due to diagnosis: demyelinating central nervous system (CNS) disease, remitting multiple sclerosis, acute stage (case report form N4770/352). On admission she complained of weakness in her legs, difficulty in walking, impaired sensation in the upper and lower extremities. It was found that she manifested the first neurological complaints in 2013 after surgery (caesarean section), when the female patient noted some awkwardness in walking during recovery. She came to see a neurologist, and she was examined with brain magnetic resonance imaging (MRI) resulted in multiple sclerosis suspicion. The patient was observed at the local hospital. In spring of 2016 she noted the weakness increase in her legs and unsteadiness in walking. The patient was consulted at the department of neurology and neurosurgery of Smolensk State Medical University (SSMU). Foci of demyelination were identified on the brain MRI, prone to fusion involved the radiant crown, the brain stem without the contrast accumulation. Neurotrophic treatment was recommended and the administration of multiple sclerosis modifying drug, but the patient refused the latter. Another exacerbation occurred in May of 2019 after acute respiratory infection. The patient complained of weakness and sensation disorders in her legs as well as difficulty in walking. She came to see the doctors again at the department of neurology and neurosurgery of SSMU. Another brain MRI was performed. Multiple supra- and infratentorial foci of an altered signal from the brain were detected, as well as the foci of periventricular leukodystrophy were described in the spinal cord (see Fig. 1). The patient was admitted to the neurological department for thorough examination and treatment.

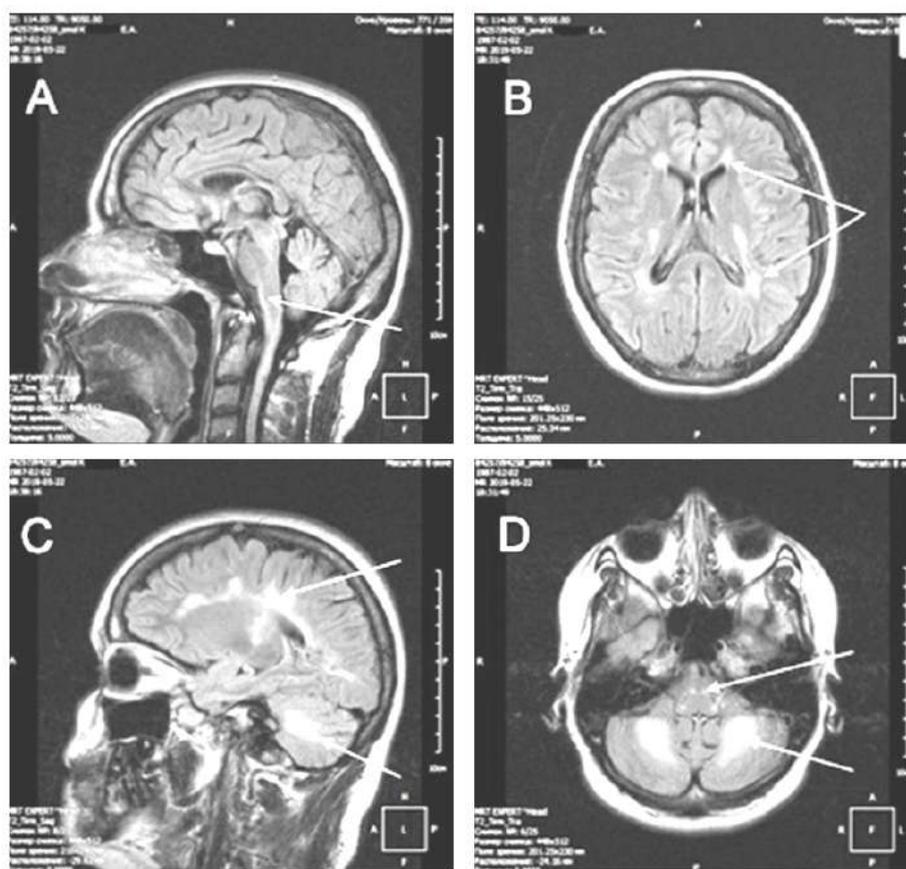


Fig. 1. Brain MRI of the female patient K.E.A., performed on 22.05.2019 with magnetic flux density of 1.5 T in T2 FLAIR mode (so called diminished signal from the cerebrospinal fluid). A – sagittal section, the white arrow indicates the lesions of the rostral parts of the brain stem. B – axial section, the arrows indicate symmetrical paraventricular foci with no damage of U-shaped fibers. C – sagittal section, the arrows indicate foci in the cerebellar radiant crown. D – axial section, the arrows indicate symmetrical foci in the cerebellum, and typical signal change from the pyramids as well

Neurological status on admission

The patient's consciousness was clear. She was smart at communicating, oriented correctly in the place, time and herself. Craniocerebral nerves: I-st cranial nerve — reaction to smells was normal. II-nd cranial nerve – she focused her eyes on different objects and she distinguished the colors properly, there were no visual fields defects. III, IV, VI cranial nerves – there was no ptosis, the eye-slits were asymmetrical, the pupils were D=S, pupillary response to light was retained directly and friendly, there was no exophthalmos, horizontal nystagmus was observed with the extreme abduction of the eyeballs. Pathologic restriction of the volume of the eyeballs movements was not revealed, there was no diplopia, convergence and accommodation were not broken. V cranial nerve – mandible movement was not limited, the skin sensitivity was normal, tenderness palpation was not revealed in the trigeminal points, conjunctival and corneal reflexes were normal. VII cranial nerve – the patient's face was symmetrical, brow reflex was normal, D=S, taste sensation on the front 2/3 of the tongue was normal. VIII cranial nerve – responds to sound stimuli were the same on both sides. IX and X cranial nerves – uvula was located in the center, palatal curtains were movable, swallowing and phonation were normal, palatal and pharyngeal reflexes were preserved, taste sensation on the back third of the tongue was normal as well. XI cranial nerve – shoulders and shoulder blades were symmetrical, the patient's head was along the median line. XII cranial nerve – tongue was in the middle, there were no fibrillations and fasciculations. Reflexes of oral automatism were negative. There were no meningeal signs. Tendon and periosteal reflexes were brisk, D=S, more hyperactive from the lower extremities. Pathological signs from the arms were not detected. There was positive Babinsky reflex from both legs. Abdominal reflexes were decreased, there were feet clonus. Muscle strength of the upper extremities was sufficient, and it was of 3 points in the right lower extremity and of 4 points from the left side. Deep conductive sensation was abnormal (vibration sensation

on her right foot lasted 4 sec, and on the left one - 6-7 sec, on the right hand it was 7-8 sec, and on the left one – prolonged up to 9-10 sec). Exteroceptive sensation was normal. The female patient produced wobble with negative Romberg's sign. Coordination tests were performed with ataxia, diminished from the lower extremities. There were gait changes of the paretic type. Pelvic organs functions were normal. No cognitive disorders were identified while neuropsychological testing.

The patient was examined according to medical and economic standards, including blood and urine tests, blood biochemistry, HIV antibodies, HBs and HCV antigens, microprecipitation reaction with cardiolipin antigen. All the tests were within the reference values. Lumbar puncture was performed with microscopic, biochemical, microbiological examination of cerebrospinal fluid, paired blood serum and cerebrospinal fluid to reveal oligoclonal IgG, resulted in synthesis I type, which is not characteristic for autoimmune inflammatory process in the CNS. Infectious CNS lesion was also excluded. The patient underwent MRI of the cervical spine which revealed symmetrical increase of MR signal from the dorsolateral and posterior parts of the spinal cord and local expansion of the central channel of the spinal cord. Based on the above mentioned data, case history and neurological status as well, the diagnosis was changed to leukoencephalopathy with predominant lesions of the brain stem, spinal cord and increase of serum lactate in accordance with diagnostic criteria.

In October 2019 the patient gave the result of DARS2 gene analysis by means of direct automatic sequencing at the "Medical Genetics Research Center named after Academician N.P. Bochkov". The analysis of exons 3 and 5 as well as the adjacent intron sites revealed the sequences described in the databases that confirmed the diagnosis. The female patient was recommended to repeat neurometabolic treatment courses, to do physical exercises to maintain her physical activity and intellectual and mental functions and an examination of sibs as well.

Discussion

Key diagnostic features of LBSL are the focal or confluent MR signal changes (of low intensity on T1 and of high intense on T2-weighted images) in the brain white matter, including subcortical spaces, in the posterior funicles of the spinal cord, either in the lateral corticospinal tracts or in the medullar pyramids and at the chiasm of the medullar median loop. It is sufficient to detect these changes at the cervical level of the spinal cord [12, 15, 19]. T1 MRI, or T1-weighted MRI, provides images with the contrast that is derived from the longitudinal time of relaxation of the explored brain tissue. The shorter the relaxation time is, the brighter the resulting images. This image weighting is useful for assessing the cerebral cortex. T2 MRI, or T2-weighted MRI, provides images with the contrast based on the T2, or transverse relaxation time of the soft tissue being explored. Resulting images would appear brighter in case of longer transverse relaxation. T2-weighted image is useful for detecting edema and inflammation, revealing white matter lesions.

Additional criteria are the following: MR signal changes (of low intensity on T1 and of high intense on T2-weighted images) in the corpus callosum, in the posterior femur of the internal capsule, in the superior and inferior cerebellar pedunculi, in the nucleus of the midbrain pathway of trigeminal nerve, in the anterior spinocerebellar medullar tract and in the white cerebellar matter. The diagnosis is considered probable if there are all the main criteria and one additional sign of another disease, which had our female patient [5, 10, 17-19]. In most of patients MR spectroscopy reveals an increase of lactate in their altered white matter however this criteria is non-specific. Therefore this examination was not carried out in our patient. LBSL is diagnosed reliable after detection of typical MRI pattern and in case of DARS2 gene biallelic mutation. Our female patient was recommended to make DARS2 gene mutation test then to come to see a consulting neurologist at out-patients department for treatment of demyelinating and neurodegenerative diseases.

Diagnosis and differential diagnosis of LBSL is a hard task. Standard laboratory tests including cerebrospinal fluid reveal as a rule no deviations out of normal ranges. In contrast to other mitochondrial diseases, muscle tissue biopsy and morphologic assessment of myocytes, fibroblasts and lymphoblasts do not show any signs of mitochondrial dysfunction [1, 18, 19]. Hence the brain MRI may be considered as the key diagnostic method that precedes more complex molecular genetic testing.

This clinical case demonstrates the importance of correct interpretation of patient's complaints, anamnesis, general examination results and MRI data in order to avoid diagnostic errors and to administer proper treatment and rehabilitation. Differential diagnosis of LBSL is carried out from various pathologies of the nervous system occurring white matter lesions, for example leukodystrophy and inflammatory nervous system diseases as well. The onset of LBSL may appear after infection and it may have undulating course. Therefore differential diagnosis should be carried out with acute disseminated encephalomyelitis, the foci of demyelination in the latter one are located asymmetrically on MRI, with

predominant lesion of subcortical areas and relatively intact periventricular white matter. These foci have indistinctly delimited edges of the lesion and accumulate contrast substance.

In pseudotumorous case of multiple sclerosis contrast-positive foci of demyelination are visualized with pronounced perifocal edema. The combination of ataxia and above mentioned lesions in brain white matter, in the posterior funicles, in the area of the lateral corticospinal pathways may occur in case of B₁₂-deficiency but the main changes in the latter case occur in the spinal cord. Hypomyelination involving the spinal cord and brain stem, spasticity in the patient's legs may mimic multiple sclerosis. Multiple sclerosis is the first common diagnosis in these patients and it leads to corticosteroid treatment and administration of disease-modifying medication. In case of LBSL lesion areas do not accumulate contrast substance, there is no intrathecal synthesis of oligoclonal antibodies, and there is no optic nerve lesion. These findings corresponded to the examination data of our female patient [1, 6, 19].

Unfortunately there is no etiotropic treatment for LBSL up to date. The patients are given usually nonspecific treatment: metabolic and nootropic medications, physical exercises and physiotherapy (to prevent contractures), anticonvulsant drugs in case of seizures, and psychological assistance as well.

Conclusion

1. It is necessary to analyze carefully the clinical picture and additional examinations data in order to build a proper diagnostic algorithm and to avoid any diagnostic errors, since the patients with hereditary leukodystrophy with late onset particularly LBSL may simulate the signs of common neurological diseases.
2. Comprehensive analysis of the clinical picture and genetic mapping together with MRI signs allow promptly diagnosis of the relatively rare form of leukodystrophy LBSL with onset in adulthood.

References

1. Мороз А.А. Наследственные заболевания нервной системы у взрослых, ассоциированные с патологией белого вещества головного мозга. Дис. ... канд. мед наук. – Москва, 2018. – 143 с. [*Moroz A.A. Nasledstvennyye zabolevaniya nervnoy sistemy u vzroslykh, assotsiirovannyye s patologiyey belogo veshchestva golovnoy mozga (kandidat. dis.)*. Hereditary diseases of nervous system in adults associated with brain white matter pathology (Philosophy Doctor in Med. Thesis). – Moscow, 2018. – 143 p. (in Russian)]
2. Finsterer J. Ataxias with autosomal, X-chromosomal or maternal inheritance // *Canadian Journal of Neurologic Sciences*. – 2009. – V.36. – P. 409-428.
3. Isohanni P., Linnankivi T. DARS2 mutations in mitochondrial leukoencephalopathy and multiple sclerosis // *Journal of Medical Genetics*. – 2010. – V.47. – P.66-70.
4. Kassem H., Wafaie A., Abdelfattah S. et al. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL): assessment of the involved white matter tracts by MRI // *European Journal of Radiology*. – 2014. – V.83, N1. – P. 191-196.
5. Labauge P., Rouillet E., Boespflug-Tanguy O. et al. Familial, adult onset form of leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement: inconstant high brain lactate and very slow disease progression // *European Neurology*. – 2007. – V.58. – P. 59-61.
6. Linnankivi T., Lundbom N., Autti T. et al. Five new cases of a recently described leukoencephalopathy with high brain lactate // *Neurology*. – 2004. – V.63. – P. 688-692.
7. Miyake N., Yamashita S., Kurosawa K. et al. A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant // *Clinical Genetics*. – 2011. – V.80. – P.293-296.
8. Moore SA, Kumar N, Gavrilova R.H. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement (and high lactate): raising the bar for diagnosis // *Journal of Neurology*. – 2012. – V.259, N11. – P.2494-2497.
9. Petzold G.C., Bohner G., Klingebiel R. et al. Adult onset leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and normal lactate // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2006. – V.77. – P. 889-891.
10. Sauter C., Lorber B., Gaudry A. et al. Neurodegenerative disease associated mutants of a human mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetase present individual molecular signatures // *Scientific Reports*. – 2015. – V.5. – P. 17332.
11. Scheper G.C., van der Klok T., van Andel R.J. et al. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation // *Natural Genetics*. – 2007. – V.39. – P. 534-539.

12. Serkov S.V., Pronin I.N., Bykova O.V. et al. Five patients with a recently described novel leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and elevated lactate // *Neuropediatrics*. – 2004. – V.35. – P.1-5.
13. Stanley E.R., Berg K.L., Einstein D.B. et al. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and high lactate: quantitative magnetic resonance imaging // *Brain*. – 2011. – V.134. – P. 3333-3341.
14. Steenweg M.E., van Berge L., van Berkel C.G. et al. Early-onset LBSL: how severe does it get? // *Neuropediatrics* – 2012. – V.43. – P. 332-338.
15. Synofzik M., Schicks J., Lindig T. et al. Acetazolamide-responsive exercise-induced episodic ataxia associated with a novel homozygous DARS2 mutation // *Journal of Medical Genetics*. – 2011. – V.48, N10. – P. 713-715.
16. Távora D.G., Nakayama M., Gama R.L. et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high brain lactate: report of three Brazilian patients // *Arquivos de Neuropsiquiatria*. – 2007. – V.65. – P.506-511.
17. Uluc K., Baskan O., Yildirim K.A. et al. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and high lactate: a genetically proven case with distinct MRI findings // *Journal of Neurologic Sciences*. – 2008. – V.273. – P. 118-122.
18. Van Berge L., Hamilton E.M., Linnankivi T. et al. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy // *Brain*. – 2014. – V.137. – P.1019-1029.
19. Van der Knaap M.S., Van der Voorn P., Barkhof F. et al. A New Leukoencephalopathy with Brain Stem and Spinal Cord Involvement and High Lactate // *Annals of Neurology*. – 2003. – V.53, N2. – P. 252-258.

Information of the authors

Simonenko Vadim V. – Neurologist of Neurology Department at Smolensk Railway Station Clinical Hospital. E-mail: vadim.simonenko88@mail.ru

Vakal Tatyana N. – Head of Neurology Department at Smolensk Railway Station Clinical Hospital. E-mail: tanyavakal@gmail.com

Mikhailik Dmitrii S. – DM, Professor, Head of Chair of Therapy, Pediatrics and Stomatology Faculties at Smolensk State Medical University. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Zhukov Gennadii V. – Ph.D. in Medicine, Assistant of Chair of Therapy, Pediatrics and Stomatology Faculties at Smolensk State Medical University. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Nikolaenkova Ludviga I. – Ph.D. in Medicine, Assistant of Chair of Therapy, Pediatrics and Stomatology Faculties at Smolensk State Medical University. E-mail: i6.van@mail.ru

Egorova Anastasia O. – Neurologist of Neurology Department at Smolensk Railway Station Clinical Hospital. E-mail: nastenka921@mail.ru

Информация об авторах

Симоненко Вадим Владимирович – врач-невролог ЧУЗ «Клиническая больница ОАО «РЖД» E-mail: vadim.simonenko88@mail.ru

Вакал Татьяна Николаевна – заведующая неврологическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница ОАО «РЖД» E-mail: tanyavakal@gmail.com

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

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

Николаенкова Людвиг Ивановна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: i6.van@mail.ru

Егорова Анастасия Олеговна – врач-невролог ЧУЗ «Клиническая больница ОАО «РЖД». E-mail: nastenka921@mail.ru

УДК 617-089:616-7

14.01.15 Травматология и ортопедия

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕХАНИКО-ПРОЧНОСТНЫХ СВОЙСТВ УГЛЕРОДНОГО НАНОСТРУКТУРНОГО ИМПЛАНТАТА И НАТИВНОЙ КОСТИ

© Гаврюшенко Н.С., Батраков С.Ю., Баламетов С.Г.

*Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10**Резюме*

Цель. Сравнительная характеристика механико-прочностных свойств углеродного наноструктурного имплантата (УНИ) и нативной кости при физиологической нагрузке

Методика. Проведены исследования на испытательной машине LFM 50 kN на образцах УНИ и нативной кости. Было взято по 3 образца каждого материала. С помощью данной машины преобразовывались образцы подвергали сжатию. Полученные данные в виде предела прочности преобразовывались с помощью встроенного компьютера на графике и давали оценку прочностным свойствам образцов. Эти данные преобразовывались в диаграммы для расчета относительной деформации образцов УНИ и нативной кости.

Результаты. Полученные результаты механико-прочностных свойств образцов УНИ и нативной кости имеют различные значения. Данные рассчитывались на диаграммах, с учетом возможных физиологических нагрузок. Прочностные свойства в виде значения предела прочности нативной кости незначительно превышают таковые УНИ. Однако, значения относительной деформации, как показателя жесткости, образцов УНИ в 2 раза выше нативной кости.

Заключение. Прочностные свойства и деформирующие способности УНИ позволяют использовать УНИ при замещении кости при пострезекционных дефектах при опухолевых поражениях костной ткани, а так же при деформациях, без риска возникновения нежелательных механических осложнений в виде разрушения УНИ при нагрузках и/или возникновению резорбции кости в пределах физиологической нагрузки.

Ключевые слова: углеродный наноструктурный имплантат, нативная кость, испытательная машина, физиологическая нагрузка

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF MECHANICAL STRENGTH PROPERTIES OF THE CARBON NANOSTRUCTURAL IMPLANT AND NATIVE BONE

Gavryushenko N.S., Batrakov S.Yu., Balametov S.G.

*National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics of N.N. Priorov, 10, Priorova St., 127299, Moscow, Russia**Abstract*

Objective. Comparative characteristic of mechanical-strength properties of carbon nanostructural implant (CNI) and native bone in physiological loading.

Methods. Researches on a testing machine of LFM of 50 kN on exemplars of the CNI and native bone were conducted. About 3 specimens from each material were taken. By means of this testing machine the presented specimens were subjected to compression. The obtained data in the form of ultimate strength were transformed by means of the firmware computer on graphics and gave an assessment to strength properties of the specimens. These data were transformed to charts for calculation of the relative deformation of the specimens of the CNI and native bone.

Results. The received results of mechanical-strength properties of the specimens of the CNI and native bone have various values. Data were calculated on charts, taking into account possible physiological loading. Strength properties in the form of value of ultimate strength of a native bone slightly exceed those for CNI. However, such values of the relative deformation as rigidity index, specimens of CNI were twice higher than in native bone.

Conclusion. The received results of mechanical-strength properties of the specimens of the CNI and native bone have various values. Data were calculated on charts, taking into account possible physiological loading. Strength properties in the form of value of ultimate strength of a native bone

slightly exceed those of CNI. However, such values of the relative deformation as rigidity index, specimens of CNI are twice higher than in native bone.

Keywords: carbon nanostructural implant, native bone, testing machine, physiological loading

Введение

На сегодняшний день вопрос замещения пострезекционных дефектов костной ткани остается открытым. В литературе идут дискуссии по поводу способов замещения и вариантов фиксации имплантатов до сих пор не имеется единого мнения насчет выбора оптимальной хирургической тактики и материала для замещения дефекта кости.

Существует множество материалов для замещения костной ткани, при этом каждый из них имеет свои достоинства и недостатки и потому исключается обобщенное применение одного из них. К любому имплантату предъявляются медико-биологические и физико-технические требования. Медико-биологическими критериями являются инертность к окружающим тканям, отсутствие токсичности и канцерогенности самого материала и продуктов его распада. К физико-техническим требованиям можно отнести схожесть по физическим и механическим характеристикам имплантата и костной ткани: предел прочности при сжатии и растяжении, модуль упругости, пористость материала. Поиски материала, обладающего высокой биологической совместимостью и необходимыми прочностными характеристиками, привели к разработке и внедрению в медицинскую практику имплантатов из углерода. Углерод является одним из незаменимых химических элементов, который входит в микроструктуру всех живых тканей организма. Первое применение углерода в качестве имплантата приходится на 60-е годы прошлого столетия [10]. Однако, механические свойства углеродного материала не позволили применять его в условиях значительных и даже умеренных механических нагрузок. Поэтому углерод начал применяться в комбинации с другими материалами или использовался в виде модификаций. Были проведены многочисленные экспериментальные исследования с целью оценки физико-механических свойств перед использованием углеродных имплантатов [2, 4]. Чрезмерная жесткость материала или низкая прочность ставили под сомнения его применение в качестве костно-замещающего материала. С начала 90-х годов удалось модифицировать данный материал, что привело к увеличению его прочностных характеристик, что снова вызвало интерес к углеродным имплантатам [3, 8].

Для оценки механико-технических и биомеханических свойств изделий из углерода с момента начала использования материала и по сегодняшний день проводятся экспериментальные исследования. Основной целью этих исследований являлся синтез и подбор углеродосодержащего имплантата, механические свойства которого приближались к таковым нативной костной ткани [5-7].

Первой в России компанией, которая приступила к организации промышленного производства углеродных наноструктурных имплантатов, является компания «НаноТехМед Плюс». Углеродные наноструктурные имплантаты (УНИ) приказом Росздравнадзора №7406 от 31.10.2014 допущены к обращению на территории Российской Федерации. На углеродные наноструктурные имплантаты получено Регистрационное удостоверение №РЗН 2014/2080 от 31.10.2014.

Перед внедрением в клиническую практику УНИ подверглись ряду экспериментальных испытаний. Проведенные производителем биомеханические тесты углеродных наноструктурных имплантатов подтвердили их высокую механическую прочность. Кажущаяся плотность углерода 1,50-1,78 г/см². Предел прочности при сжатии не менее 30 МПа, предел прочности при изгибе не менее 20 МПа, модуль упругости при сжатии не менее 1,5 ГПа. По данным литературы, упоминаются лишь единичные случаи использования УНИ при пластике пострезекционных дефектов костей. Учитывая представленные производителем данные, нами было выполнено самостоятельное независимое исследование физико-механических свойств данных имплантатов с целью их внедрения в своей клинической практике.

При оценке физико-механических свойств углеродных имплантатов основными являются такие показатели, как предел прочности и относительная деформация (жесткость) УНИ. Именно данные параметры во многом определяют взаимодействия костной ткани и углеродного имплантата при ранних осевых нагрузках на конечность.

Целью работы является сравнительная характеристика механико-прочностных свойства УНИ и нативной кости в пределах физиологической нагрузки (ходьба).

Методика

В работе использовался углеродный наноструктурный имплантат (УНИ) и нативная кость. Структурно УНИ состоит из армирующей основы – углеродных волокон и связующей их углеродной наноструктурной матрицы. Материал называется наноструктурным, так как состоит из графитовых фрагментов размером менее 30 нм. Для осуществления поставленной цели были проведены исследования на специализированной технике – «Машина испытательная универсальная LFM 50 kN». Аппарат состоит из испытательной рамы со стальными направляющими колоннами, подвижной и неподвижной траверсы с захватами, датчика силы, датчика перемещения траверсы, блока управления и сбора данных (рис. 1). С помощью данной машины производилось сжатие материалов. Испытания на сжатие выполнены по основным положениям методики ГОСТ 28840-90 «Машины для испытаний материалов на растяжение, сжатие и изгиб. Общие технические требования».



Рис. 1 Электромеханическая настольная машина LFM-50 kN

Испытания проводились на базе испытательной лаборатории медицинских изделий и материалов ФГБУ НМИЦТО Н.Н. Приорова. Было взято 3 образца УНИ и 3 образца нативной кости. С помощью машины проводились 6 рядов испытаний. Углеродный наноструктурный имплантат представлял собой уплощенный цилиндр с продольным отверстием в центральной части (рис. 2).



Рис 2. Углеродный наноструктурный имплантат

Для исследования поэтапно были использованы УНИ в целом виде, $\frac{1}{2}$ УНИ и $\frac{1}{4}$ УНИ. Параметры образца №1 УНИ представлены в таблице (табл. 1).

Таблица 1. Параметры образца №1 УНИ (углеродный наноструктурный имплантат)

Параметры УНИ	Значения
Высота, h	8 мм
Диаметр наружный, D	32 мм
Диаметры внутренний, d	8 мм
Площадь сечения (основания), S_1	754 мм ²

Образец УНИ закреплялся в захватах подвижной и неподвижной траверсы. Испытания выполнялись при плавном увеличении нагрузки (сжатие материала) до достижения максимального усилия, приводящего к образованию трещин и нарушению целостности образца. Пределом прочности при сжатии материала называют напряжение, соответствующее сжимающей нагрузке, при которой происходит разрушение материала. Для расчета данной характеристики необходимо введение некоторых понятий.

Основание цилиндра УНИ представляет собой круг, площадь сечения (основания) цилиндра будет высчитываться по математической формуле: $S = \pi R^2$, где S – площадь круга, $\pi = 3,1416$, R – радиус круга. Учитывая, что площадь сечения цилиндра представляет собой не цельный круг, а имеет отверстие в центре в виде малого круга (отверстие в цилиндре), то расчет площади поперечного сечения значимого круга будет без учета площади малого круга (πr^2): $S_{осн1} = \pi R^2 - \pi r^2 = 753,984 \approx 754 \text{ мм}^2$

Предел прочности при сжатии определяют по формуле: $R_{сж} = P_{сж}/S$ [МПа (Н/мм²)], где $P_{сж}$ – разрушающая нагрузка, Н; S – площадь поперечного сечения образца, мм².

Для определения предела прочности при сжатии образцы материала подвергают действию сжимающих внешних сил и доводят до разрушения. Испытуемые образцы должны быть правильной геометрической формы для проведения испытаний на данной машине, что не противоречит нашим материалам. Принцип действия машины универсальной испытательной LFM основан на преобразовании деформации испытуемого образца при сжатии в аналоговый электрический сигнал, пропорциональный измеряемой величине и представляется в виде диаграммы (рис. 3).

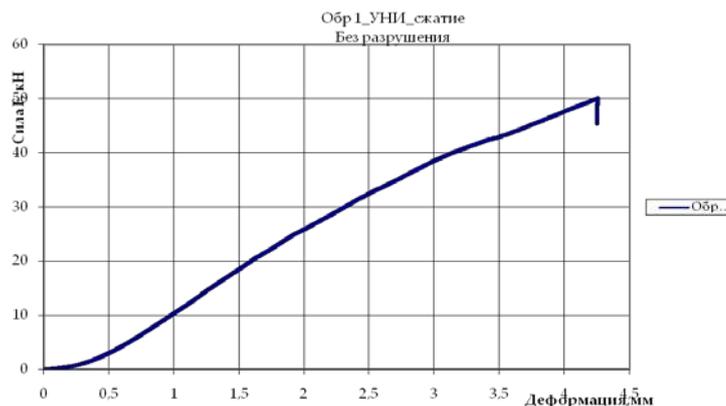


Рис 3. Определение разрушающей силы для образца №1 УНИ (углеродный наноструктурный имплантат)

По данным диаграммы видно, что Образец УНИ №1 выдержал разрушающую нагрузку. Учитывая максимальные возможности машины ограничиваются разрушающей нагрузкой не более 50 кН, было принято решение, что последующие образцы необходимо взять в меньших размерах. Таким образом, образцы УНИ №2 и №3 представляли собой $\frac{1}{2}$ и $\frac{1}{4}$ от первоначального. Площади сечения будут соответственно равны:

$$S_{2УНИ} = S_{1УНИ} / 2 = 754 \text{ мм}^2 / 2 = 377 \text{ мм}^2$$

$$S_{3УНИ} = S_{1УНИ} / 4 = 754 \text{ мм}^2 / 4 = 188,5 \text{ мм}^2$$

Следовательно, значение разрушающей силы ($P_{сж}$) для образца УНИ №1 взяли максимально возможное – 50 кН. Проведем расчет предела прочности для образца УНИ №1:

$$R_{сж1} = F_{сж1}/S_1 = 50000 \text{ Н} / 754 \text{ мм}^2 = 66,313 \approx 66 \text{ МПа}$$

Для создания образцов УНИ №2 и №3 их распил проводился строго на пилящей электронной машине для технических материалов в условиях лаборатории. Данные образцы подвергли испытанию на машине, результаты испытаний преобразованы в диаграммы (рис. 4).

Как видно из диаграмм значения разрушающих сил для образцов УНИ №2 и №3 составили $F_{сж2} = 26,491 \text{ кН}$, $F_{сж3} = 14,313 \text{ кН}$. Предел прочности для образцов УНИ №2 и №3 будут следующим:

$$R_{сж2} = F_{сж2}/S_2 = 26491 \text{ Н} / 377 \text{ мм}^2 = 70,268 \approx 70 \text{ МПа}$$

$$R_{сж3} = F_{сж3}/S_3 = 14313 \text{ Н} / 188,5 \text{ мм}^2 = 75,931 \approx 76 \text{ МПа}$$

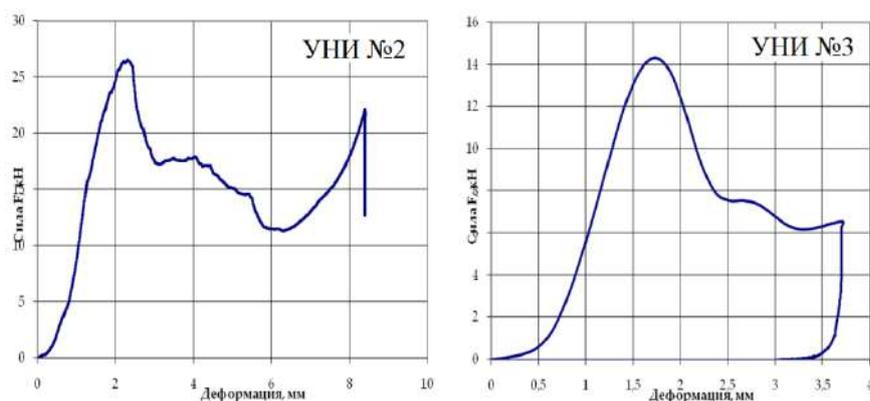


Рис. 4. Определение разрушающей силы для образцов УНИ (углеродный наноструктурный имплантат) №2 и №3

Как видно из представленных данных, значения предела прочности у всех трех образцов не сильно разнятся, что говорит о правильности технически произведенного распила и устойчивости материала при распиле. Усредненное значение предела прочности для образцов УНИ составило – 73 МПа

Нативная кость представляла с собой продольный срез трупной бедренной кости в виде кортикальной пластинки. Данная кость не подвергалась химической обработке. Была удалена соединительнотканная пленка (надкостница). Были выполнены распилы данной кости на разных участках: в средней трети диафиза (образец №1), в проксимальном (№2) и дистальном (№3) отделах – по одному образцу с каждого участка в равных геометрических величинах (табл. 2).

Таблица 2. Параметры образца нативной кости

Параметры кости	Значения
Высота, h	19 мм
Ширина, a	22 мм
Глубина, b	5 мм
Площадь сечения (основания), S	110 мм ²

Данные образцы также подвергли сжатию на машине. Разрушающая сила и предел прочности для каждого образца оказалась следующей:

$$\begin{aligned}
 F_{сж1кость} &= 11,88 \text{ кН}, \\
 R_{сж1кость} &= F_{сж1кость}/S = 11880 \text{ Н}/110 \text{ мм}^2 = 108 \text{ МПа} \\
 F_{сж2кость} &= 6,79 \text{ кН} \\
 R_{сж2кость} &= F_{сж2кость}/S = 6790 \text{ Н}/110 \text{ мм}^2 = 61,72 \text{ МПа} \approx 62 \text{ МПа} \\
 F_{сж3кость} &= 8,24 \text{ кН} \\
 R_{сж3кость} &= F_{сж3кость}/S = 8240 \text{ Н}/110 \text{ мм}^2 = 74,9 \text{ МПа} \approx 75 \text{ МПа}
 \end{aligned}$$

Разная разрушающая сила и соответственно разные показатели предела прочности при одинаковых параметрах образцов нативной кости связаны со взятием распилов на разных участках имеющийся нативной кости. Так, распил в средней трети диафиза (образец №1) имеет более высокую разрушающую силу по сравнению с другими образцами нативной бедренной кости и указывает на наиболее прочный сегмент кости по сравнению с проксимальным и дистальными сегментами. Усредненное значение предела прочности для образцов нативной кости составило – $81,67 \approx 82$ МПа. Был также произведен пересчет для получения графика механического напряжения и относительной деформации всех образцов нативной кости.

Относительная деформация наряду с модулем упругости характеризует следующее исследуемое в данной работе свойство материала – жесткость. По результатам полученных с машин диаграмм был произведен пересчет в координаты «механическое напряжение» (σ) и «относительная деформация» (ϵ). Данный пересчет был произведен путем отношения осевых сил на площадь поперечного сечения имплантата F/S (для получения механического напряжения) и путем получения относительных величин деформации – отношение абсолютного сжатия (Δh) к первоначальной высоте материала (h), $\epsilon = \Delta h/h$,

Для расчета сравнительных диапазонов относительной деформации возьмем на графике значение предела прочности (ось напряжения) при физиологических нагрузках, которая кость испытывает при ходьбе. Так по данным литературы [1, 9], при средней массе человека 75 кг, пики нагрузки увеличиваются при ходьбе и составляют до 3,2 (коэффициент) от массы тела. Пики нагрузки, получаемые при беге и других не физиологических нагрузках не учитывались. Таким образом, расчет будет проводиться с максимальным коэффициентом нагрузки 3,2, что составляет массу в 240 кг. Сила с учетом данной массы высчитывается по формуле $F=mg$ и будет равна 2400 Н.

Учитывая, что образец №1 УНИ не дал нам возможности определения истинных параметров для определения жесткости материала, то результатами относительной деформацией для данного образца УНИ пренебрегли. Предел прочности (σ) для образцов УНИ №2 и №3 с площадью сечения 377 мм², 188,5 мм² и силой в 2400 Н будет составлять 6,25 МПа и 12,5 МПа соответственно. Относительная деформация для данных образцов по данным диаграмм оказались следующие: 0,062 и 0,09. Среднее значение относительной деформации составило 0,075 (рис. 5).

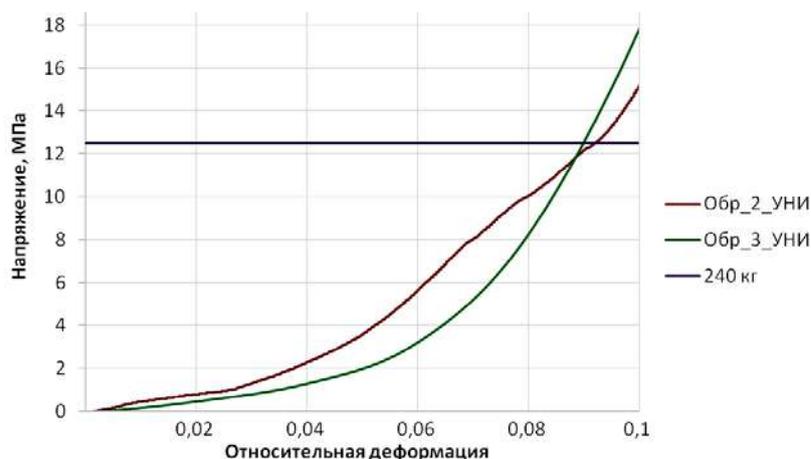


Рис. 5. Расчет относительной деформации для образцов №2 и №3 УНИ в пределах физиологической нагрузки

Предел прочности (σ) для нативной костной ткани с площадью сечения 110 мм² и силой в 2400 Н будет составлять 22 МПа. Относительная деформация для образцов нативной кости №1, №2, №3 по данным диаграммы оказались следующие: 0,033, 0,035, 0,043. Среднее значение 0,037 (рис. 6).

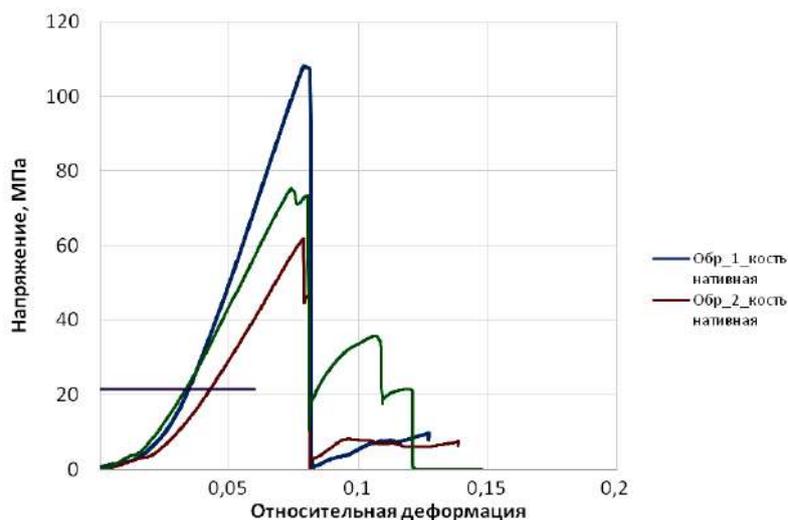


Рис. 6. Расчет относительной деформации для образцов нативной кости в пределах физиологической нагрузки

Таким образом, средние показатели относительной деформации для образцов УНИ превышают таковые нативной кости в 2 раза.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнительной оценке полученных нами с помощью экспериментального исследования пределов прочности УНИ и нативной кости можно утверждать, что значения последней указывают на большую прочность костной ткани по сравнению с УНИ, однако, данная разница не столь велика: среднее значение предела прочности составило для УНИ 70 МПа, для нативной кости – 82 МПа. При сравнительной оценке относительной деформации углеродного имплантата и нативной кости среднее ее значение нативной кости (0,037) в 2 раза превышает УНИ (0,075). Данный показатель характеризует жесткость материала, следовательно нативная кость как материал более жесткий (менее подвержен деформированию) УНИ.

Полученные нами с помощью испытаний данные не разнятся с представленными производителем УНИ. В частности, предел прочности равный в среднем 70 МПа не противоречит данным указанным производителем (не менее 30 мПа). Следовательно, данные предела прочности, а также относительной деформации позволяют применять УНИ в комбинации с костной тканью без возникновения точек соприкосновения, вызывающие резорбцию костной ткани, а так же без риска разрушения углеродного имплантата в пределах физиологических нагрузок.

Заключение

При сравнительной оценке механико-прочностных свойств УНИ и нативной кости выявлена возможность их совместного применения. Полученные данные могут дать основания для замещения пострезекционных дефектов костной ткани без риска возникновения осложнений в виде механических конфликтов на границе кость-имплантат, в частности, резорбции костной ткани за счет большей деформирующей способности имплантата в пределах физиологических нагрузок. Так же прочностные свойства УНИ позволяют использовать его в клинической практике как один из наиболее прочных имплантатов, без риска его разрушения.

Литература (references)

1. Акулич Ю.В. Биомеханика адаптационных процессов в костной ткани нижней конечности человека: Автореф. дис. ... докт. физ.-мат. наук. – Пермь, 2011. – 39 с. [Akulich Ju.V. *Biomehanika adaptacionnyh processov v kostnoj tkani nizhnej konechnosti cheloveka (doctor. dis.)*. Bodily machinery of adaptation processes in a bone tissue of the lower extremity of the person (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Perm, 2011. – 39 p. (in Russian)]
2. Беляков М.В. Применение углерод-углеродных имплантатов для переднего спондиледеза при воспалительных заболеваниях позвоночника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2006. – 19 с. [Beljakov M.V. *Primenenie uglerod-uglerodnyh implantatov dlja perednego spondilodeza pri vospalitel'nyh zabolevanijah pozvonochnika (kand. dis.)*. Application carbon-carbon implants for a front spondilodez at inflammatory diseases of a backbone (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Saint-Petersburg, 2006. – 19 p. (in Russian)]
3. Зарацян А.К. Погружной остеосинтез углеродными конструкциями: (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., - 1990. – 17 с. [Zaracjan A.K. *Pogruzhnoj osteosintez uglerodnymi konstrukcijami: (kliniko-jekspperimental'noe issledovanie) (kand. dis.)*. Submersible osteosynthesis carbon designs: clinic – experimental research (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 1990. – 17 p. (in Russian)]
4. Скрябин В.Л. Новые углеродные материалы в реконструктивной хирургии костей и суставов. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Пермь, 2010 – 38 с. [Skrjabin V.L. *Novye uglerodnye materialy v rekonstruktivnoj hirurgii kostej i sustavov. (doctor. dis.)*. New carbon materials in reconstructive surgery of bones and joints (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Perm, 2010. – 38 p. (in Russian)]
5. Скрябин В.Л., Денисов А.С. Использование углеродных наноструктурных имплантатов для замещения пострезекционных дефектов при опухолевых и кистозных поражениях костей. Клинические рекомендации. – Пермь, 2014. – 19 с. [Skrjabin V.L., Denisov A.S. *Ispol'zovanie uglerodnyh nanostrukturnykh implantatov dlja zameshenija postrezekcionnyh defektov pri opuholevyh i kistoznyh porazhenijah kostej. Klinicheskie rekomendacii*. Use of carbon nanostructural implants for replacement a post resection defects at tumoral and cystous damages of bones. Clinical recommendations. – Perm, 2014. – 19 p. (in Russian)]
6. Шевцов В.И., Шатохин В.Д., Пушкин С.Ю. Опорная пластика дефектов костей с использованием наноструктурных имплантатов. Клинические рекомендации. – Самара, 2014. – 27 с. [Shevcov V.I.,

- Shatohin V.D., Pushkin S.Ju. *Opornaja plastika defektov kostej s ispol'zovaniem nanostrukturnyh implantatov. Klinicheskie rekomendacii*. Basic plasticity of defects of bones with use of nanostructural implants. Clinical recommendations. – Samara, 2014. – 27 p. (in Russian)]
7. Щурик А.Г. Искусственные углеродные материалы. – Пермь, 2009. – 342 с. [Shhurik A.G. *Iskusstvennye uglerodnye materialy*. Artificial carbon materials. – Perm', 2009. – 342 p. (in Russian)]
 8. Юмашев Г.С. Применение углеродных имплантатов в травматологии и ортопедии // Эндопротезирование в травматологии и ортопедии: сб. науч. трудов. – Саратов, 1987 – С.3-16. [Jumashev G.S. *Jendoprotezirovanie v travmatologii i ortopedii*. Endoprosthesis replacement in traumatology and orthopedics. – Saratov, 1987 – P. 3-16. (in Russian)]
 9. Янсон Х.А. Биомеханика нижней конечности человека. Автореф. дис. ... доктора медицинских наук.- Рига, 1977. – 23 с. [Janson H.A. *Biomehanika nizhnej konechnosti cheloveka (doctor. dis.)*. Bodily machinery of the lower extremity of the person. (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Riga, 1977. – 23 p. (in Russian)]
 10. Benson J. Elemental carbon as a biomaterial // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 1971. – V.2, N1. – P. 41-47.

Информация об авторах

Баламетов Самир Гюльяхмедович – врач травматолог-ортопед, аспирант ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова». E-mail: samirlez-gin25@mail.ru

Гаврюшенко Николай Свиридович – доктор технических наук, заведующий испытательной лабораторией медицинских изделий и материалов ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова». E-mail: testlabcito@mail.ru

Батраков Сергей Юрьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова». E-mail: cito1lotd@gmail.com

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ И РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ**© Иванишкина Е.В., Карук М.В., Баненис М.Г., Волк С.В., Загубная Е.С.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучить распространенность факторов риска возникновения хронического панкреатита, клинико-лабораторные особенности течения заболевания в современных условиях, особенности электрокардиографических данных у пациентов с хроническим панкреатитом Смоленского региона для оптимизации диагностики, лечения и профилактики заболевания.

Методика. С целью изучения роли факторов риска развития хронического панкреатита у пациентов в Смоленском регионе проведено анкетирование 37 больных (26 женщин и 11 мужчин) в гастроэнтерологическом отделении Смоленской областной клинической больницы в возрасте 30-80 лет (средний возраст $51,4 \pm 2,72$ лет) по разработанной нами анкете.

Анализ клинических особенностей течения хронического панкреатита в современных условиях проведен у 59 пациентов Смоленского региона, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Смоленской областной клинической больницы: 40 мужчин (67,8%) и 19 женщин (32,2%). Средний возраст пациентов составил $51,0 \pm 1,62$ лет (минимум 31 год, максимум 78 лет).

Результаты. В качестве факторов риска развития хронического панкреатита у пациентов Смоленского региона выявлено злоупотребление алкоголем совместно с табакокурением, нарушение питания с преобладанием жирной пищи, переедание. Поскольку эти причины являются устранимыми факторами риска хронического панкреатита, их выявление имеет важное значение в профилактике развития заболевания и его обострений, а также в диагностике поражений поджелудочной железы. У части больных причиной поражения ПЖ является патология билиарной системы.

Клинические проявления хронического панкреатита весьма variabelны, сочетаются с клиникой нарушений билиарной системы. Доминирующим симптомом является болевой, но не всегда типичной локализации и характера. Среди биохимических синдромов преобладает цитолитический, отмечено увеличение уровня амилазы сыворотки крови, гипергликемия. При электрокардиографическом исследовании выявлены не специфические изменения в виде нарушения ритма и проводимости, признаки гипертрофии левого желудочка, нарушения процессов реполяризации миокарда.

Заключение. Изучение общей характеристики больных с хроническим панкреатитом, роли основных факторов риска имеет важное значение для ранней диагностики заболевания и своевременной коррекции факторов, влияющих на эффективность лечения.

Ключевые слова: хронический панкреатит, факторы риска, клинико-лабораторные показатели, электрокардиографическое исследование

ASSESSMENT OF CLINICAL AND LABORATORY DATA AND RESULTS OF ELECTROCARDIOGRAPHIC RESEARCH OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN SMOLENSK REGION**Ivanishkina E.V., Karuk M.V., Banenis M.G., Volk S.V., Zagubnaia E.S.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To study the spread of risk factors of Chronic Pancreatitis (CP) development, clinical and laboratory properties of the disease tendency in modern conditions, features in ECG of patients with CP in Smolensk region for optimization of diagnostic, cure and prophylaxis.

Methods. In order to study the role of risk factors of developing CP in patients of Smolensk region, a questionnaire was carried out on 37 patients (26 women and 11 men) in gastroenterological department of Smolensk Regional Clinical Hospital at the age from 30 up to 80 years old ($51,4 \pm 2,72$) by form which was created by us.

Analysis of clinical features of CP in modern conditions was conducted in 59 patients of Smolensk region, who were on hospitalization in gastroenterological department of Smolensk regional clinical hospital (40 men (67,8%) and 19 women (32,2%). The average age of the patients was $51,0 \pm 1,62$ years old (Min 31 years old, Max 78 years old)

Results. As risk factors of developing CP in patients of Smolensk region we revealed alcohol abuse in addition with tobacco smoking, malnutrition with predominant fatty foods, overeating. As these reasons are removable risk factors of CP, its revealing is important in prophylaxis of developing this disease and its exacerbation, and moreover in diagnostic of pancreas lesion. For a part of patients, the reason of pancreas lesion is pathology of the biliary system.

Clinical manifestations of chronic pancreatitis are very variable, combined with disorders of the biliary system. The dominant symptom is pain but not always with typical localization and character. Among biochemical syndromes dominates the cytolytic one; an increase of amylase level in serum and hyperglycemia are noted. In ECG non-specific changes in rhythm and conduction, signs of hypertrophy of left ventricular, changes in myocardial repolarization were revealed.

Conclusion. The study of general characteristics of patients with CH as well as the role of main risk factors are of prime necessity in early diagnostic of the disease and modern correction of factors, influencing the effectiveness of therapy.

Keywords: chronic pancreatitis, risk factors, clinic-laboratory indicator, ECG research

Введение

Хронический панкреатит (ХП) является важной социально-медицинской проблемой в современном мире в связи с ростом распространенности заболевания, снижением среднего возраста заболевших [4, 10]. В последнее десятилетие отмечено увеличение доли женщин, страдающих ХП, регистрируется рост числа осложнений, в том числе заболеваемости карциномой поджелудочной железы (ПЖ) на фоне ХП, от которых погибают в среднем 15-20% пациентов [3, 8]. Кроме того, хронический панкреатит характеризуется значительным снижением качества жизни и социального статуса большого числа больных молодого и среднего, наиболее трудоспособного возраста [7, 9].

Термином «хронический панкреатит» обозначают группу хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными, деструктивными изменениями ее экзокринной части, атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью; изменениями в протоковой системе ПЖ с образованием кист и конкрементов, с различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функций [11, 12].

Хронический панкреатит – это заболевание полиэтиологическое и полипатогенетическое. Несмотря на накопленный опыт в изучении ХП, этиологические факторы и патологические механизмы до конца не раскрыты [8, 13, 14]. Отмечена значимость основных этиологических факторов хронического панкреатита: злоупотребление алкоголем, в том числе низкокачественным, широкая распространенность заболеваний органов, анатомо-функционально связанных с поджелудочной железой (желудка, двенадцатиперстной кишки, билиарной системы), нарушение питания [5, 12], снижение его качества и общего уровня жизни, инфекционные заболевания (вирусный паротит, гепатит), дисгормональные процессы, эндокринные и метаболические нарушения, заболевания сосудов, наследственные факторы, лекарственные воздействия, аллергические факторы, аутоиммунные заболевания, табакокурение [15, 16, 18, 19]. Литературные сведения о роли различных факторов риска развития хронического панкреатита разноречивы. Так, в одних исследованиях (исследование NAPS2) алкоголь более чем у 50% пациентов был исключен из причин ХП [2]. В других – доля больных с хроническим панкреатитом алкогольной этиологии была значительно выше [6, 18].

Цель исследования – изучить распространенность факторов риска возникновения хронического панкреатита, клиничко-лабораторные особенности течения хронического панкреатита в

современных условиях, особенности электрокардиографических данных у пациентов Смоленского региона для оптимизации диагностики, лечения и профилактики заболевания.

Методика

С целью изучения роли факторов риска развития хронического панкреатита у больных в Смоленском регионе исследовано 37 пациентов (26 женщин и 11 мужчин) в гастроэнтерологическом отделении Смоленской областной клинической больницы в возрасте 30-80 лет (средний возраст $51,0 \pm 1,62$ лет).

Диагноз установлен на основании анамнестических сведений, данных лабораторных методов исследования (общий и биохимический анализ крови, исследование мочи, амилазы сыворотки крови и мочи, копрологическое исследование) и инструментальных (фиброгастроуденоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или магниторезонансная томография органов брюшной полости, колоноскопия /ректороманоскопия, электрокардиография).

Для оценки роли этиологических факторов и клинических проявлений заболевания был использован предложенный нами опросник, который охватывал наиболее значимые факторы риска и клинические признаки хронического панкреатита.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 21 и включала расчет средней (M), стандартной ошибки среднего (m), медианы (Me), минимальных (min) и максимальных (max) значений.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ анкет выявил употребление алкоголя у 12 (32%) пациентов с ХП: у 5 женщин и 7 мужчин. Из них 4 (33%) человека употребляют алкоголь 1-2 раза в неделю и 8 (67%) пациентов – более 3-х раз в неделю. По количеству выпитого алкоголя 8 (67%) человек употребляют в среднем 500-600 мл спиртных напитков в день; 2 (16,5%) человека – 300-400 мл, еще 2 (16,5%) пациента – 100-200 мл. Все опрошенные употребляют алкоголь более 3-х лет. Злоупотребление алкоголем в литературе признается ведущим этиологическим фактором ХП, ведущим фактором прогрессирования заболевания, на долю которого приходится 55-80% всех случаев. Причем решающим является абсолютное количество этанола, обладающего токсическим действием [16, 18].

Табакокурение выявлено у 7 (22%) человек: у 1 женщины и 6 мужчин. Стаж курения составляет более 3-х лет, из них 57% пациентов выкуривает 1 пачку в день и 43% – половину пачки в день. Все они, помимо курения, употребляют алкоголь. В литературе курение рассматривают как одну из основных причин хронического панкреатита, повышающую его риск на 25%. Отмечено, что степень риска ХП возрастает с увеличением количества выкуренных сигарет. Однако, механизмы повреждающего действия табачного дыма на поджелудочную железу до конца не выяснены [16].

При изучении особенностей питания у 15 (41%) пациентов: у 10 женщин и 5 мужчин, выявлена ранее склонность к потреблению чрезмерно жирной пищи. Из них 9 (60%) подтвердили, что часто в прошлом переждали без соблюдения режима и рациона питания. Некоторые авторы приводят доказательные данные о том, что риск обострений увеличивается при частом употреблении жирной, острой пищи и данные погрешности в питании являются прогностически неблагоприятным фактором риска. Заболевания билиарной системы (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит) выявлены у 3 (8%) пациентов. Серьезную роль в развитии ХП, согласно литературным данным, играют наличие билиарно-панкреатического рефлюкса, провоцирующего воспалительный процесс в поджелудочной железе, дисфункция сфинктера Одди, приводящая к внутрипротоковой гипертензии [16].

При изучении наследственного фактора у 9 (24%) пациентов: 6 женщин и 3 мужчин, обнаружены заболевания ПЖ у близких родственников. В то же время в литературе имеются данные, что наследственно-обусловленный ХП составляет 5% от всех форм, начинается в детском возрасте, имеет непрерывно-прогрессирующее течение, приводит к необратимым морфологическим изменениям в паренхиме поджелудочной железы [16]. Наличие заболеваний поджелудочной железы у близких родственников обследуемых, возможно, связано со сходным образом жизни (наличие привычных интоксикаций, нарушение в питании).

Таким образом, в качестве факторов риска развития хронического панкреатита у пациентов Смоленского региона выявлено в основном злоупотребление алкоголем совместно с табакокурением, нарушение питания с преобладанием жирной пищи, переедание. Поскольку эти причины являются устранимыми факторами риска хронического панкреатита, их выявление имеет важное значение в профилактике развития заболевания и его обострений, а также в диагностике поражений поджелудочной железы. У части больных причиной поражения ПЖ является патология билиарной системы. Часто у больных с хроническим панкреатитом имеет место сочетанное воздействие нескольких факторов риска (например: алкоголь, никотин, нутритивные факторы), что совпадает с литературными данными. В то же время в литературе отмечено, что принципиально важно в каждом конкретном случае выделять ведущий этиологический (или патогенетический) фактор. Это имеет значение для решения вопроса о клинико-морфологических особенностях ХП, проведения соответствующих лечебных мероприятий, профилактике рецидивов заболевания и прогнозе [17].

Клинические проявления хронического панкреатита, согласно литературным данным, весьма вариабельны и зависят от клинической формы течения заболевания, стадии, тяжести течения, наличия осложнений, этиологии процесса и других факторов, что порой затрудняет диагностику поражения поджелудочной железы [1].

Анализ клинических особенностей течения хронического панкреатита в современных условиях проведен у 59 пациентов Смоленского региона, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Смоленской областной клинической больницы: из них 40 мужчин (67,8%) и 19 женщин (32,2%). Средний возраст пациентов составил $51,0 \pm 1,62$ лет (минимум 31 год, максимум 78 лет). В качестве основного диагноза у 52 (88,1%) пациентов выставлен хронический панкреатит, обострение, у 6 (10,2%) больных – хронический калькулезный панкреатит, у 1 (1,7%) – хронический псевдотуморозный панкреатит. У 4 (6,8%) пациентов выявлены кисты поджелудочной железы. Патология желчевыводящих путей отмечена у 14 (23,7%) пациентов: хронический холецистит у 5 (8,5%) больных, хронический калькулезный холецистит у 3 (5,1%) пациентов, холецистэктомия и постхолецистэктомический синдром у 5 (8,4%) больных, дивертикул желчевыводящих путей у 1 (1,7%) пациента. Сопутствующая патология выявлена у 23 (39%) пациентов: ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гепатоз, хронический гепатит, синдром раздраженного кишечника, хронический гастродуоденит, хронический бронхит. Длительность заболевания составила $3,34 \pm 0,61$ лет, количество обострений $2,14 \pm 0,19$, длительность настоящего обострения $10,7 \pm 1,07$ дней.

При анализе клинических проявлений у больных с ХП выявлено, что доминирующим клиническим симптомом был болевой средней и выраженной степени интенсивности. Боли возникали или усиливались после приёма пищи (сразу или через 15–30 минут), особенно жирной, жареной у 40 (67,8%) больных, сохранялись длительное время. Голодные боли выявлены у 10 (16,9%) пациентов. При этом постоянные боли испытывали 12 (20,3%) больных. Боли локализовались у 49 (83,1%) пациентов в эпигастральной области и левом подреберье, у 10 (16,9%) пациентов – в правом подреберье и мезогастральной области. Иррадиацию болей по типу «полного пояса», «левого полупояса», в левую половину грудной клетки отметили 20 (33,8%) больных. Диспепсические расстройства: чувство тяжести в эпигастрии наблюдалось у 44 (74,5%) пациентов; тошнота – у 30 (50,1%) пациентов; рвота – у 12 (20,3%); изжога – у 4 (6,8%), горечь во рту наблюдалась у 14 (23,7%) больных, расстройство стула отмечали 19 (51%) пациентов.

По данным ультразвукового исследования выявлены типичные изменения, характерные для хронического панкреатита [1]: диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, неоднородность структуры отмечены у 48 (81,3%) пациентов; неровность, деформированность контуров органа – у 20 (33,9%) пациентов, локальное увеличение размеров ПЖ – 39 (66,1%) пациентов; дилатация протока поджелудочной железы – у 11 (18,6%) больных, кисты поджелудочной железы – у 4 (6,8%) обследованных, внутрипротоковые конкременты – у 6 (10,2%) пациентов. Нарушения билиарной системы выявлены у 14 (23,7%), из них удлинение желчного пузыря с перегибом – у 6 (10,2%) пациентов, расширение холедоха обнаружено у 4 (6,8%) больных.

Таким образом, клинические проявления хронического панкреатита весьма вариабельны, сочетаются с клиникой нарушений билиарной системы. Доминирующим симптомом является болевой, но не всегда типичной локализации и характера. Данные общего анализа крови и биохимических показателей приведены в табл. 1 и 2.

При анализе лабораторных тестов выявлена тенденция к лейкоцитозу, ускорение СОЭ, признак цитолиза (увеличение активности АЛТ, АСТ, ГГТ), проявления холестатического синдрома (увеличение активности щелочной фосфатазы и уровня прямого билирубина), увеличение уровня

амилазы, С-реактивный белок, как проявление синдрома системного воспалительного ответа [1, 8], склонность к гипергликемии.

Таблица 1. Результаты общего анализа крови у больных хроническим панкреатитом

Показатели	Норма	Валидные	M \pm m	Медиана (Me)	Минимум (min)	Максимум (max)
WBC	4,0-9,0 \times 10 ⁹ /л	56	9,40 \pm 0,51	8,7	3,1	24
RBC	3,8-5,3 \times 10 ¹² /л	56	4,32 \pm 0,10	4,4	2,01	6,05
HGB	120-160 г/л	56	134,6 \pm 3,0	141	60	168
HCT	36-50%	56	39,8 \pm 0,93	42,3	20	50,7
MCV	80-100 fL	56	92,5 \pm 1,2	94,2	67,6	118,2
MCH	27-32 pg	56	32,3 \pm 0,49	31,7	21,8	42,8
MCHC	320-370 g/L	56	286,7 \pm 17,2	338	30	451
PLT	120-380 \times 10 ⁹ /л	56	277,6 \pm 16,4	252,5	32	709
LYM%	15,2-43,3%	56	25,69 \pm 1,45	24,4	2,3	50
MXD%	5-10%	21	10,84 \pm 0,93	10,4	4,4	22
NEUT%	43,5-73,5%	35	63,04 \pm 1,99	62,4	41,5	85,1
LYM#	1,0-3,2 \times 10 ⁹ /л	55	2,42 \pm 0,12	2,2	0,01	5
MXD#	0,2-0,8 \times 10 ⁹ /л	20	1,08 \pm 0,09	1	0,4	2,1
NEUT#	1,7-7,6 \times 10 ⁹ /л	36	5,9 \pm 0,58	5,15	0,1	20,4
RDW-SD	36,5-45,9 fL	40	51,24 \pm 0,94	50	41,4	65,7
RDW-CV	11,6-14,0%	55	14,3 \pm 0,24	13,9	12	18,6
PDW	12,1-16,2%	55	15,9 \pm 0,34	16,7	10	19
MPV	5,0-10,0 fL	54	9,1 \pm 0,22	9,2	4,5	11,7
P-LCR	11-45%	23	29,36 \pm 1,2	28,6	21,2	38,7
PCT	0,16-0,33%	52	0,26 \pm 0,015	0,25	0,09	0,54
ISR	м. 1-10 мм/ч ж. 2-15 мм/ч	36 18	25,22 \pm 3,40 23,06 \pm 4,42	18,0 15,0	3,0 5,0	70,0 67,0

Таблица 2. Результаты биохимического анализа крови у больных хроническим панкреатитом

Показатели	Норма	Валидные	M \pm m	Медиана (Me)	Минимум (min)	Максимум (max)
Билирубин общий	6,8-20,5 (мкмоль/л)	11	33,1 \pm 6,3	11	8	86
Билирубин прямой	1,7-4,5 (мкмоль/л)	11	16,4 \pm 5,9	9,1	1,6	71
Билирубин не прямой	1,7-17 (мкмоль/л)	11	17,6 \pm 3,8	15,4	5,2	43,7
Глюкоза	3,5-6,4 (ммоль/л)	58	6,1 \pm 0,31	5,50	3	17
Общий белок	65-85 (г/л)	57	66,6 \pm 0,96	67	47	86
Креатинин	39-111 (мкмоль/л)	58	80,76 \pm 3,07	80,5	41	171
Холестерин	3,6-5,2 (ммоль/л)	30	5,1 \pm 0,4	4,9	2	14
АЛТ	< 40 Ед/л	58	64,1 \pm 16,5	24	8	788
АСТ	<40 Ед/л	58	167,4 \pm 95,4	32,5	12	5506
ЩФ	32-120 Ед/л	56	126,11 \pm 15,5	89,5	40	730
ГГТ	5-55 Ед/л	56	132,13 \pm 25,3	57	14	991
Амилаза	22-100 Ед/л	47	246,6 \pm 80,6	57	9	3476
Альбумин	35-52 (г/л)	30	38,6 \pm 1,4	39	19	52
СРБ	0-10	6	18,2 \pm 6,7	16,3	2,6	43,7
Мочевина	2,9-8,3 (ммоль/л)	36	4,7 \pm 0,4	4,2	1,4	11,3

С целью изучения наличия полиорганной дисфункции, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, которая с различной частотой, по данным литературы, встречается у больных хроническим панкреатитом, проведен анализ электрокардиограмм (ЭКГ) пациентов (табл. 3). ЭКГ было записано у всех пациентов в 12 отведениях со скоростью 50 мм/с. Интервал QT, отражающий продолжительность процессов реполяризации в сердечной мышце, был измерен от начала деполяризации – комплекса QRS и до конца волны Т при возвращении к изолинии. Удлиненный интервал QT, являющийся предиктором развития желудочковых нарушений ритма, считался от 0,44 с.

Таблица 3. Данные электрокардиографического исследования у больных с хроническим панкреатитом

Показатель	Валидные	Норма	M±m	Медиана (Me)	Минимум (min)	Максимум (max)
ЧСС в мин.	59	60-90	78,6±1,87	75,5	52	120
PQ (с)	59	≤0,2	0,17±0,005	0,16	0,12	0,3
QRS (с)	59	≤0,1	0,12±0,01	0,1	0,06	0,34
QT (с)	59		0,4±0,004	0,39	0,3	0,46

Со стороны сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ наблюдались различные изменения: синусовый ритм отмечен у 57 (96,6%) пациентов, мерцание предсердий – у 2 (3,4%), горизонтальное положение электрической оси сердца (ЭОС) наблюдалось у 22 (37,2%) больных, отклонение ЭОС влево – у 10 (16,9%) пациентов, вертикальное положение ЭОС – у 10 (16,9%) больных, нормальное положение ЭОС – у 17 (28,8%) пациентов. Выявлены также различные блокады: ножек пучка Гиса – у 25 (42,4%) и атриовентрикулярная блокада – у 5 (8,5%) пациентов. Признаки гипертрофии левого желудочка, по данным ЭКГ, отмечены у 8 (13,6%) пациентов с хроническим панкреатитом. Более часто наблюдались изменения сегмента ST и зубца Т (уплощенный, отрицательный), что указывает на неспецифические изменения процесса реполяризации миокарда. В литературе имеются различные объяснения нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы при панкреатитах, в частности изменениям при электрокардиографическом исследовании. Это может быть связано и с токсическим воздействием на миокард панкреатических энзимов, и с электролитным дисбалансом, а также с сопутствующей кардиальной патологией [20].

Заключение

Таким образом, изучение общей характеристики больных с хроническим панкреатитом, роли основных факторов риска помогает ранней диагностике заболевания и своевременной коррекции факторов, влияющих на эффективность лечения.

Ранняя диагностика поражений поджелудочной железы и своевременное патогенетическое лечение позволяют задержать прогрессирование заболевания, уменьшить риск развития осложнений, снизить летальность. Обращая внимание пациентов и родственников на клинические проявления заболевания, можно способствовать вторичной профилактике поражений ПЖ, в первую очередь убедить пациентов в токсичности алкоголя, никотина, повысить приверженность пациентов к строгому соблюдению диеты и режима питания, а также схем лечения.

Литература (references)

1. Быкова А.П., Козлова И.В. Механизмы развития и особенности патологии органов желудочно-кишечного тракта при хроническом панкреатите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №11. – С.69-73. [Bykova A.P., Kozlova I.V. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2016. – N11. – P. 69-73. (in Russian)]
2. Gregory A. Cote, Dhiraj Yadav, Adam Slivka et al. Результаты эпидемиологического исследования роли курения и употребления алкоголя как факторов риска хронического панкреатита // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2011. – №4. – С. 199-206. [Gregory A. Cote,

- DhirajYadav, Adam Slivkaetal. *Klinicheskaja gastrojenterologija i gepatologija. Russkoe izdanie.* Clinical gastroenterology and Hepatology. Russian edition. – 2011. – N4. – P. 199-206. (in Russian)]
3. Гриневи́ч В.Б., Сас Н.Н., Щербина Н.Н. и др. Применение полиферментного препарата «Креон 25000» в составе комплексной терапии больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – №1. – С.14–18. [Grinevich V.B., Sas N.N., Shherbina N.N. i dr. *Gastrojenterologija Sankt-Peterburga.* Gastroenterology Of Saint Petersburg. – 2010. – N1. – P. 14-18. (in Russian)]
 4. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: Лебедь, 2000. – 416 с. [Gubergric N.B., Hristich T.N. *Klinicheskaja pankreatologija.* Clinical pancreatology. – Donetsk: Swan, 2000. – 416 p. (in Russian)]
 5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии. – 2017. – №2. – С. 54-73. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Ohlobystin A.V. i dr. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii gepatologii koloproktologii.* Russian journal of gastroenterology Hepatology Coloproctology. – 2017. – N2. – P. 54-73. (in Russian)]
 6. Калинин А.В. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Методические рекомендации. – М., 1999. – 44 с. [Kalinin A.V. *Hronicheskij pankreatit: jetiologija, klassifikacija, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika: Metodicheskie rekomendacii.* Chronic pancreatitis: etiology, classification, clinic, diagnosis, treatment and prevention: Guidelines. – Moscow, 1999. – 44 p. (in Russian)]
 7. Косюра С.Д., Федоров И.Г., Гаврилина Н.С., Седова Г.А. Медико-социальная характеристика пациентов с хроническим панкреатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – №9. – С. 11-16. [Kosjura S.D., Fedorov I.G., Gavrilina N.S., Sedova G.A. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* Experimental and clinical gastroenterology. – 2014. – N9. – P. 11-16. (in Russian)]
 8. Литовский И.А., Гордиенко А.В., Ефимов Н.В., Ивашкина Т.Г. Панкреатиты (дискуссионные вопросы патогенеза) // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2014. – №3(69). – С. 31-46. [Litovskij I.A., Gordienko A.V., Efimov N.V., Ivashkina T.G. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti.* New St. Petersburg medical records. – 2014. – N3(69). – P. 31-46. (in Russian)]
 9. Лоранская И.Д., Батюхно Т.А., Субботина О.А. Нарушение иммунного ответа у больных хроническим панкреатитом // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2014. – №1 (67). – С.17–24. [Loranskaja I.D., Batjuhno T.A., Subbotina O.A. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti.* New St. Petersburg medical records. – 2014. – № 1 (67). – P. 17-24. (in Russian)]
 10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Хронический панкреатит: мифы и реалии. Актуальные обзоры // Фарматека. – 2010. – №12. – С. 25-31. [Maev I.V., Kucherjavj Ju.A., Moskaleva A.B. *Farmateka.* Pharmateca. – 2010. – N12. – P. 25-31. (in Russian)]
 11. Маев И.В. Хронический панкреатит: алгоритмы диагностики и лечебной тактики. –М.: ГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2006. – С. 5-10. [Maev I.V. *Hronicheskij pankreatit: algoritmy diagnostiki i lechebnoj taktiki.* Chronic pancreatitis: diagnostic algorithms and treatment tactics. –Moscow: GO VUNMTS Roszdrava, 2006. – P. 5-10. (in Russian)]
 12. Маев И.В., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. и др. Хронический панкреатит: Учебное пособие. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 80 с. [Maev I.V., Kazjuln A.N., Dicheva D.T. i dr. *Hronicheskij pankreatit: Uchebnoe posobie.* Chronic pancreatitis: a Textbook. – Moscow: VUNMTS M3 RF, 2003. – 80 p. (in Russian)]
 13. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению хронического панкреатита // Клиническая медицина. – 2013. – №9. – С. 10-15. [Maev I.V., Kucherjavj Ju.A. *Klinicheskaja medicina.* Clinical medicine. – 2013. – №9. – P. 10-15. (in Russian)]
 14. Меринова Н.И., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система в патогенезе хронического панкреатита // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №7. – С. 18-23. [Merinova N.I., Kozlova N.M., Kolesnichenko L.S. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* Siberian medical journal. – 2008. – N7. – P. 18-23. (in Russian)]
 15. Немцов В.И. Хронический панкреатит // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №3. – С. 17-20. [Nemcov V.I. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* Experimental and clinical gastroenterology. – 2012. – N3. – P. 17-20. (in Russian)]
 16. Решина И.В., Калягин А.Н. Факторы риска, влияющие на прогрессирование хронического панкреатита // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №1. – С. 9-12. [Reshina I.V., Kaljagin A.N. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* Siberian medical journal. – 2007. – N1. – P. 9-12. (in Russian)]
 17. Циммерман Я.С. Новая международная классификация хронических панкреатитов (многофакторная классификационная система M-ANNHEIM, 2007): принципы, достоинства, недостатки // Клиническая медицина. – 2008. – №10. – С. 7-13. [Cimmerman Ja.S. *Klinicheskaja medicina.* Clinical medicine. – 2008. – N10. – P. 7-13. (in Russian)]

18. Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study // Gastroenterology. – 1996. – V.111. – P. 224-231.
19. Beger H.G. Bitner R., Block S. et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: A prospective clinical study // Gastroenterology. – 1986. – V.91. – P. 433-438.
20. Yaylaci S., Kocayigit I., Genc A.B. et al. Electrocardiographic changes in patients with acute pancreatitis // Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University. – 2015. – V.8. – P. 196-198.

Информация об авторах

Иванишкина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena_ivanishkina@mail.ru

Банёнис Мария Гинтасовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mariybanenis@mail.ru

Карук Марина Валентиновна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bartimeyss@gmail.com

Волк Сергей Витальевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: wolf100477@yandex.ru

Загубная Екатерина Сергеевна – ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zagubnaya.katya2017@mail.ru

УДК 616.15-07:616.89-053.2

14.01.06 Психиатрия 14.01.08 Педиатрия

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ КРОВИ В ОЦЕНКЕ ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ© Уласень Т.В.¹, Авдеева Т.Г.¹, Марченкова О.Н.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ОГБУЗ «Детская клиническая больница», поликлиника №3, Россия, 214000, Смоленск, ул. Октябрьской революции, 7*Резюме*

Цель. Оценить спектр адаптационных (физиологических) реакций организма в структуре общего адаптационного потенциала у детей и подростков с разным семейным статусом, впервые поступивших в социозащитные учреждения.

Методика. Обследование воспитанников социозащитных учреждений проведено с использованием клинико-психопатологического, психодиагностического и лабораторного методов (методики оценки неспецифических адаптационных реакций крови по показателям морфологического состава клеток белой крови).

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о превалировании у воспитанников СЗУ неспецифических адаптационных реакций, отражающих напряженность физиологических адаптационных систем: реакции стресса, реакции тренировки. У учащихся СОШ, напротив, статистически чаще встречаются реакции спокойной активации.

Заключение. Учёт выявленных особенностей адаптационных процессов позволит оптимизировать программы лечебно-профилактических мероприятий у воспитанников социозащитных учреждений в работе врачей и педагогов.

Ключевые слова: неспецифические адаптационные реакции крови, адаптационный потенциал, воспитанники социозащитного учреждения

DIAGNOSTIC VALUE OF THE METHOD FOR DETERMINING NON-SPECIFIC ADAPTIVE BLOOD REACTIONS IN ASSESSING MENTAL STATUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTSUlasen T.V.¹, Avdeeva T.G.¹, Marchenkova O.N.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Children's Clinical Hospital, clinic N3, 7, October Revolution St., 214000, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To evaluate the spectrum of adaptive (physiological) reactions of the body in the structure of the general adaptive potential in children and adolescents with different marital status, who first entered social protection institutions.

Methods. A survey of pupils of social protection institutions was carried out using clinical, psychopathological, psychodiagnostic and laboratory methods (methods for evaluating non-specific adaptive blood reactions according to the morphological composition of white blood cells).

Results. The data obtained indicate the prevalence of nonspecific adaptation reactions among pupils of social protection institutions, reflecting the tension of physiological adaptation systems: stress reactions, training reactions. In secondary school students, by contrast, reactions of calm activation are statistically more common.

Conclusion. Taking into account the revealed features of adaptation processes will allow to optimize the programs of treatment and preventive measures among pupils of social protection institutions in the work of doctors and teachers.

Keywords: non-specific adaptive blood reactions, adaptive potential, pupils of a social protection institution

Введение

Проблема изучения индивидуальной реактивности здорового и больного человека продолжает занимать центральное место в медицине. На сегодняшний день имеется реальная возможность современными методами оценить результаты воздействия негативных факторов на функциональные системы организма ребенка [3, 4, 7, 8, 12]. Однако, как показал проведенный анализ научных данных, в настоящее время остаются неизученными вопросы комплексной оценки адаптационных возможностей детей и подростков, оказавшихся в трудной жизненной ситуации. Специфическую категорию в этом отношении представляют воспитанники социозащитных учреждений (СЗУ), имеющие, как правило, множественный травматический психологический опыт, затрудняющий индивидуальный подбор комплексных реабилитационных программ.

Результаты исследований свидетельствуют о значительной распространенности у детей, воспитывающихся в СЗУ не только нарушений психологического развития, но и значительном превалировании соматических и психических расстройств, что, безусловно, отражается на состоянии адаптационных систем организма в целом [1, 2, 5, 9-11, 15-17].

Таким образом, только целостный социально-психологический и клинический подход, включающий оценку состояния неспецифических адаптационных реакций организма, позволит описать типологию дезадаптационных проявлений у впервые поступивших воспитанников социозащитных учреждений. В свою очередь, это позволит оптимизировать программы лечебно-профилактических мероприятий у данного контингента с учетом предшествующего места проживания до поступления в учреждения социальной защиты.

Цель исследования – оценка спектра адаптационных (физиологических) реакций организма в структуре общего адаптационного потенциала у детей и подростков с разным семейным статусом, впервые поступивших в учреждения социальной защиты.

Методика

У 98 воспитанников, впервые поступивших в социозащитное учреждение «Смоленский социально-реабилитационный центр для несовершеннолетних «Феникс» (54 мальчика и 44 девочки), методикой Гаркави Л.Х. с соавт. изучены адаптационные возможности по показателям морфологического состава клеток белой крови. Семейный статус воспитанников на момент обследования: сироты (истинные и социальные) – 19 человек; дети и подростки, проживающие в кровных семьях – 79 человек. Контрольную группу составил 238 учащихся среднеобразовательной школы (СОШ). Из них мальчиков – 146, девочек – 91.

В реабилитационный центр принимаются несовершеннолетние в возрасте от 3 до 18 лет в следующих ситуациях: 1) оставшиеся без попечения родителей или иных законных представителей; 2) проживающие в семьях, находящихся в социально опасном положении; 3) заблудившиеся или подкинутые; 4) самовольно оставившие семью, самовольно ушедшие из организаций для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей; 5) не имеющие места жительства, места пребывания и (или) средств к существованию; 6) оказавшиеся в иной трудной жизненной ситуации и нуждающиеся в социальной помощи и (или) реабилитации. Несовершеннолетние находятся в центре в течение времени, необходимого для оказания социальной помощи медико-реабилитации и решения вопросов их дальнейшего устройства. В учреждение не принимаются несовершеннолетние, находящиеся в состоянии алкогольного или наркотического опьянения, с явными признаками обострения психического заболевания. Указанный социально-реабилитационный центр занимается профилактикой безнадзорности, беспризорности, социального сиротства и семейного неблагополучия; оказанием экстренной помощи несовершеннолетним, при необходимости обеспечением доврачебного осмотра и медицинского обследования; обеспечением временного проживания несовершеннолетних, оказавшихся в трудной жизненной ситуации. В круг основных задач входят также медико-социальная реабилитация несовершеннолетних по индивидуальным и групповым программам, контроль за их реализацией, защита прав и законных интересов несовершеннолетних как в период проживания в учреждении, так и после возвращения в семью.

Исследование проведено в соответствии с протоколом, согласованным с независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Обследование воспитанников СЗУ проведено с использованием клинико-психопатологического, психодиагностического и лабораторного метода (методика оценки адаптивности по показателям морфологического состава клеток белой крови Гаркави Л.Х. с соавт.). Процентное содержание лимфоцитов в лейкоцитарной формуле называется сигнальным показателем адаптационной реакции. Согласно теории НАРО (неспецифические адаптационные реакции организма) выделяют следующие неспецифические адаптационные реакции: реакция тренировки; реакция спокойной активации; реакция повышенной активации; реакция переактивации; реакция стресса. Реакция переактивации, также как и стресс, является неспецифической адаптационной реакцией организма на сильное воздействие, создавая неспецифическую основу многих заболеваний [7].

С целью изучения возрастной специфики неспецифических адаптационных реакций у воспитанников СЗУ взята периодизация психического развития Д.Б. Эльконина, для чего в процессе исследования были выделены следующие группы детей и подростков: 1-я возрастная группа (3-6 лет); 2-я возрастная группа (7-10 лет); 3-я возрастная группа (11-14 лет); 4-я возрастная группа (15-17 лет) [19]. Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ, вычисления выполнены с использованием F-критерия Фишера [13].

Результаты исследования

Результаты изучения частоты встречаемости неспецифических адаптационных реакций крови у воспитанников СЗУ представлены в табл. 1. Критериями отнесения воспитанников к определенной адаптационной реакции являлись показатели лимфоцитарного звена в клиническом анализе крови.

Таблица 1. Частота встречаемости неспецифических адаптационных реакций у воспитанников социозащитных учреждений (n=98)

Неспецифические адаптационные реакции	Абс. количество	%
Реакция стресса	21	21,44%
Реакция тренировки	28	28,57%
Реакция спокойной активации	14	14,28%
Реакция повышенной активации	24	24,49%
Реакция переактивации	11	11,22%

Проведено изучение спектра неспецифических адаптационных реакций у воспитанников СЗУ (n=98) в зависимости от семейного статуса: дети и подростки, проживающие в кровных семьях, но оказавшиеся в трудной жизненной ситуации (группа А) и истинные и социальные сироты (группа Б). Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Частота встречаемости неспецифических адаптационных реакций у воспитанников социозащитных учреждений, проживающих в семье (группа А) и сирот (группа Б)

Неспецифические адаптационные реакции	Группа А (n=79)		Группа Б (n=19)		Значимость различий $p \leq 0,05$ по критерию Фишера
	Абс. кол-во	%	Абс. кол-во	%	
Реакция стресса	16	20,28%	5	26,34%	$p = 0,823$
Реакция тренировки	24	30,37%	4	21,05%	$p = 0,184$
Реакция спокойной активации	11	13,92%	3	15,78%	$p = 0,559$
Реакция повышенной активации	20	25,31%	4	21,05%	$p = 0,885$
Реакция переактивации	8	10,12%	3	15,78%	$p = 0,633$

Полученные данные свидетельствуют о превалировании в общей группе воспитанников СЗУ неспецифических адаптационных реакций, отражающих напряженность физиологических адаптационных систем, а именно, реакции стресса, реакции тренировки и реакции повышенной активации. Однако, статистически значимых различий в частоте встречаемости неспецифических адаптационных реакций у воспитанников СЗУ в зависимости от семейного статуса не выявлено.

Вместе с тем, у сирот (истинных и социальных) прослеживается тренд к преобладанию неспецифических реакций стресса, повышенной активации и тренировки.

Проведено сравнительное изучение частоты встречаемости неспецифических адаптационных реакций по полу у воспитанников СЗУ в трех возрастных группах: 7-10 лет, 11-14 лет, 15-17 лет, для чего был использован критерий Фишера. Статистически значимые различия в частоте встречаемости реакций стресса по крови выявлены только у девочек в возрасте 7-10 лет ($p=0,030 \leq 0,05$). В остальных возрастных группах у воспитанников социозащитных учреждений статистически значимых различий не выявлено.

Проведено изучение неспецифических адаптационных реакций крови у учащихся среднеобразовательных школ (СОШ). Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Частота встречаемости неспецифических адаптационных реакций у учащихся среднеобразовательных школ (контрольная группа, $n=237$)

Неспецифические адаптационные реакции	Абс. количество	%
Реакция стресса	8	3,37%
Реакция тренировки	23	9,72%
Реакция спокойной активации	80	33,76%
Реакция повышенной активации	97	40,92%
Реакция переактивации	29	12,23%

Как видно из таблицы, у учащихся СОШ преобладают реакции спокойной и повышенной активации, что свидетельствует об адекватном неспецифическом ответе организма на повышенные эмоциональные нагрузки.

Проведено сравнительное изучение по критерию Фишера частоты встречаемости неспецифических адаптационных реакций по полу у учащихся СОШ в трех возрастных группах: 7-10 лет, 11-14 лет, 15-17 лет. У девочек в возрасте 7-10 лет по сравнению с мальчиками статистически чаще встречаются реакции переактивации по крови ($p=0,032 \leq 0,05$). В остальных возрастных группах у учащихся среднеобразовательных школ статистически значимых различий по полу не выявлено.

Проведено сравнительное изучение частоты встречаемости неспецифических адаптационных реакций у воспитанников социозащитных учреждений (СЗУ) и среднеобразовательных школ (СОШ). Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4. Различия в частоте встречаемости неспецифических адаптационных реакций у учащихся среднеобразовательных школ ($n=237$) и воспитанников социозащитных учреждений ($n=98$) по критерию Фишера

Неспецифические адаптационные реакции	Учащиеся СОШ ($n=237$)		Воспитанники СЗУ ($n=98$)		Значимость различий $p \leq 0,05$ по критерию Фишера
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	
Реакция стресса	8	3,37%	21	21,44%	0,0000
Реакция тренировки	23	9,72%	28	28,57%	0,0000
Реакция спокойной активации	80	33,76%	14	14,28%	0,0000
Реакция повышенной активации	97	40,92%	24	24,49%	0,1386
Реакция переактивации	29	12,23%	11	11,22%	0,7061

Как видно из представленной таблицы у воспитанников, впервые поступивших в СЗУ, значимо чаще среди неспецифических адаптационных реакций встречаются реакции стресса, тренировки, в то время как у школьников преобладают реакции спокойной активации. По частоте встречаемости остальных неспецифических адаптационных реакций крови статистических различий не выявлено.

Обсуждение результатов исследования

Любой действующий фактор, как известно, несет в себе как неспецифические, так и специфические черты адаптационных изменений [14]. Несомненно, важным аспектом работы с детьми и подростками, перенесшими множественный травматический опыт в условиях

депривации, является понимание того, что «именно комплекс неспецифического и специфического звеньев действующего фактора обуславливает функциональные, а при многократном действии и структурные адаптационные изменения в организме и его системах» [14].

Выполненное ранее комплексное обследование воспитанников СЗУ подтвердило их высокую заболеваемость психическими и соматическими расстройствами. В частности показано, что частота психических непсихотических расстройств в группе воспитанников СЗУ учреждений чрезвычайно высока и приближается к 90% [5]. При этом в младших возрастных группах этих детей преобладают органическое эмоционально лабильное расстройство; фобическое тревожное расстройство детского возраста, реактивное расстройство привязанности; специфические расстройства школьных навыков. В более старшем возрасте (с 11 лет) отмечено постепенное, но неуклонное нарастание частоты смешанного расстройства эмоций и поведения, что может свидетельствовать о формировании у воспитанников СЗУ устойчивой патохарактерологической структуры. Особого внимания заслуживает чрезвычайно высокая частота депрессий в группе старших подростков.

В ходе изучения соматического состояния здоровья воспитанников СЗУ было выявлено, что больше четверти детей и подростков, помещенных в учреждения социальной защиты, страдают вегето-сосудистой дистонией, у них с такой же частотой отмечаются малые анатомические аномалии сердца, обращают на себя внимание значительная частота анемий, инфицирования туберкулезом, нарушений со стороны зрения [17].

Выявленные особенности позволяют заключить, что статистически значимое превалирование неспецифических адаптационных реакций стресса и тренировки у воспитанников СЗУ, развитие и становление которых как личности проходило в условиях множественного травматического опыта, не является случайностью. Соматическая ослабленность, высокий процент выявленных пограничных непсихотических расстройств, генетическая предрасположенность к психическими и наркологическими заболеваниями, незрелость и несформированность адаптационных возможностей в целом могли стать причиной хронического напряжения неспецифических адаптационных процессов. Подобные нарушения, по всей видимости, создали предпосылки для новых изменений иммунологической реактивности организма, развития и декомпенсации уже имеющихся соматических, инфекционных и психопатологических нарушений у воспитанников СЗУ.

Не исключено, что возрастной и половой факторы играют здесь немаловажную роль. Так, у девочек в возрасте 7-10 лет статистически чаще встречаются реакции стресса по крови, в то время как у мальчиков этого возраста по ранее проведенным исследованиям статистически чаще встречается психическая патология ($p=0,0439<0,05$) за счет резидуально-органического поражения головного мозга. В других возрастных группах (11-14 и 15-17 лет) статистически значимых различий по полу в частоте встречаемости неспецифических адаптационных реакций и психической патологии у воспитанников СЗУ не выявлено. Особого внимания заслуживают результаты изучения частоты встречаемости неспецифических адаптационных реакций у учащихся средне-образовательных школ в зависимости от возраста и пола. Вновь в возрасте 7-10 лет найдены статистически значимые различия по сравнению с мальчиками в частоте встречаемости реакции переактивации, которая является фоном предболезненного состояния и легко может перейти в реакцию стресса. При этом в других возрастных группах (11-14 и 15-17 лет) у школьников статистически значимых различий в частоте встречаемости неспецифических адаптационных реакций не выявлено. Наличие стрессовых реакций крови при отсутствии выраженной психопатологической симптоматики при клинико-психопатологическом обследовании может быть маркером латентного общего дезадаптационного синдрома в условиях хронической психотравмы, включая и доклинические формы психосоматических расстройств, что требует дальнейшего психопатологического и патопсихологического изучения. По всей видимости, возраст 7-10 лет является наиболее патопластическим в развитии и декомпенсации соматической и психической патологии в условиях травматического психологического опыта, что обязательно должно учитываться в выборе медико-реабилитационных программ.

Заключение

Таким образом, только комплексный подход с учетом результатов клинико-психопатологического и патопсихологических исследований, анализа неспецифических адаптационных реакций организма позволит дополнить и конкретизировать структуру дезадаптационных нарушений у

воспитанников СЗУ, что может быть предложено в качестве диагностического теста в работе педиатров, врачей общей практики и психиатров.

Литература (references)

1. Авакян Т.В., Воликова С.В. Эмоциональные нарушения у детей-сирот, проживающих в детских домах разного типа // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» (Санкт-Петербург, 14-17 мая 2014 г.). – СПб: Изд-во Альта Астра. – 2014. – С. 215-217 [Avakyan T.V., Volikova S.V. *Materialy` Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodny`m uchastiem «Mezhdisciplinarny`j podxod v ponimanii i lechenii psixicheskix rasstrojstv: mif ili real`nost`?»*. Materials of the All-Russian scientific-practical conference with international participation "Interdisciplinary approach to understanding and treating mental disorders: myth or reality?". – Saint-Petersburg: Izd-vo Al'ta Astra. – 2014. – P. 215-217. (in Russian)]
2. Алексеенкова Е.Г. Личность в условиях психической депривации. – СПб: Питер, – 2009. – 96 с. [Alekseenkova E.G. *Lichnost` v usloviyax psixicheskoy deprivacii*. Personality under mental deprivation. – Saint-Petersburg: Piter, – 2009. – 96 p. (in Russian)]
3. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. – М.: Медицина, – 1997. – 236 с. [Baevskij R.M., Berseneva A.P. *Ocenka adaptacionny`x vozmozhnostej organizma i risk razvitiya zabolevanij*. Assessment of adaptive capabilities organism and the risk of developing diseases – Moscow: Medicina, – 1997. – 236 p. (in Russian)]
4. Баранов В. М., Баевский Р. М., Берсенева А. П., Михайлов В. М. Оценка адаптационных возможностей организма и задачи повышения эффективности здравоохранения // Экология человека. – 2004. – №6. – URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-adaptatsionnyh-vozmozhnostey-organizma-i-zadachi-povysheniya-effektivnosti-zdravoohraneniya>. [Baranov V. M., Baevskij R. M., Berseneva A. P., Mixajlov V. M. *E`kologiya cheloveka*. Human ecology. – 2004. – N6. – URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-adaptatsionnyh-vozmozhnostey-organizma-i-zadachi-povysheniya-effektivnosti-zdravoohraneniya>. (in Russian)]
5. Бобров А.Е., Уласень Т.В. Результаты сравнительного анализа структуры психических расстройств у воспитанников учреждений социальной защиты и учащихся общеобразовательных школ // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2019. – Т.104, №3. – С. 33-40. [Bobrov A.E., Ulasen' T.V. *Sibirskij vestnik psixiatrii i narkologii*. Siberian Bulletin of Psychiatry and Addiction. – 2019. – V.104, N3. – P. 33-40. (in Russian)]
6. Вострокнутов Н. В., Пережогин Л. О. Формирование расстройств личности у несовершеннолетних правонарушителей, беспризорных и безнадзорных // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2008. №1. С. 25–41. [Vostroknutov N. V., Perezhogin L. O. *Voprosy psixicheskogo zdorov'ya detej i podrostkov*. Mental health issues for children and adolescents. – 2008. – N1. – P. 25-41. (in Russian)]
7. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Сигнальные показатели антистрессорных адаптационных реакций и стресса у детей // Педиатрия. – 1996. – №5. – С. 107-109 [Garkavi L.X., Kvakina E.B., Kuz`menko T.S. *Pediatriya*. Pediatrics. – 1996. – N 5. – P. 107-109. (in Russian)]
8. Граевская, Н.Д. Новые диагностические возможности в оценке морфофункциональных особенностей сердца спортсменов // Теория и практика физической культуры. – 1976.– №7. – С. 29-31. [Graevskaya, N.D. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. Theory and practice of physical education. – 1976. – N7. – P. 29-31. (in Russian)]
9. Генри Дж., Воронина И.Д., Ковас Ю., Буаван М. Неблагоприятная среда в раннем возрасте и последующее развитие: роль эпигенетики // Вопросы психологии. – 2016. – №1. – С. 154-162. [Genri Dzh., Voronina I.D., Kovas Yu., Buavan M. *Voprosy` psixologii*. Psychology issues. – 2016. – N1. – P. 154-162. (in Russian)]
10. Давыдова Н.О., Кияева Е.В., Черемушникова И.И., Фомина М.В. Эпидемиология нарушений состояния здоровья детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей // Экология человека. – 2014. – №8. – С. 31-37 [Davy`dova N.O., Kiyayeva E.V., Cheremushnikova I.I., Fomina M.V. *E`kologiya cheloveka*. Human ecology. – 2014. – N8. – P. 31-37. (in Russian)]
11. Егорова П.Л., Портнова А.А. Факторы риска возникновения психических нарушений у сирот в подростковом возрасте // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т.2., № 2. – С. 57–61 [Egorova P.L., Portnova A.A. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. – 2015. – V.2., N2. – P. 57-61. (in Russian)]
12. Зелинская Д.И. Медицинские проблемы социального сиротства // Социальная педиатрия и организация здравоохранения. – 2009. – Т.8, № 1. – С. 5-9 [Zelinskaya D.I. *Social`naya pediatriya i organizaciya zdravoohraneniya*. Social Pediatrics and Health Organization. – 2009. – V.8, N1. – P. 5-9. (in Russian)]

13. Кантимирова Е. А. Комплексная оценка адаптационных возможностей часто болеющих детей дошкольного возраста: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2005. – 26 с. [*Kantimirova E. A. Kompleksnaya ocenka adaptacionny`x vozmozhnostej chasto bole-yushhix detej doshkol`nogo vozrasta (kand. dis.)*. Comprehensive assessment of the adaptive capacity of frequently ill preschool children (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2005. – 26 p. (in Russian)]
14. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. – 816 с. [*Kobzar` A.I. Prikladnaya matematicheskaya statistika. Dlya inzhenerov i nauchny`x rabotnikov*. Applied Mathematical Statistics. For engineers and scientists – Moscow: FIZMATLIT, 2006. – 816 p. (in Russian)]
15. Павлов С. Е. Адаптация. – М.: «Паруса». – 2000. – 282 с. [*Pavlov S. Ye. Adaptatsiya*. Adaptation.– Moscow: «Parusa». – 2000. – 282 p. (in Russian)]
16. Плигина Е.В. Медико-социальные аспекты здоровья детей-сирот // Фундаментальные исследования. – 2008. – №12. – С. 95-96. [*Pligina Ye.V. Fundamental'nyye issledovaniya*. Basic research – 2008. – N12. – P. 95-96. (in Russian)]
17. Сулимова Н.В., Уласень Т.В. Результаты общеклинического обследования воспитанников социозащитных учреждений // Смоленский медицинский альманах. – 2019. – №3. – С. 148-155. [*Sulimova N.V., Ulasen' T.V. Smolenskij medicinskij al'manah*. Smolensk medical almanac. – 2019. – N3. – P. 148-155. (in Russian)]
18. Уласень Т.В., Сулимова Н.В. Алекситимические проявления и адаптационный потенциал подростков, оказавшихся в трудной жизненной ситуации // Новое в психолого-педагогических исследованиях. — 2017. – Т.46, №2. – С. 217-138. [*Ulasen T.V., Sulimova N.V. Novoe v psichologo-pedagogicheskich issledovaniyach*. Innovation in psychological and pedagogical research. – 2017. – V.46, N2. – P. 127-138. (in Russian)]
19. Уласень Т.В., Ваулин С.В. Полиморфизм клинико-психологических проявлений травматических переживаний у подростков, перенесенных в условиях депривационного опыта // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №3. – С. 106-113. [*Ulasen' T.V., Vaulin S.V. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – V.16, N3. – P. 106-113 (in Russian)]
20. Эльконин Д.Б. К проблеме периодизации психического развития в детском возрасте // Вопросы психологии. – 1971. – №4. – С. 6-20 [*El'konin D.B. Voprosy psikhologii*. Questions of psychology. – 1971. – N4. – P. 6-20. (in Russian)]

Информация об авторах

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

Уласень Татьяна Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ulasen.tatjana@yandex.ru

Марченкова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующая поликлиникой №3 ОГБУЗ «Детская клиническая больница», Смоленск. E-mail: avdeevasmol@mail.ru

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМ ОТНОШЕНИЕМ К УПОТРЕБЛЕНИЮ АЛКОГОЛЯ

© Блажко А.С.¹, Переверзев В.А.¹, Сикорский А.В.¹, Евсеев А.В.², Осипова Н.Н.², Никитина О.С.¹, Юреня Е.В.³, Еремейчик С.М.³, Вэлком М.О.⁴, Разводовский Ю.Е.⁵, Переверзева Е.В.¹

¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83

²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

³УЗ «Городской эндокринологический диспансер», 220029 Республика Беларусь, Минск, ул. Кисилева, 7

⁴Нил Университет Нигерии, Нигерия, ФТС, Абуджа, 240102, объездная дорога аэропорта Джаби, область исследований и учреждений, Кадастровая зона С-ОО, участок 681

⁵Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50

Резюме

Цель. Определить среди здоровых молодых людей обоего пола, употребляющих и не употребляющих алкоголь, распространённость гипергликемических нарушений углеводного обмена (НУО), выявляемых стандартным пероральным тестом на толерантность к глюкозе (СПТТГ) и разными методами анализа полученных результатов, а также оценить риски их (НУО) развития под влиянием этанола.

Методика. Исследование выполнено с участием 116 молодых здоровых людей (88 женщин и 28 мужчин) 19-29 лет, не состоящих на диспансерном учёте. У каждого испытуемого независимо от его пола делалось многократно определение содержания глюкозы в цельной капиллярной крови (СГвЦКК), взятой из 4-го пальца нерабочей руки. Первое (1-е) определение СГвЦКК проводили у испытуемых в состоянии функционального покоя натошак. Следующие определения гликемии проводили во время умственной работы натошак, включающей в себя: заполнение стандартных анкет («AUDIT» и др.), выполнение тестов на умственную работоспособность и работу с текстами. Затем, через 16-18 ч. голодания и 6 ч. умственной нагрузки, всем испытуемым проводили СПТТГ, во время которого СГвЦКК определялось исходно, через 30, 60, 90 и 120 мин. после приёма 75 г глюкозы, растворённой в стакане воды (200–250 мл). СГвЦКК определялось глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией. Анализ полученных результатов проводили согласно рекомендаций ВОЗ-1985, 1999; ISPAD, 2018; Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МзРБ), 2019; расчёта гликемических коэффициентов.

Результаты. Анализ полученных результатов СГвЦКК натошак в состоянии функционального покоя и во время проведения СПТТГ, согласно рекомендаций ВОЗ (1985, 1999), ISPAD (2018) и МзРБ (2019), показал наличие НУО у 17 испытуемых, распространённость которых составила 14,7±3,3% (p<0,001). Эти выявленные НУО включали следующие виды: нарушенная гликемия натошак (НГН) – 12 случаев (распространённость 10,3±2,8% /p<0,001/); нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – 4 случая (распространённость 6,0±2,2% /p<0,01/); сахарный диабет (СД) 2-го типа – 3 случая. 16 молодых людей с выявленными НУО (включая все случаи НТГ и СД) употребляли алкогольные напитки. Сравнительный анализ распространённости глюкозотолерантности по гликемическим коэффициентам Болдуина, Рафальского и Сокольникова выявил в 2,66-5,35 раза (p<0,001) более высокий оценочный риск её развития у молодых людей, употребляющих алкогольные напитки. Результатом этого дополнительного усиления глюкозотолерантности клеток этанолом у женщин становится возникновение клинически важных видов НУО как СД и НТГ. Распространённость этих видов НУО (8,0±2,9% /p<0,01/) у молодых женщин, употребляющих алкоголь, имеет статистическую значимость.

Заключение. Анализ результатов СПТТГ (с учётом гликемических коэффициентов) показывает высокую (75-85% у мужчин и 78,6-90,5% у женщин) вероятность развития глюкозотолерантности у молодых людей, употребляющих алкоголь, особенно у женщин. Приведенные факты указывают на необходимость рассмотрения этанола как независимого и существенного фактора риска развития НГН, НТГ и СД типа 2, а также позволяют рекомендовать балл оценки «режима низкого риска» его (алкоголя) потребления по шкале теста «AUDIT» (1-7 баллов, или <8 баллов) ограничить исключительно 1 баллом (или <2 баллов) для женщин.

Ключевые слова: глюкоза, гликемия, цельная капиллярная кровь, сахарный диабет, нарушения углеводного обмена

PREVALENCE OF HYPERGLYCEMIC DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN HEALTHY YOUNG PEOPLE WITH DIFFERENT ATTITUDES TO THE CONSUMPTION OF ALCOHOL

Blazhko A.S.¹, Pereverzev V.A.¹, Sikorsky A.V.¹, Evseev A.V.², Osipova N.N.², Nikitina O.S.¹, Yurenya E.V.³, Yeremeychik S.M.³, Velkom M.O.⁴, Razvodovsky Yu.E.⁵, Pereverzeva E.V.¹¹Belarusian state medical University, 83, Dzerzhinskogo Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia³Healthcare facility "City endocrinological clinic", 7, Kisileva St., 220029, Minsk, Republic of Belarus⁴Nile University of Nigeria, site 681, Cadastral zone C-00, Jabi airport bypass, research and institutions area, FCS, 240102, Abuja, Nigeria,⁵Institute of biochemistry of biologically active compounds of NAS of Belarus, 50, Boulevard of Leninskogo Komsomola St., 230009, Grodno, Republic of Belarus*Abstract*

Objective. To determine the prevalence of hyperglycemic disorders of carbohydrate metabolism, detected by the standard oral test for glucose tolerance (OGTT) and different methods of analyzing the results, as well as assessing the risks of their development under the influence of ethanol among healthy young people of both sexes, who consume and do not drink alcohol.

Methods. The study was carried out with the participation of 116 young healthy people (88 women and 28 men) 19-29 years old, not on the dispensary account. In each subject, regardless of the gender, the glucose content in whole capillary blood (GCWCB) was determined many times taken from the 4th finger of the non-working hand. The first (1st) definition of the GCWCB was carried out in the subjects in a state of functional rest on an empty stomach. The following definitions of glycemia were carried out during the mental work of the fasting: filling out standard questionnaires ("AUDIT" etc.), performing mental health tests and working with texts. Then, after 16-18 hours of fasting and 6 hours of mental stress, all subjects were given OGTT, during which the GCWCB was determined initially, 30, 60, 90 and 120 minutes after taking 75 grams of glucose dissolved in a glass of water (200-250 ml). The GCWCB was defined by a glucose-oxide method with amperometric detection. The results were analyzed in accordance with the recommendations of WHO-1985, 1999; ISPAD, 2018; Ministry of Health of the Republic of Belarus, 2019; calculation of glycemic coefficients.

Results. Analysis of the results of GCWCB at the state of functional rest and during OGTT, according to the recommendations of WHO (1985, 1999), ISPAD (2018) and Ministry of Health of the Republic of Belarus (2019), showed the presence of impaired carbohydrate metabolism in 17 subjects, the prevalence of which was $14.7 \pm 3, 3\%$ ($p < 0.001$). These identified impaired carbohydrate metabolism included the following types: impaired fasting glycemia (IFG) – 12 cases (prevalence $10.3 \pm 2.8\%$ / $p < 0.001$ /); impaired glucose tolerance (ITG) – 4 cases (prevalence $6.0 \pm 2.2\%$ / $p < 0.01$ /); type 2 diabetes mellitus (DM) – 3 cases. Sixteen young people with known impaired carbohydrate metabolism (including all cases of ITG and DM) drank alcohol. A comparative analysis of the prevalence of glucose tolerance by the glycemic coefficients of Baldwin, Rafalsky and Sokolnikov revealed 2.66-5.35 times ($p < 0.001$) a higher relative risk of its development in young people who drink alcohol. The result of this additional increase in the glucose tolerance of cells by ethanol in women is the emergence of such clinically important types of impaired carbohydrate metabolism as DM and IGT. The prevalence of these types of impaired carbohydrate metabolism ($8.0 \pm 2.9\%$ / $p < 0.01$ /) in young women who consume alcohol is statistically significant.

Conclusion. An analysis of the results of OGTT (taking into account glycemic coefficients) shows an extremely high (75-85% in men and 78,6-90,5% in women) probability of developing hyperglycemic impaired carbohydrate metabolism in young people who drink alcohol, especially in women. The above facts indicate the need to consider ethanol as an independent and significant risk factor for the development of IFG, ITG and type 2 DM, and also allow us to recommend a rating score for the "low risk mode" of its (alcohol) consumption on the AUDIT test scale (1-7 points, or <8 points) to limit only 1 point (or <2 points) for women.

Keywords: glucose, glycemia, whole capillary blood, diabetes mellitus, carbohydrate metabolism disorders

Введение

Эпидемия СД (особенно, типа 2) быстро и широко распространяется по всем странам [3, 4, 7, 9], включая и Союзное государство Белоруссии и России. По рекомендациям ВОЗ (1985, 1999), ISPAD (2018) в национальные клинические протоколы введены три вида гипергликемических НУО: СД (типов 1 /детский/, 2 /взрослых/, 3 /специфические типы/ и 4 /гестационный/, требующий соответствующих диагностики, лечения и постоянного гликемического контроля); НТГ и НГН (как преддиабетические виды, требующие только периодического гликемического контроля и врачебного наблюдения) [11]. Для более ранней и более полной диагностики глюкозотолерантности рекомендуется [8, 10, 13] сохранять полный анализ сахарной кривой при проведении СПТТГ с расчётом гликемических коэффициентов Бодуэна ($K_{\text{Бодуэна}}$), Рафальского ($K_{\text{Рафальского}}$) и Сокольниково ($K_{\text{Сокольниково}}$).

Алкоголь (этанол) рассматривается как важный независимый фактор, вызывающий развитие гипогликемических НУО после его употребления [2, 9] за счёт блокады процессов глюконеогенеза и снижения запасов гликогена в клетках. Вопрос о роли этанола в развитии гипергликемических НУО остаётся до сих пор открытым [9, 15]. Это касается, прежде всего, «режима низкого риска» употребления алкоголя, который оценивается [1, 2, 14] по шкале теста «AUDIT» баллом менее 8 (1-7 баллов).

Цель исследования – определить распространённости гипергликемических НУО, выявляемых СПТТГ и разными методами анализа полученных результатов среди здоровых молодых людей обоего пола, употребляющих и не употребляющих алкоголь, а также оценка рисков их (НУО) развития под влиянием этанола.

Методика

Исследование выполнено при добровольном, информированном, письменном согласии 116 молодых здоровых людей (88 женщин и 28 мужчин) 19-29 лет, не состоящих на диспансерном (эндокринологическом и наркологическом) учёте. У каждого испытуемого независимо от его пола делалось многократно определение СГвЦКК, взятой из 4-го пальца нерабочей руки. Первое (1-е) определение СГвЦКК проводили у испытуемых в состоянии функционального покоя натошак. Следующие определения гликемии проводили во время умственной работы натошак, которая состояла в заполнении стандартных анкет («AUDIT», «CAGE» и «MAST» для выявления отношения человека к употреблению алкоголя [1, 2, 14]; «Общая», «Искренность»), выполнении тестов на умственную работоспособность и работу с текстами. Затем, через 16-18 ч. голодания и 6 ч. умственной нагрузки, всем испытуемым проводили СПТТГ [4, 5, 8, 11], во время которого СГвЦКК определялось исходно (g_0), через 30 (g_{30}), 60 (g_{60}), 90 (g_{90}) и 120 (g_{120}) минут после приёма 75 г глюкозы, растворённой в стакане воды (200-250 мл).

СГвЦКК определялось глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией при помощи системы контроля уровня глюкозы «Rightest GM100» фирмы «Bionime» (Швейцария) в 1-3 мкл крови. Верификация выявленных случаев НТГ и СД по СГвЦКК при СПТТГ были проведена согласно рекомендаций [11] независимым исследованием на базе клиничко-диагностической лаборатории Городского эндокринологического диспансера г. Минска. При этом определялось содержание глюкозы в плазме венозной крови стандартными методами на рекомендуемых приборах «Biosen» (глюкозооксидазным методом) или биохимическом анализаторе «Cobas 6000» гексокиназным методом.

Интерпретацию полученных результатов проводили в соответствии с критериями ВОЗ (1999) и ISPAD (2018), принятыми МЗРБ [11], а также путём расчёта гликемических коэффициентов: $K_{\text{Бодуэна-Покровского}}$, $K_{\text{Рафальского}}$ и $K_{\text{Сокольниково}}$ [8, 10, 13].

Статистическая обработка полученных результатов произведена классическими математическими методами вариационной статистики с использованием таблиц Excell 2007 и стандартного статистического пакета SPSS (Statistical Package for the Social Science) 16 версии для Windows. Результаты представлены в виде целых значений (n), а также целых значений гликемических индексов и процентов долей в когортных выборках в виде средних значений (M)±ошибки среднего (m). Для оценки достоверности различия целых значений (n) показателей между выделяемыми группами использовался непараметрический критерий «Хи-квадрат» Пирсона, средних значений (M) – « t » критерий Стьюдента, а также рассчитывался оценочный риск развития НУО. Достоверными считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$ [6, 12].

Результаты исследования

У 17 из 116 молодых испытуемых, не стоящих на диспансерном учёте, выявлены клинически важные НУО (табл. 1). Их распространённость составила $14,7 \pm 3,3\%$ ($p < 0,001$): у молодых женщин в 2,4 раза ($p < 0,001$) чаще, чем у молодых мужчин (табл. 1). Среди НУО у испытуемых преобладали НГН ($10,3 \pm 2,8\%$; $p < 0,001$) и НТГ ($3,4 \pm 1,7\%$; $p < 0,05$). СД типа 2 был отмечен в 3-х случаях. Все виды НУО преобладали среди женщин (табл. 1).

У многих обследованных, особенно среди мужчин, наблюдался так называемый парадоксальный ответ (табл. 1) на нагрузку глюкозой, когда СГВЦКК через 2 ч. (g_{120}) было ниже уровня гликемии перед её приёмом (g_0). Так, снижение гликемии в последней точке СПТТГ (g_{120}) отмечалось в 11,4% случаев среди женщин и в 3,13 раза чаще ($p < 0,05$) среди мужчин (35,7 % случаев).

Таблица 1. Распространённость нарушений углеводного обмена у здоровых молодых людей разного пола, не стоящих на диспансерном учёте

Показатели углеводного обмена	Распространённость выявленных нарушений углеводного обмена среди молодых людей 18-29 лет:					
	всех испытуемых (вн), n=116		женщин (ж), n=88		мужчин (м), n=28	
	n	% (M±m)	n	% (M±m)	n	% (M±m)
Нарушенная гликемия натощак (НГН)	12	$10,3 \pm 2,8$ * $t_c=3,679$; $p < 0,001$	10	$11,4 \pm 3,4$ * $t_c=3,353$; $p < 0,01$	2	$7,1 \pm 4,9$ $t_c=1,450$; $p > 0,05$
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)	4	$3,4 \pm 1,7$ * $t_c=2,000$; $p < 0,05$	4	$4,5 \pm 2,2$ * $t_c=2,045$; $p < 0,05$	0	0
Сахарный диабет (СД)	3	$2,6 \pm 1,5$ $t_c=1,733$; $p > 0,05$	3	$3,4 \pm 1,9$ $t_c=1,783$; $p > 0,05$	0	0
НГН + НТГ(НТГ/НГН) + СД	17	$14,7 \pm 3,3$ * $t_c=4,455$; $p < 0,001$	15	$17,0 \pm 4,0$ * $t_c=4,250$; $p < 0,001$	2	$7,1 \pm 4,9$ $t_c=1,450$; $p > 0,05$
Парадоксальный ответ	20 [■]	$17,2 \pm 3,5$ * $t_c=4,914$; $p < 0,01$ $\chi^2_{\text{внм}}=4,667$; $p < 0,05$	10 [■]	$11,4 \pm 3,4$ * [▼] $t_c=3,353$; $p < 0,01$ $\chi^2_{\text{мж}}=8,827$; $p < 0,005$	10 [■]	$35,7 \pm 9,1$ * [▼] $t_c=3,923$; $p < 0,001$ $t_{\text{мж}}=2,500$; $p < 0,05$
Повышенный коэффициент Бодуэна-Покровского	95 [■]	$81,9 \pm 3,6$ * $t_c=22,750$; $p < 0,01$ $\chi^2_{\text{внм}}=5,855$; $p < 0,025$	78 [■]	$88,6 \pm 3,4$ * [▼] $t_c=26,059$; $p < 0,001$ $\chi^2_{\text{мж}}=11,170$; $p < 0,001$	17 [■]	$60,7 \pm 9,2$ * [▼] $t_c=6,598$; $p < 0,001$ $t_{\text{мж}}=2,844$; $p < 0,01$
Повышенный коэффициент Рафальского	84	$72,4 \pm 4,2$ * $t_c=17,238$; $p < 0,01$	68 [■]	$77,3 \pm 4,5$ * $t_c=17,178$; $p < 0,001$ $\chi^2_{\text{мж}}=4,209$; $p < 0,05$	16 [■]	$57,1 \pm 9,4$ * $t_c=6,074$; $p < 0,001$ $\chi^2_{\text{мж}}=4,209$; $p < 0,05$
Повышенный коэффициент Сокольникова	96 [■]	$82,8 \pm 3,5$ * $t_c=23,657$; $p < 0,01$ $\chi^2_{\text{внм}}=5,310$; $p < 0,025$	78 [■]	$88,6 \pm 3,4$ * [▼] $t_c=26,059$; $p < 0,001$ $\chi^2_{\text{мж}}=8,827$; $p < 0,005$	18 [■]	$64,3 \pm 9,1$ * [▼] $t_c=7,066$; $p < 0,001$ $t_{\text{мж}}=2,500$; $p < 0,05$

Примечания: t – критерий Стьюдента для оценки достоверности различий в распространённости показателей углеводного обмена в своей группе по отношению к нулевой гипотезе (t_c ; *), а также достоверности различия между средними значениями (долями) соответствующих показателей между группами ($t_{\text{мж}}$; [▼]); χ^2 – Хи-квадрат Пирсона для оценки достоверности различия соответствующих целых значений (n) показателей углеводного обмена между группами ($\chi^2_{\text{внм}}$; $\chi^2_{\text{мж}}$; [■]).

Использование гипергликемического (Бодуэна), гипогликемического (Рафальского) и метаболического (Сокольникова) коэффициентов для более информативного анализа состояния углеводного обмена при СПТТГ показали существенное напряжение механизмов его регуляции и высокую распространённость нарушенной толерантности к глюкозе. Об этом свидетельствовали повышенные значения всех трёх гликемических коэффициентов, отражающие наличие выраженной глюкозотолерантности, а также их большая (в 4-6 раз, $p < 0,001$) распространённость по сравнению с известными и общепринятыми в клинической практике показателями НУО (табл. 1). Следует отметить достоверно более высокую распространённость повышенных гликемических коэффициентов среди женщин (табл. 1) по сравнению с мужчинами более чем в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Данные, представленные в таблице 2, показывают в 1,86 раза большую распространённость общепринятых в клинической практике НУО (НГН+НТГ+СД) у лиц, употребляющих алкоголь ($15,4 \pm 3,5\%$; $p < 0,001$), по сравнению с трезвенниками. Эти факты указывают на существенное повышение риска возникновения клинически форм НУО под влиянием этанола и, особенно, НТГ и СД, которые выявлялись только среди молодёжи, употребляющей алкоголь (табл. 2).

Результаты расчетов гликемических коэффициентов показали существенно более выраженные гликемические кривые у молодых людей, употребляющих алкоголь. Так, величина коэффициента

Бодуэна у трезвенников соответствовала норме, так как пик подъёма гликемической кривой составил 64% и не превышал рекомендованный уровень (табл. 3).

У респондентов, употребляющих алкоголь, в 89% случаев (табл. 2) имело место повышение СГвЦКК при СПТТГ на 126% (табл. 3), в связи с чем пик подъёма гликемической кривой у них был в 1,38 раза ($p < 0,01$) выше, чем у трезвенников. Высокий коэффициент Бодуэна у потребляющих алкоголь респондентов отражает повышенный тонус у них симпатического отдела автономной нервной системы и достаточно быстрое поступление глюкозы в кровь после её перорального приёма. Повышенные коэффициенты Рафальского и Сокольникова у этих же трезвых респондентов (табл. 3) свидетельствуют о недостаточном тонусе парасимпатического отдела автономной нервной системы, недостаточной секреции инсулина и/или его слабом влиянии на клетки-мишени, что препятствует эффективному усвоению глюкозы и её накоплению в крови (т.е. гипергликемии из-за глюкозотолерантности). Распространённость глюкозотолерантности по результатам расчётов гликемических коэффициентов составляет 16,7-33,3% случаев среди трезвенников и в 2,66-5,35 раза шире ($\chi^2 = 15,063$; $p < 0,001$) среди молодёжи (77,1-89,4%), употребляющей алкоголь.

Таблица 2. Распространённость нарушений углеводного обмена среди трезвенников и употребляющих алкогольные напитки молодых людей, не стоящих на диспансерном учёте.

Показатели углеводного обмена	Распространённость выявленных нарушений углеводного обмена (НУО) среди молодых людей 18-29 лет (n=116):			
	употребляющих алкоголь (А), n=104 и набравших по «AUDIT» 1-20 баллов		Трезвенников (тр), n=12	
	n	% (M±m)	n	% (M±m)
Нарушенная гликемия натощак (НГН)	11	10,6±3,0 * * $t_c = 3,533$; $p < 0,001$	1	8,3±8,0 $t_c = 1,038$; $p > 0,05$
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ): НТГ(НТГ/НГН)	4	3,8±1,9 * * $t_c = 2,000$; $p < 0,05$	0	0
Сахарный диабет (СД)	3	2,9±1,6	0	0
НТГ(НТГ/НГН) + СД	7	6,7±2,4 *▼ * $t_c = 2,746$; $p < 0,01$	0	0▼ ▼ $t_{тр-А} = 2,746$; $p < 0,05$
НУО = НГН + НТГ(НТГ/НГН) + СД	16	15,4±3,5 * * $t_c = 4,400$; $p < 0,001$	1	8,3±8,0 $t_c = 1,038$; $p > 0,05$
Парадоксальный ответ	12■	11,5±3,1 *▼ * $t_c = 3,710$; $p < 0,001$ ■ $\chi^2_{тр-А} = 22,915$; $p < 0,001$	8■	66,7±13,6 *▼ * $t_c = 4,904$; $p < 0,001$ ▼ $t_{тр-А} = 3,957$; $p < 0,01$
Повышенный коэффициент Бодуэна-Покровского	93■	89,4±3,0 *▼ * $t_c = 29,800$; $p < 0,001$ ■ $\chi^2_{тр-А} = 38,412$; $p < 0,001$	2■	16,7±10,8▼ $t_c = 1,546$; $p > 0,05$ ▼ $t_{тр-А} = 6,485$; $p < 0,001$
Повышенный коэффициент Рафальского	81■	77,1±4,1 *▼ * $t_c = 19,000$; $p < 0,001$ ■ $\chi^2_{тр-А} = 15,063$; $p < 0,001$	3■	25,0±12,5▼ $t_c = 2,000$; $p > 0,05$ ▼ $t_{тр-А} = 3,959$; $p < 0,01$
Повышенный коэффициент Сокольникова	92■	88,5±3,1 *▼ * $t_c = 28,548$; $p < 0,001$ ■ $\chi^2_{тр-А} = 22,915$; $p < 0,001$	4■	33,3±13,6 *▼ * $t_c = 2,448$; $p < 0,05$ ▼ $t_{тр-А} = 3,957$; $p < 0,01$

Примечания: t – критерий Стьюдента для оценки достоверности различий в распространённости показателей углеводного обмена в своей группе по отношению к нулевой гипотезе (t_c ; *), а также достоверности различия между средними значениями (долями) соответствующих показателей между группами ($t_{тр-А}$; ▼); χ^2 – Хи-квадрат Пирсона для оценки достоверности различия целых значений (n) показателей углеводного обмена между группами молодых людей, употребляющих алкоголь и трезвенников ($\chi^2_{тр-А}$; ■)

Таким образом, относительный риск развития первичных проявлений глюкозотолерантности, выявляемый по распространённости повышенных гликемических коэффициентов, достоверно (в 2,66-5,35 раза) выше среди молодых лиц, употребляющих алкогольные напитки.

Анализ распространённости НУО (по критериям ВОЗ и гликемическим коэффициентам) среди молодых трезвенников и лиц, употребляющих алкогольные напитки, с учётом их половой принадлежности показал их наибольшую распространённость среди женщин, употребляющих алкоголь, и наименьшую – среди мужчин, ведущих трезвый образ жизни (табл. 4). Среди мужчин-трезвенников не выявлено случаев клинически значимых НУО (ни НГН, ни НТГ, ни СД).

Таблица 3. Характеристика гликемических коэффициентов при проведении СПТТГ у молодых людей разного пола, не употребляющих (группа 1) и употребляющих (группа 2) алкоголь

Группа, пол, количество молодых людей в группе и подгруппе (n)	Гликемические коэффициенты, их нормативы		
	гипергликемический, Бодуэна-Покровского ($g_{max}-g_0$)/100/ $g_0 < 75\%$	гипогликемический, Рафальского $g_{120}/g_0 < 1,04$ раза	метаболический, Сокольников: $(g_{max}-g_0)/(g_{max}-g_{min}) < 1$
	% (M±m)	M±m	M±m
1. трезвенники, n=12	64±5 ▼▼▼ ▼ t _{1.-2} =6,019; p<0,001 ▼ t _{1.-2.Ж} =4,094; p<0,01 ▼ t _{1.-2.М} =4,161; p<0,01	0,96±0,06 ▼▼▼ ▼ t _{1.-2} =5,128; p<0,001 ▼ t _{1.-2.Ж} =4,050; p<0,01 ▼ t _{1.-2.М} =3,413; p<0,01	0,97±0,07 ▼▼▼ ▼ t _{1.-2} =3,722; p<0,01 ▼ t _{1.-2.Ж} =2,934; p<0,05 ▼ t _{1.-2.М} =3,855; p<0,01
1.Ж женщины, n=4	83±14 t _{1.Ж-2} =2,583; p>0,05 t _{1.Ж-2.Ж} =2,121; p>0,05 t _{1.Ж-2.М} =2,172; p>0,05	1,13±0,19 t _{1.Ж-2} =2,000; p>0,05 t _{1.Ж-2.Ж} =2,379; p>0,05 t _{1.Ж-2.М} =2,182; p>0,05	1,19±0,14 ▼ ▼ t _{1.Ж-2} =3,117; p<0,05 t _{1.Ж-2.Ж} =2,693; p>0,05 t _{1.Ж-2.М} =2,047; p>0,05
1.М мужчины, n=8	54±3 ▼▼▼ ▼ t _{1.М-2} =6,990; p<0,001 ▼ t _{1.М-2.Ж} =4,958; p<0,01 ▼ t _{1.М-2.М} =5,028; p<0,005	0,88±0,04 ▼▼▼ ▼ t _{1.М-2} =6,296; p<0,001 ▼ t _{1.М-2.Ж} =4,583; p<0,01 ▼ t _{1.М-2.М} =4,359; p<0,01	0,85±0,09 ▼▼▼ ▼ t _{1.М-2} =3,692; p<0,01 ▼ t _{1.М-2.Ж} =3,963; p<0,01 ▼ t _{1.М-2.М} =4,343; p<0,01
2. употребляющие, n=36	126±9 ▼▼ ▼ t _{1.-2} =6,019; p<0,001 ▼ t _{1.М-2} =6,990; p<0,001	1,56±0,10 ▼▼ ▼ t _{1.-2} =5,128; p<0,001 ▼ t _{1.М-2} =6,296; p<0,001	2,63±0,44 ▼▼▼ ▼ t _{1.-2} =3,722; p<0,01 ▼ t _{1.Ж-2} =3,117; p<0,05 ▼ t _{1.М-2} =3,692; p<0,01
2.Ж женщины, n=16	125±14 ▼▼ ▼ t _{1.-2.Ж} =4,094; p<0,01 ▼ t _{1.М-2.Ж} =4,958; p<0,01	1,77±0,19 ▼▼ ▼ t _{1.-2.Ж} =4,050; p<0,01 ▼ t _{1.М-2.Ж} =4,583; p<0,01	3,91±1,00 ▼▼ ▼ t _{1.-2.Ж} =2,934; p<0,05 ▼ t _{1.М-2.Ж} =3,963; p<0,01
2.М мужчины, n=20	126±14 ▼▼ ▼ t _{1.-2.М} =4,161; p<0,01 ▼ t _{1.М-2.М} =5,028; p<0,005	1,39±0,11 ▼▼ ▼ t _{1.-2.М} =3,413; p<0,01 ▼ t _{1.М-2.М} =4,359; p<0,01	1,61±0,15 ▼▼ ▼ t _{1.-2.М} =3,855; p<0,01 ▼ t _{1.М-2.М} =4,343; p<0,01
Достоверность различий между группами (1, 2) и подгруппами (1.Ж, 1.М, 2.Ж, 2.М) обозначена символами: «—» и «▼»			

Примечания: СГвЦКК – Содержание Глюкозы в Цепной Капиллярной Крови; СПТТГ – Стандартный Пероральный Тест на Толерантность к Глюкозе. t – критерий Стьюдента для оценки достоверности различия между средними значениями соответствующих коэффициентов у молодых людей двух групп (t_{1.-2}; ▼) и их подгрупп разного пола (t_{1.Ж}, 1.М, 2.Ж, 2.М; ▼); g₀ – СГвЦКК перед приёмом 75 г глюкозы; g₃₀ – СГвЦКК через 30 мин после приёма глюкозы; g₆₀ – СГвЦКК через 60 мин. после приёма глюкозы; g₁₂₀ – СГвЦКК через 120 мин. (2 ч.) после приёма глюкозы; g_{max} – наибольшее СГвЦКК через 30 или 60 мин. (выбор большего показателя из двух: g₃₀ или g₆₀) после приёма глюкозы; g_{min} – наименьшее СГвЦКК через 120 мин (g₁₂₀) после приёма глюкозы

Парадоксальный ответ при проведении СПТТГ (он отражает высокую усвояемость глюкозы, должную секрецию инсулина и его эффективное влияние на инсулинзависимые клетки) выявляется в 87,5 % случаев среди трезвенников мужского пола (табл. 4). Распространённость рассматриваемого показателя среди мужчин-трезвенников превышает аналогичный показатель среди женщин-трезвенниц в 3,5 раза (p<0,05), а среди употребляющих алкоголь: мужчин в 5,8 раза (p<0,001) и женщин в 8,2 раза (p<0,001). Нарушения толерантности к глюкозе по повышенным гликемическим коэффициентам выявляются (табл. 4) очень редко среди мужчин трезвенников (12,5% случаев), чаще среди женщин-трезвенниц и очень часто и статистически значимо у молодых лиц, употребляющих алкоголь, обоего пола, а именно: среди мужчин в 75,0-85% случаев (p<0,001), среди женщин в 78,6-90,5% случаев (p<0,001).

Выявленные факты, существенного повышения величины гликемических коэффициентов (табл. 3) и значительного распространения таких случаев у лиц, употребляющих алкоголь (табл. 2 и 4), указывают на весомый вклад этанола в развитие глюкозотолерантности у мужчин и её существенном усилении у женщин. Это неблагоприятное действие этанола приводит к развитию, прежде всего, у женщин клинических форм НУО, имеющих достоверную статистическую значимость их распространённости: НГН – 10,7% случаев (p<0,01) среди женщин, употребляющих алкоголь; НТГ и НТГ в сочетании с НГН – 4,8% (p<0,05); СД – 3,4%; сумма всех трёх форм НГН+НТГ+СД – 17,9% трезвых обследованных респондентов (p<0,001). Следует отметить, что все выявленные случаи НТГ и СД по СГвЦКК при СПТТГ были подтверждены независимым исследованием в клинико-диагностической лаборатории Городского эндокринологического диспансера г. Минска.

Учитывая выявленный весомый вклад этанола в развитие глюкозотолерантности и статистически значимую распространённость клинических форм НУО у молодых женщин, не стоящих на диспансерном учёте, был проведен анализ распространённости этих форм (НГН, НТГ, СД) от уровня потребления алкоголя и длительности периода трезвого состояния. Результаты проведенного анализа представлены в табл. 5.

Таблица 4. Распространённость нарушений углеводного обмена среди трезвенников и употребляющих алкогольные напитки молодых людей разного пола

Показатель углеводного обмена	Достоверность различий между группами 1-4 обозначена символом «—»	Распространённость выявленных нарушений углеводного обмена среди молодых людей (n=116) разного пола с разным отношением к алкоголю:							
		трезвенники (тр), n=12:				употребляющие алкоголь (А), n=104			
		женщины (Ж _{тр}), группа №1, n=4		мужчины (М _{тр}), группа №2, n=8		женщины (Ж _А), «AUDIT» 1-16 б группа №3, n=84		мужчины (М _А), «AUDIT» 1-20 б группа №4, n=20	
		n	% (M±m)	n	% (M±m)	n	% (M±m)	n	% (M±m)
НГН (ВОЗ-1999)	(Ж _{тр}) 1 2 (М _{тр}) (Ж _А) 3 4 (М _А)	1	25,0±12,5 t _c =2,000; p>0,05	0	0 ▼t ₃ =3,147; p<0,02	9	10,7±3,4* *t _c =3,147; p<0,01	2	10,0±6,7 t _c =1,493; p>0,05
НТГ(НТГ/НГН) (ВОЗ-1985)	(Ж _{тр}) 1 2 (М _{тр}) (Ж _А) 3—4 (М _А)	0	0 t ₃ =2,087; p>0,05	0	0 t ₃ =2,087; p>0,05	4	4,8±2,3* *t _c =2,087; p<0,05	0	0 ▼t ₃ =2,087; p<0,05
НТГ(НТГ/НГН)+СД (ВОЗ-1985,89)	(Ж _{тр}) 1 2 (М _{тр}) (Ж _А) 3—4 (М _А)	0	0 ▼t ₃ =2,776; p<0,05	0	0 ▼t ₃ =2,776; p<0,05	7	8,3±3,0* *t _c =2,776; p<0,01	0	0 ▼t ₃ =2,776; p<0,02
Парадоксальный ответ:	(Ж _{тр}) 1—2 (М _{тр}) (Ж _А) 3 4 (М _А)	1 [■]	25,0±12,5 ▼t ₂ =3,651; p<0,05 ■χ ² ₂ =4,688; p<0,05	7 ^{■■■}	87,5±11,7* ▼▼▼ t _c =7,479; p<0,001 ■χ ² ₃ =29,977 p<0,001	9 [■]	10,7±3,4* *t _c =3,147; p<0,01 ▼t ₂ =6,295; p<0,001	3 [■]	15,0±8,0 ■χ ² ₂ =13,082; p<0,001 ▼t ₂ =5,085; p<0,001
Повышенный коэффициент Бодуэна	(Ж _{тр}) 1—2 (М _{тр}) (Ж _А) 3 4 (М _А)	2 ^{■■■}	50,0±25,0 ■χ ² ₂ =4,800; p<0,05 ■χ ² ₃ =6,211; p<0,025	0 ^{■■■}	0 ■χ ² ₁ =4,800; p<0,05 ■χ ² ₃ =41,619 p<0,001	76 ^{■■■}	90,5±3,2* *t _c =28,281; p<0,001 ▼t ₂ =28,281; p<0,001	17 ^{■■■}	85,0±8,0* *t _c =10,625; p<0,001 ■χ ² ₂ =17,309; p<0,001
Повышенный коэффициент Рафальского	(Ж _{тр}) 1 2 (М _{тр}) (Ж _А) 3 4 (М _А)	2	50,0±25,0 t _c =2,000; p>0,05	1 ^{■■■}	12,5±11,7* ■χ ² ₃ =16,113 p<0,001 ■χ ² ₄ =9,115; p<0,005	66 [■]	78,6±4,5* *t _c =17,467; p<0,001 ▼t ₂ =5,271; p<0,001	15 [■]	75,0±9,7* *t _c =7,732; p<0,001 ▼t ₂ =4,112; p<0,01
Повышенный коэффициент Сокольникова	(Ж _{тр}) 1—2 (М _{тр}) (Ж _А) 3 4 (М _А)	3 [■]	75,0±12,5* *t _c =6,000; p<0,01 ■χ ² ₂ =4,688; p<0,05	0 ^{■■■}	12,5±11,7* ▼▼ t ₁ =3,651; p<0,05 ■χ ² ₃ =29,977 p<0,001	75 [■]	89,3±3,4* *t _c =26,265; p<0,001 ▼t ₂ =6,305; p<0,001	17 [■]	85,0±8,0* *t _c =10,625; p<0,001 ▼t ₂ =5,106; p<0,001

Примечания: НГН – Нарушенная Гликемия Натощак; НТГ – Нарушенная Толерантность к Глюкозе; СД – сахарный диабет. t – критерий Стьюдента для оценки достоверности различий в распространённости показателей углеводного обмена в своей группе по отношению к нулевой гипотезе (t_c; *), а также достоверности различия между средними значениями соответствующих показателей между группами (t_{1,2,3,4}; ▼); χ² – Хи-квадрат Пирсона для оценки достоверности различия соответствующих целых значений (n) показателей углеводного обмена между группами (χ²_{1,2,3,4}; ■)

Усугубление глюкозотолерантности у этих групп (№ А2, А3 и А4) молодых женщин приводило к появлению у них клинически важных форм НУО (включая по 1 случаю СД у представительниц каждой группы), имеющих к тому же статистически значимую распространённость (табл. 5). Проведенный анализ полученных результатов позволяет утверждать, что относительно безопасную «дозу низкого риска» потребления алкогольных напитков молодыми женщинами с учётом возможности возникновения клинических форм НУО у них следует снизить в 10-20 раз с 20 доз/мес (200 г этанола) = 10г/раз 5 раз/нед (с двумя днями без алкоголя) 4 нед.) до 1-2 доз (10-20 г абсолютного этанола) в месяц или в квартал. Это означает, что «режим низкого риска» употребления алкоголя

женщинами по шкале теста «AUDIT» (1-7 баллов, или <8 баллов) следует ограничить 1 баллом (или <2 баллов).

Таблица 5. Распространённость нарушений углеводного обмена (НУО) среди молодых женщин с разным режимом употребления алкоголя, не стоящих на диспансерном учёте

Показатель потребления этанола, а также показатели НУО	Распространённость ОВУА и выявленных НУО среди молодых женщин (n=88), не употребляющих (трезвенницы) и употребляющих алкогольные напитки, 18-29 лет:									
	трезвенницы, n=4		молодые женщины, употребляющие алкогольные (А) напитки (n=84) и набравшие по шкале теста «AUDIT» следующие баллы:							
			1 балл, n=23		2 балла, n=23		3 балла, n=9		4-16 баллов, n=29	
	группа, тр		группа № А1		группа № А2		группа № А3		группа № А4	
n	% (M±m)	n	% (M±m)	n	% (M±m)	n	% (M±m)	n	% (M±m)	
ОВУА (≥20мл 96° этанола)	-	-	14 [■]	60,9±10,2* [▼] *t _c =5,971; p<0,001 ■χ ² _{A2} =5,855; p<0,03	21 [■]	91,3±5,9* [▼] *t _c =15,475; p<0,001 ▼t _{A1} =2,581; p<0,02	9 [■]	100* [▼] ▼t _{A1} =3,833; p<0,01 ■χ ² _{A1} =4,900; p<0,05	29 [■]	100* [▼] t _{A1} =3,833; p<0,001 ■χ ² _{A1} =13,723; p<0,001
НГН (ВОЗ-99)	1	25,0±12,5 t _c =2,0; p>0,05	0 [■]	0 [▼] ▼t _{A4} =3,325; p<0,01 ■χ ² _{A4} =7,498; p<0,01	2	8,7±5,9 t _c =1,475; p>0,05	0	0 [▼] ▼t _{A4} =3,325; p<0,01 χ ² _{A4} =3,145; p>0,05	8 [■]	27,6±8,3* [▼] *t _c =3,325; p<0,01 ■χ ² _{A1} =7,498; p<0,01
	n=1 (из 27) тр+А1		3,7±3,6 [▼] ▼t _{A2+A3+A4} =2,123;p<0,05		n=10 (из 61) А2+А3+А4		16,4±4,7* [▼] *t _c =3,490;p<0,01;▼t _{тр+А1} =2,123;p<0,05			
НТГ(НТГ/НГН)+СД (ВОЗ-1985,99)	0	0 t _{A4} =2,457; p<0,1	0	0 [▼] ▼t _{A4} =2,457; p<0,05	2	8,7±5,9 t _c =1,475; p>0,05	1	11,1±10,6 t _c =1,047; p>0,05	4	17,2±7,0* [▼] *t _c А1=2,457; p<0,05
	n=0 (из 27) тр+А1		0 [▼] ▼t _{A2+A3+A4} =2,805;p<0,01		n=7 (из 61) А2+А3+А4		11,5±4,1* [▼] *t _c =2,805;p<0,01;▼t _{тр+А1} =2,805;p<0,01			
НГН + НТГ (НТГ/НГН) + СД (ВОЗ-1985,99)	1	25,0±12,5 t _c =2,000; p>0,05	0 [■]	0 [▼] ▼t _{A2} =2,203; p<0,05 ▼t _{A4} =3,605; p<0,01	4 [■]	17,4±7,9* [▼] *t _c =2,203; p<0,05 ■χ ² _{A1} =4,381; p<0,05	1	11,1±10,6 t _c =1,047; p>0,05	9 [■]	31,0±8,6* [▼] *t _c =3,605; p<0,01 ■χ ² _{A1} =8,632; p<0,005
	n=1 [■] (из 27) тр+А1		3,7±3,6 [▼] ■χ ² _{A2+A3+A4} =4,903;p<0,05		n=14 [■] (из 61) А2+А3+А4		23,0±5,4* [▼] *t _c =4,259;p<0,001;▼t _{тр+А1} =2,974;p<0,01			
Повышенный коэффициент Бодуэна	2 [■]	50,0±25,0 ■χ ² _{A3} =9,409; p<0,01 ■χ ² _{A4} =9,217; p<0,01	19	82,6±7,9* *t _c =10,456; p<0,001 χ ² _{тр} =1,789; p>0,1	20	87,0±7,0* *t _c =12,429; p<0,001 χ ² _{тр} =2,096; p<0,1	9 [■]	100* ■χ ² _{тр} =9,409; p<0,01	28 [■]	96,6±3,4* *t _c =28,412; p<0,001 ■χ ² _{тр} =9,217; p<0,01
	n=21 [■] (из 27) тр+А1		77,8±8,0* *t _c =9,725;p<0,001		n=57 [■] (из 61) А2+А3+А4		93,4±3,2* *t _c =29,188;p<0,001;■χ ² _{тр+А1} =4,560;p<0,05			
Повышенный коэффициент Рафальского	2 [■]	50,0±25,0 ■χ ² _{A4} =4,300; p<0,05	15	65,2±9,9* *t _c =6,586; p<0,001	15	65,2±9,9* *t _c =6,586; p<0,001	5	55,6±16,6* *t _c =3,349; p<0,01	26 [■]	89,7±5,6* *t _c =16,018; p<0,001
	n=17 (из 27) тр+А1		63,0±9,3* *t _c =6,774;p<0,001		n=46 (из 61) А2+А3+А4		75,4±5,5* *t _c =13,709;p<0,001			
Повышенный коэффициент Сокольникова	3	75,0±12,5* *t _c =6,000; p<0,05	21	91,3±5,9* *t _c =15,475; p<0,001	20	87,0±7,0* *t _c =12,4; p<0,001	7	77,8±13,9* *t _c =5,597;p<0,001	27	93,1±4,7* *t _c =19,8;p<0,001
	n=24 (из 27) тр+А1		88,9±6,0* *t _c =14,817;p<0,001		n=54 (из 61) А2+А3+А4		88,5±4,1* *t _c =21,585;p<0,001			

Примечания: ОВУА – Опасное или Вредное Употребление Алкоголя (две и более стандартных доз /в пересчёте на абсолютный /96° этанол ≥ 20 мл/раз); НГН – Нарушенная Гликемия Натощак; НТГ – Нарушенная Толерантность к Глюкозе; НУО – Нарушения Углеводного Обмена; СД – сахарный диабет. t – критерий Стьюдента для оценки достоверности различий в распространённости показателей углеводного обмена в своей группе по отношению к нулевой гипотезе (t_c; *), а также достоверности различия между средними значениями (долями) соответствующих показателей между группами (t_{тр, А1, А2, А3, А4}; ▼); χ² – Хи-квадрат Пирсона для оценки достоверности различия соответствующих целых значений (n) показателей углеводного обмена между группами (χ²_{тр, А1, А2, А3, А4}; ■); A2+A3+A4; ■)

Обсуждение результатов исследования

В ранее проведенных исследованиях неоднократно выявлялось достаточно широкая распространённость НУО у лиц, нестоящих на диспансерном учёте [3, 5, 7]. В частности, по

данным А.В. Древалю и соавторов (2009) среди 2508 обследованных, не стоящих на диспансерном учёте эндокринологов, СД типа 2 был выявлен в 7,2% случаев, НГН и НТГ и их сочетания – у 17,7% респондентов [5]. Полученные нами результаты (табл. 1) подтверждают эти представления, а их меньшая выраженность, обусловленная меньшим возрастом людей, обследуемой группы. Подтверждены представления [5] о парадоксальном ответе на глюкозу при проведении СПТТГ у испытуемых разного пола в 3 раза более распространённые среди молодых мужчин по сравнению с женщинами (табл. 1). В-первые, показана большая распространённость парадоксального ответа в 5,8 раза ($\chi^2_{\text{тр-А}}=22,915$; $p<0,001$) среди трезвенников (66,7 %) по сравнению молодыми людьми (11,5%), употребляющими алкоголь (табл. 2), особенно выраженная среди мужчин-трезвенников (табл. 4). Учитывая, что парадоксальный ответ [5, 8, 10, 13] аналогичен, по отражаемым им физиологическим процессам в организме, с коэффициентом Рафальского и ещё более с коэффициентом Сокольникова можно говорить об адекватности секреции инсулина и его действия на клетки-мишени, отсутствии инсулинорезистентности и глюкозотолерантности у большинства трезвенников (табл. 2), прежде всего, мужчин-трезвенников (табл. 4). Об этом свидетельствуют следующие факты: очень широкая распространённость парадоксального ответа (табл. 2 и 4) среди трезвенников (66,7%; $p<0,001$) и, особенно, среди мужчин (87,5%; $p<0,001$); очень низкая распространённость повышенных коэффициентов Рафальского и Сокольникова среди них же; нормальные абсолютные значения указанных коэффициентов у трезвенников, особенно, у мужчин трезвенников (табл. 3).

Нормальные значения коэффициента Бодуэна-Покровского у трезвенников при проведении СПТТГ (табл. 3) свидетельствуют о нормальном тоне симпатического отдела автономной нервной системы, адекватной функции всасывания глюкозы из кишечника и нормальной функции печени по её запасанию в виде гликогена [8, 10, 13]. Проявляется это максимальным возрастанием СГВЦКК через 30-60 мин. после приёма глюкозы у трезвенников на 64%, а среди всех мужчин-трезвенников только на 54% (табл. 3) при норме до 75% гликогена [5, 8, 10]. В сочетании с быстрой нормализацией гликемии у большинства мужчин-трезвенников (табл. 3) уже через 120 минут после приёма глюкозы можно говорить о нормальном состоянии у них обмена углеводов.

В группе (№А1) молодых женщин, редко (1 раз в месяц или реже) потребляющих алкоголь в дозах не более 20 мл/раз (в пересчёте на абсолютный этанол) и набирающих соответственно только 1 балл по шкале теста «AUDIT», не имело места ни одного случая клинически важного НУО (табл. 5). Увеличение частоты (2 и более раз в месяц) и дозы употребляемого алкоголя (30 и более мл/раз в пересчёте на абсолютный этанол) молодыми женщинами, набирающими по шкале теста «AUDIT» 2 и более баллов, приводило к развитию у них глюкозотолерантности в 87,0-100% случаев согласно распространённости повышенных гликемических коэффициентов (табл. 5).

У женщин-трезвенниц имеет место напряжение механизмов регуляции углеводного обмена. Об этом свидетельствуют: вышедшие за пределы нормы у них абсолютные значения всех трёх показателей гликемических коэффициентов (табл. 3); статистически значимая распространённость повышенного коэффициента Сокольникова (75%; $p<0,01$) среди самих трезвенниц; в 3,5 раза ($p<0,05$) сниженная распространённость у них парадоксального ответа по сравнению с мужчинами трезвенниками (табл. 4); достоверно более высокая распространённость повышенных коэффициентов Бодуэна-Покровского (на 50%, $p<0,05$) и Сокольникова (в 6 раз, $p<0,05$) у трезвенниц по сравнению с трезвенниками (табл. 4). Указанные факты повышения гликемических коэффициентов выше верхних границ нормы (табл. 3) и их большой распространённости среди девушек (табл. 1) свидетельствуют о наличии глюкозотолерантности и её широкой распространённости среди молодых женщин. Аналогичные результаты представлены и в других исследованиях [5, 7). Можно предполагать, что это обусловлено действием женских половых гормонов на состояние переносчиков глюкозы в клетках-мишенях, например, в миоцитах как подготовка к вынашиванию плода и необходимости поддержания должного уровня гликемии не только для глюкозозависимых тканей своего организма, но и при необходимости для всех клеток и тканей нового организма.

Употребление алкоголя молодыми людьми сопровождается существенным возрастанием глюкозотолерантности у них (табл. 2). Это проявляется почти двукратным увеличением абсолютных значений всех трёх гликемических индексов у молодых лиц, употребляющих алкоголь, особенно, среди мужчин (табл. 3) и существенному расширению распространённости этого явления среди них (табл. 2, 4). Среди употребляющих алкоголь женщин это возрастание напряжённости регуляции обмена углеводов сопровождается дополнительным расширением распространённости случаев глюкозотолерантности, выявляемой гликемическими индексами до 90,5%, а также статистически значимой частотой выявления клинических форм НУО (табл. 4): НГН до 10,7 % случаев ($p<0,01$), НТГ до 4,8% ($p<0,05$) и всех видов (НГН+НТГ+СД типа 2) до 17,9% ($p<0,001$). Таким образом, употребление алкоголя, особенно, в дозах более 20 мл/раз с

частотой не реже 1 раза в месяц может быть одним из важнейших экзогенных факторов, вызывающих рост заболеваемости СД типа 2 у молодых женщин и увеличение его распространённости среди девушек, отмечаемое в последние два десятилетия [3, 4].

Выводы

1. Анализ распространённости клинических (по критериям ВОЗ) форм НУО (НГН + НТГ (НТГ/НГН) + СД) показал их наибольшую распространённость среди молодых людей, употребляющих алкоголь (15,4%, $p < 0,001$), особенно, среди женщин (17,9%, $p < 0,001$) и наименьшую – среди мужчин, ведущих трезвый образ жизни (отсутствие).
2. Результаты определения СГвЦКК при СПТТГ у молодых людей, употребляющих алкоголь, с учётом анализа рассчитанных гликемических коэффициентов показывают резко возросшую распространённость среди них глюкозотолерантности, которая достигает 75-85% ($p < 0,001$) у мужчин и 78,6-90,5% ($p < 0,001$) у женщин.
3. Приведенные факты указывают на необходимость рассмотрения этанола как независимого и существенного фактора риска развития НГН, НТГ и СД типа 2, а также позволяют рекомендовать балл оценки «режима низкого риска» его (алкоголя) потребления по шкале теста «AUDIT» (1-7 баллов, или < 8 баллов) ограничить исключительно 1 баллом (или < 2 баллов) для женщин.

Литература (references)

1. Алгоритм клинической диагностики алкогольной болезни печени. Инструкция по применению. Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 5.12.2013 г. Рег. № 203-1213. – Минск, 2013. – 11 с. [*Algoritm klinicheskoj diagnostiki alkogol'noj bolezni pecheni. Instrukciya po primeneniyu. Utverzhdena Ministerstvom zdravooxraneniya Respubliki Belarus` 5.12.2013 g. Reg. N203-1213. Algorithm for clinical diagnosis of alcoholic liver disease. Instruction for use. Approved by the Ministry of health of the Republic of Belarus. Reg. N203-1213. – Minsk, 2013. – 11 p. (in Russian)*]
2. Алкоголизм: Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: ООО «Издательство «МИА», 2011. – 856 с. [*Alkogolizm: Rukovodstvo dlja vrachej / pod red. N.N. Ivanca, M.A. Vinnikovej. Alcoholism: a guide for doctors. – Moscow: ООО «Izdatel'stvo «MIA», 2011. – 856 p. (in Russian)*]
3. Быковская Т.Ю. Распространенность сахарного диабета 2 типа и эффективность дополнительной диспансеризации по диабету среди трудоспособного населения в ростовской области // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 9-1. – С. 25-28. [By'kovskaya T.Yu. *Fundamental'ny'e issledovaniya*. Fundamental study – 2011. – N9-1. – P. 25-28. (in Russian)]
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с. [Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. *Saxarnyj diabet u detej i podrostkov*. Diabetes mellitus in children and adolescents. – Moscow: GE`OTAR-Media, 2007. – 160 p. (in Russian)]
5. Древал А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. Влияние возраста и массы тела на уровень глюкозы в плазме крови при пероральном тесте на толерантность к глюкозе у лиц без нарушений углеводного обмена // *Терапевтический архив*. – 2009. – №10. – С. 34-38. [Dreval` A.V., Misnikova I.V., Barsukov I.A. *Terapevticheskij arxiv*. Therapeutic archive. – 2009. – N10. – P. 34-38. (in Russian)]
6. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб : Фолиант, 2006. – 432 с. [Zajcev V.M., Lifyandskij V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaya medicinskaya statistika*. Applied Medical Statistics. – St. Petersburg: Folliant, 2006. – 432 p. (in Russian)]
7. Залуцкая Е.А., Мохорт Т.В. Сравнительный анализ лабораторных критериев диагностики сахарного диабета 2-го типа // *Здравоохранение*. – 2001. – №5. – С. 45-48. [Zaluckaja E.A., Mohort T.V. *Zdravooxranenie*. Health. – 2001. – N5. – P. 45-48. (in Russian)]
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Изд-во «Беларусь», 1982. – 633 с. – С. 178-179. [Kolb V.G., Kamy`shnikov V.S. *Spravochnik po klinicheskoj ximii*. Handbook of clinical chemistry. – Minsk: Izd-vo «Belarus`», 1982. – 633 p. (in Russian)]
9. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Руководство. Эндокринология по Вильямсу. – Москва: Медицина, 2010. – 448 с. [Kronenberg G. M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. *Diabetes Mellitus and Carbohydrate Metabolism Disorders*. – Moscow: Meditsina, 2010. – 448 p. (in Russian)]
10. Лапта С.И., Соловьева О.И. Искусственная нейронная сеть для ранней диагностики сахарного диабета 2 типа // *Информационные технологии в медицине. Системы обработки информации*. – 2017. –

- Вып.1(147). – С. 147-151. [Lapta S.I., Solov`eva O.I. *Informacionny`e texnologii v medicine. Sistemy obrabotki informacii*. Information technologies in medicine. Information processing system. – 2017. – Iss.1(147). – P. 147-151. (in Russian)]
11. Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с эндокринологическими заболеваниями». Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 23 августа 2019 года, протокол № 90 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь 28.09.2019, 8/34628. [*Nacional`ny`j pravovoj Internet-portal Respubliki Belarus`*. National legal Internet portal of the Republic of Belarus National legal Internet portal of the Republic of Belarus 28.09.2019, 8/34628. (in Russian)]
 12. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. с англ. / Под ред. В.П. Леонова. – М., 2010. – 169 с. [Petri A., Sebin K., Leonov V.P. *Nagljadnaja medicinskaja statistika*. Visual Medical Statistics. – Moscow; 2010. – 169 p. (in Russian)]
 13. Яровой С.П. Особенности углеводного обмена на фоне бронхиальной астмы и экстрасистолической аритмии у детей / Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т.12., №2, Ч.3(58). – С. 286-288. [Yarovoj S.P. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. Tavrichesky medico-biological Bulletin.– 2012. – Т.12., N2, Part 3(58). – P. 286-288. (in Russian)]
 14. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test Guidelines for Use in Primary Care. – Second Edition. World Health Organization. – Geneva; Switzerland, 2001. – 40 p.
 15. Howard A.A., Arnsten J.H., Gourevitch M.N. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review // *Annals of Internal Medicine*. – 2004. – V.140, N3. – P. 211-219.

Информация об авторах

Блажко Андрей Сергеевич – ассистент кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: 220270@mail.ru

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

Сикорский Анатолий Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, ректор УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: rector@bsmu.by

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

Осипова Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической психологии, начальник управления по воспитательной и социальной работе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natinen@yandex.ru

Никитина Ольга Сергеевна – старший преподаватель кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: nikitulya@mail.ru

Юрениа Елена Васильевна – главный врач УЗ «Городской эндокринологический диспансер», г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: YureniaAlena@gmail.com

Еремейчик Светлана Михайловна – заведующий клинико-диагностической лабораторией УЗ «Городской эндокринологический диспансер», г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: zveta@mail.ru

Вэлком Мэнизибэя Осайн – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой физиологии человека НИЛ университета, Абужа/Нигерия. E-mail: menimed1@yahoo.com

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

Переверзева Елена Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: ElenaVP2015@mail.ru

УДК 616.127-005.8

14.01.04 Внутренние болезни

ДИНАМИКА СООТНОШЕНИЙ ВОДНЫХ ФРАКЦИЙ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ, ПЛАЗМЫ И ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА
© Левина Ю.В., Фаращук Н.Ф., Козырев О.А., Литвинова И.А., Кирсова М.П.*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучить динамику изменения гидратации (содержания общей, свободной и связанной фракции воды) цельной крови, форменных элементов и плазмы крови у пациентов с острым инфарктом миокарда при поступлении, на третьи сутки и перед выпиской из стационара; сравнить полученные результаты с показателями распределения водных фракций у практически здоровых людей.

Методика. В рамках исследования было обследовано 35 пациентов с острым инфарктом миокарда, из которых 63% мужчин и 37% женщин, средний возраст пациентов 58 ± 10 лет, а также 35 практически здоровых людей, их них 69% мужчин и 31% женщин, средний возраст – 46 ± 11 лет. У всех пациентов определяли количество общей, свободной и связанной воды в цельной крови, плазме и эритроцитарной массе дилатометрическим методом в модификации Н.Ф.Фаращука при поступлении и в динамике.

Результаты. Выявлено увеличение связанной фракции воды в цельной крови на 12% у пациентов с инфарктом миокарда при поступлении в стационар, на 7% на 3-и сут. пребывания и на 8% перед выпиской. В плазме отмечалось увеличение связанной фракции воды на 10,5% при поступлении, на 3,9% на 3-и сут. госпитализации и уменьшение на 6,1% перед выпиской из стационара. В эритроцитарной массе следует отметить увеличение связанной фракция воды при поступлении на 8,6%, на 3-и сут. пребывания в стационаре – на 7,8% и перед выпиской пациентов на 8,6%. Выявлено увеличение коэффициенты гидратации эритроцитарной массы на 11% при поступлении у пациентов с инфарктом миокарда.

Заключение. Увеличение количества связанной фракции воды форменных элементов крови следует расценивать как предиктор высокого риска развития инфаркта миокарда; увеличение количества связанной фракции воды цельной крови, плазмы и форменных элементов крови, а также увеличение их коэффициента гидратации у пациентов с инфарктом миокарда следует расценивать как показатель адекватной адаптационной реакции организма на патологический процесс.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фракции воды, коэффициент гидратации

DYNAMICS OF THE RATIO OF WATER FRACTIONS IN WHOLE BLOOD, PLASMA AND FORMED ELEMENTS IN PATIENTS IN THE ACUTE PERIOD OF MYOCARDIAL INFARCTION**Levina Ju.V., Farashhuk N.F., Kozyrev O.A., Litvinova I.A., Kirsova M.P.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To study the dynamics of changes in hydration (content of total, free and bound fraction of water) of whole blood, formed elements and blood plasma in patients with acute myocardial infarction on admission, on the 3rd day following admission and before discharge from the hospital; to compare the results of the distribution of water fractions with the indices of healthy people.

Methods. The study examined 35 patients with acute myocardial infarction (63% male, 37% female; the average age – 58 ± 10 years) as well as 35 healthy people (69% male, 31% female; the average age – 46 ± 11 years). In all patients, the amount of total, free and bound water in whole blood, plasma and erythrocyte mass was determined by the dilatometric method in the modification of H.F. Farashchuk on admission and in dynamics.

Results. There was an increase in the bound fraction of water in whole blood by 12% in patients with myocardial infarction upon admission to the hospital, by 7% on the 3rd day of stay and by 8% before discharge. Plasma analysis showed an increase in the bound fraction of water by 10.5% on admission, by 3.9% on the 3rd day of hospitalization and a decrease by 6.1% before discharge from the hospital. In the

erythrocyte mass, an increase in the bound fraction of water on admission by 8.6%, on the 3rd day of hospital stay by 7.8% and before discharge by 8.6% was noted. An increase of erythrocyte mass hydration coefficients by 11% on admission in patients with myocardial infarction was revealed.

Conclusion. An increase in the amount of bound water fraction of blood elements should be regarded as a predictor of a high risk of myocardial infarction; an increase in the amount of bound water fraction of whole blood, plasma and blood elements, as well as an increase in their hydration in patients with myocardial infarction should be regarded as an indicator of an adequate adaptive reaction of the body to the pathological process.

Keywords: myocardial infarction, water fraction, hydration coefficient

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. По данным ВОЗ, в 2016 г. от ССЗ умерло 17,9 млн. человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире [14]. В Российской Федерации за период с 2006 по 2016 г. отмечается выраженное снижение смертности от болезней системы кровообращения [2]. По данным Росстата, в 2017 г. показатель смертности от ССЗ впервые с начала десятилетия опустился ниже 600 на 100 тыс. населения (это 584,7 случая на 100 тыс. населения). Таким образом, от болезней системы кровообращения умерли 858 тыс. человек – на 5% меньше, чем в 2016-м [9]. Но сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему остаются главной причиной смерти россиян – почти половина (47%) летальных исходов [1, 8]. Наиболее частой причиной летальных исходов в стационаре является ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 49,4% больных. Основная доля приходится на инфаркт миокарда (ИМ) (58,8% случаев), который приводит к смерти через развитие его осложнений (в 64% случаев), таких как кардиогенный шок – у 20%, фибрилляция желудочков — у 26%, отек легких – у 18%. Они чаще всего развиваются в течение первых сут. течения острого ИМ [3].

Одним из механизмов ответной реакции организма на патологический процесс является феномен адаптационной стабилизации структур. В основе этого процесса лежит механизм накопления белков семейства HSP70, то есть белков теплового шока. Эти белки обладают уникальной способностью дезагрегировать или восстанавливать поврежденные клеточные структуры. В случае длительного или чрезвычайно сильного воздействия повреждающего фактора содержание стресс-белков снижается [5]. Развитие острой коронарной недостаточности провоцирует окислительный стресс, в результате которого возникает дисбаланс свободнорадикального окисления и возможностей антиоксидантной защиты. Действию активных форм кислорода в большей степени подвергаются все классы липопротеидов, клеточные мембраны, протеогликаны и коллаген сосудистой стенки. Продукты протекающих реакций попадают в кровоток. Кроме того, интенсивный болевой синдром способствует выделению в кровь гормонов, которые активно влияют на течение защитных реакций. Все эти активные химические соединения вызывают изменения клеточного и внеклеточного гомеостаза [4, 7, 16].

Учитывая, что кровь является интегрирующей системой организма, можно считать изменения соотношений свободной и связанной фракций воды в компонентах крови отражением процессов, происходящих в клетках и межклеточной среде в результате патологического процесса [12].

Цель исследования состояла в изучении динамики изменения гидратации (содержания общей, свободной и связанной фракции воды) цельной крови, форменных элементов и плазмы крови у пациентов с острым инфарктом миокарда при поступлении, на третьи сутки и перед выпиской из стационара, а также сравнить полученные результаты с показателями распределения водных фракций у практически здоровых людей.

Методика

Было обследовано 35 пациентов с острым инфарктом миокарда (основная группа), из которых 22 (63%) мужчин и 13 (37%) женщин, средний возраст пациентов 58 ± 10 лет. Все пациенты получали консервативную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями и со стандартами оказания медицинской помощи [10, 15]. Для сравнения использовали данные, полученные у 35 практически здоровых людей (контрольная группа), их них 69% мужчин и 31% женщин, средний возраст – 46 ± 11 лет.

Все пациенты и участники контрольной группы подписывали согласие на участие в исследовании. Пациентам проводились: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, включая маркеры повреждения миокарда (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЛДГ-1, КФК, КФК-МВ), коагулограмма, электрокардиографическое исследование (ЭКГ) в динамике по стандартной методике (12 отведений) и с дополнительными отведениями (V7-V9) при необходимости (на аппарате SCHILLER CARDIOVIT AT-101), ультразвуковое исследование сердца (Эхо-КГ) из трансторакальной позиции на аппарате General Electric Vivid E9, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) на аппарате Philips HD 11 XE с использованием линейного датчика высокого разрешения (7,5 МГц). В контрольной группе было проведено такое же обследование, как и пациентам с острым инфарктом миокарда. У всех пациентов определяли количество общей, свободной и связанной воды в цельной крови, плазме и эритроцитарной массе (форменных элементах) дилатометрическим методом в модификации Н.Ф. Фаращука при поступлении (в течение 1-х сут.), на 3-и сут. и перед выпиской из стационара [11].

Полученные данные обрабатывали с помощью профессионального пакета STATISTICA 10, использовали непараметрические тесты: U-тест по методу Манна-Уитни, позволяющий оценить статистическую значимость различий при сравнении двух групп, критерий Вилкоксона (с целью выявления статистически значимых различий между показателями в динамике).

Критериями исключения было наличие у пациентов инсульта или черепно-мозговой травмы в анамнезе, наличие клинически значимого стеноза брахиоцефальных артерий и периферических артерий нижних конечностей, бронхиальной астмы, хроническая обструктивная болезнь легких, заболеваний желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, неконтролируемого сахарного диабета и обострения любого хронического заболевания.

Диагноз инфаркта миокарда выставлялся пациентам с учетом клинической картины, изменений ЭКГ и повышения маркеров повреждения миокарда при биохимическом исследовании крови. По данным ЭКГ и Эхо-КГ у 16 (46%) пациентов выявлен инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, у 13 (37%) – нижней стенки левого желудочка, у 4 (11%) – заднебоковой стенки левого желудочка, у 2 (6%) – высокой боковой стенки левого желудочка; по глубине повреждения миокарда у 21 (60%) пациентов – Q-инфаркт миокарда, у 5 (14%) – QS-инфаркт миокарда, у 9 (26%) пациентов – non-Q-инфаркт миокарда. У 29 (83%) больных инфаркт миокарда развился впервые, а 6 (17%) пациентов имели повторное коронарное событие, 2 из них – в течение года после предшествующего. 4 (11%) пациента имели в анамнезе плановое чрескожное коронарное вмешательство со стентированием (более 5 лет назад).

До госпитализации по поводу инфаркта миокарда пациенты принимали препараты: ацетилсалициловую кислоту (АСК) 23 (66%), клопидогрел в комбинации с АСК – 1 (3%), бета-адреноблокаторы (БАБ) – 28 (80%), ингибиторы АПФ – 14 (40%), сартаны – 15 (43%), диуретики (индапамид) – 12 (34%), статины – 11 (31%) принимали аторвастатин в дозировке 20 мг, 2 (6%) – аторвастатин в дозировке 10 мг, 4 (11%) – принимали розувастатин 5 мг.

В стационаре проводилось консервативное лечение. 7 (20%) пациентам проводилась тромболитическая терапия (4 (11%) – стрептокиназа, 3 (9%) – альтеплаза). Решение о проведении тромболитической терапии проводилось с учетом шкалы GRACE для стратификации риска пациентов с острым коронарным синдромом [13].

Результаты исследования и их обсуждение

Данные, полученные дилатометрическим методом, представлены в табл. 1, 2, 3.

Таблица 1. Содержание фракций воды в цельной крови у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в динамике и практически здоровых людей (контрольная группа)

Исследуемые группы	Общая вода, %	Свободная фракция, %	Связанная фракция, %
Контрольная группа	77,51 [76,64; 77,83]	63,99 [63,26; 64,30]	13,54 [13,14; 13,66]
ИМ 1-е сут.	77,23 [77,04; 77,55]	62,21 [62,08; 62,33] *	15,13 [14,74; 15,28]*
ИМ 3-и сут.	76,92 [76,69; 77,18]	62,41 [62,29; 62,51]	14,51 [14,27; 14,71] #
ИМ перед выпиской	77,00 [76,88; 77,28]	62,43 [62,31; 62,67]	14,56 [14,36; 14,83]

Примечание. Данные представлены медианой, верхним и нижним квартилями. * – отличие от данных контрольной группы; # – отличие от данных в 1-е сут. у пациентов с инфарктом миокарда. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$

Таблица 2. Содержание фракций воды в плазме крови у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в динамике и практически здоровых людей (контрольная группа)

Исследуемые группы	Общая вода, %	Свободная фракция, %	Связанная фракция, %
Контрольная группа	90,02 [89,71; 90,37]	77,23 [76,45; 77,66]	12,97 [12,70; 13,41]
ИМ 1-е сут.	90,19 [89,84; 90,62]	75,81 [75,48; 76,27] *	14,33 [14,09; 14,69]*
ИМ 3-и сут.	90,26 [89,65; 90,48]	76,74 [76,15; 77,18] #	13,48 [13,24; 13,76] #
ИМ перед выпиской	89,67 [89,52; 90,40]	77,78 [77,34; 77,92] +	12,18 [11,77; 12,90] +

Примечание. Данные представлены медианой, верхним и нижним квартилями. * – отличие от данных контрольной группы; # – отличие от данных в 1-е сут. у пациентов с инфарктом миокарда; + – отличие от данных на 3-и сут. у пациентов с инфарктом миокарда. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$

Таблица 3. Содержание фракций воды в эритроцитарной массе у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в динамике и практически здоровых людей (контрольная группа)

Исследуемые группы	Общая вода, %	Свободная фракция, %	Связанная фракция, %
Контрольная группа	63,41 [62,89; 63,59]	38,53 [38,44; 38,87]	24,51 [24,24; 24,99]
ИМ 1-е сут.	64,53 [64,32; 64,91]*	37,82 [37,49; 39,96] *	26,72 [26,52; 27,18] *
ИМ 3-и сут.	64,57 [64,35; 64,86]	38,19 [37,84; 38,43]	26,41 [26,21; 26,59] #
ИМ перед выпиской	63,14 [62,92; 63,45]	36,52 [36,38; 36,84] +	26,68 [26,49; 26,80]

Примечание. Данные представлены медианой, верхним и нижним квартилями. * – отличие от данных контрольной группы; # – отличие от данных в 1-е сут. у пациентов с инфарктом миокарда; + – отличие от данных на 3-и сут. у пациентов с инфарктом миокарда. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$

После обработки полученных результатов выявлено достоверное увеличение связанной фракции воды в цельной крови на 12% у пациентов с инфарктом миокарда при поступлении в стационар, на 7% на 3-и сут. пребывания и на 8% перед выпиской по сравнению с показателями контрольной группы. При этом отмечалось снижение содержания связанной воды в цельной крови на 4% к 3-им суткам и сохранялось на момент окончания стационарного лечения. При этом количество свободной фракции в цельной крови снизилось на 3% на весь период наблюдения. В плазме следует отметить увеличение связанной фракции на 10,5% при поступлении, на 3,9% на 3-и сут. госпитализации и уменьшение на 6,1% перед выпиской из стационара по сравнению с контрольной группой. Динамика связанной фракции плазмы у пациентов с инфарктом миокарда заключалась в снижении её содержания к 3-им суткам на 5,9%, а к моменту выписки на 15% от показателей при поступлении. Противоположные изменения наблюдались в распределении свободной фракции воды в плазме крови: снижение на 2% при поступлении с последующим постепенным увеличением на 2,6% от изначальных данных к моменту окончания курации. В эритроцитарной массе следует отметить увеличение связанной фракции воды при поступлении на 8,6%, на 3-и сут. пребывания в стационаре – на 7,8% и перед выпиской пациентов на 8,6% по сравнению с контрольной группой. Свободная фракция воды при поступлении оказалась снижена на 2% по сравнению с нормой и в динамике снизилась на 3,4% к концу госпитализации. Коэффициент гидратации рассчитывали по формуле:

$$\text{Коэффициент гидратации} = \frac{\text{Содержание связанной воды}}{\text{Содержание свободной воды}}$$

Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4. Показатели коэффициента гидратации у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и практически здоровых лиц

Исследуемые группы	Цельная кровь	Плазма	Эритроцитарная масса
Контрольная группа	0,21	0,17	0,64
ИМ 1-е сут.	0,24	0,19	0,71 *
ИМ 3-и сут.	0,23	0,18	0,69 #
ИМ перед выпиской	0,23	0,16 +	0,73 +

Примечание. Данные представлены медианой, верхним и нижним квартилями. * – отличие от данных контрольной группы; # – отличие от данных в 1-е сут. у пациентов с инфарктом миокарда; + – отличие от данных на 3-и сут. у пациентов с инфарктом миокарда. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$

Из представленных в таблице данных следует, что наиболее выраженные изменения коэффициент гидратации наблюдались в эритроцитарной массе. Его значение увеличивалось на 11% при

поступлении (по сравнению с показателями участников контрольной группы) с последующим снижением на 3% к 3-им сут. и дальнейшим нарастанием на 6% перед выпиской пациентов. При этом отмечается его снижение в плазме крови на 15,8% к концу наблюдения по сравнению со значениями на 1-е и на 3-и сут.

В литературе описано, что в острый период коронарной катастрофы адаптационные механизмы направлены на клеточную дегидратацию в виде увеличения связанной фракции воды в цельной крови и плазме [6, 7]. Нами выявлено увеличение связанной фракции воды и в форменных элементах крови при поступлении, что является отражением защитной реакции организма на стресс, в данном случае – на развитие патологического процесса. Гидратная оболочка предохраняет клеточные и субклеточные структуры от повреждения, что позволяет им сохранить свою функциональную активность [4, 11]. Кроме вычисления количества связанной фракции воды в цельной крови и её компонентах у пациентов с острым инфарктом миокарда, нами рассчитан относительный показатель – коэффициент гидратации, который отражает распределение связанной и свободной фракций воды относительно друг друга. Этот показатель более чувствительно отражает изменения. Впервые нами проведена динамическая оценка показателей гидратации крови и её компонентов в острый период инфаркта миокарда. Выявлено снижение коэффициента гидратации плазмы крови и его нарастание в эритроцитарной массе, что свидетельствует преобладании клеточных процессов адаптации, являющихся компонентами благоприятной долговременной адаптации организма.

Заключение

Увеличение количества связанной фракции воды цельной крови, плазмы и форменных элементов, а также увеличение их коэффициента гидратации у пациентов с инфарктом миокарда в первые сут. течения заболевания можно рассматривать как показатель адекватной адаптационной реакции организма на патологический процесс. Нарастание коэффициента гидратации эритроцитарной массы и его снижение в плазме крови к концу острого периода течения инфаркта миокарда отражает смещение адаптационных механизмов в сторону клеточных, которые являются физиологическими механизмами долговременной адаптации, что прогностически благоприятно.

Литература (references)

1. Герасимова Л.И., Шувалова Н.В., Тюрникова С.Р. Социально-экономическая значимость заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения (обзор литературы) // *Здравоохранение Чувашии*. – 2013. – №2. – С. 57-59. [Gerasimova L.I., Shuvalova N.V., Tjurnikova S.R. *Zdravoohranenie Chuvashii. HealthCare of Chuvashia*. – 2013. – N2. – P. 57-59. (in Russian)]
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006 -2016 гг. // *Профилактическая медицина*. – 2018. – №21(4). – С. 4-12. [Drapkina O.M., Samorodskaja I.V., Starinskaja M.A., Bojcov S.A. *Profilakticheskaja medicina. The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. – 2018. – N21(4). – P. 4-12. (in Russian)]
3. Кириллов В. В. Догоспитальная летальность пациентов с ишемической болезнью сердца при острых коронарных синдромах // *Доктор.Ру*. – 2016. – №2(119). – С. 27-33. [Kirillov V.V. *Doctor.Ru. Doctor.Ru*. – 2016. – N2(119). – P. 27-33. (in Russian)]
4. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. – Москва, 2006. – 556 с. [Men'shhikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. *Okislitel'nyj stress. Prooksidanty i antioksidanty. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants*. – Moscow, 2006. – 556 p.]
5. Меерсон Ф.З. Защита сердца от ишемических повреждений: роль стресс-лимитирующих систем и стабилизации структур миокарда // *Российский кардиологический журнал*. – 2001. – №5(31). – С. 49-59. [Meerson F.Z. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. Russian Journal of Cardiology*. – 2001. – N5(31). – P.49-59. (in Russian)]
6. Микашинович З.И., Гридасова Р.А., Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д. Новые лабораторные критерии диагностики инфаркта миокарда // *Медицинский вестник Юга России*. – 2010. – №1. – С.58-61. [Mikashinowich Z.I., Gridasova R.A., Olempieva E.V., Kovalenko T.D. *Medicinskij vestnik Juga Rossii. Medical Herald of the South of Russia*. – 2010. – N1. – P. 58-61. (in Russian)]
7. Микашинович З.И., Олимпиева Е.В., Терентьев В.П., Гридасова Р.А., Коваленко Т.Д. Молекулярные механизмы развития окислительного стресса при остром инфаркте миокарда // *Валеология*. – 2010. –

- №2. – С. 12-16. [Mikashinovich Z.I., Olimpieva E.V., Terent'ev V.P., Gridasova R.A., Kovalenko T.D. *Valeologija. Journal of Health and Life Sciences.* – 2010. – N2. – P. 12-16. (in Russian)]
8. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – №11(1). – С. 5-10. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ja. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. Cardiovascular Therapy and Prevention.* – 2012. – N 11(1). – P. 5-10. (in Russian)]
 9. Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю., Агеева Л.И. и др. Здоровоохранение в России. 2017: Статистический сборник / Росстат. – Москва, 2017. – 170 с. [Oksenojt G.K., Nikitina S.Ju., Ageeva L.I. et al. *Zdravoohranenie v Rossii. – 2017: Statisticheskij sbornik. Statistical compendium. Rosstat.* – Moscow, 2017. – P. 170. (in Russian)]
 10. Приказ Минздрава России от 01.07.2015 N404ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)» (Зарегистрировано в Минюсте России 20.07.2015 N38092) <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/standarty-meditsinskoj-pomoshchi/2-standarty-spetsializirovannoj-meditsinskoj-pomoshchi-bolezni-sistemy-krovoobrashcheniya-i00-i99-404.pdf> [*Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.07.2015 N404an «Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshhi pri ostrom infarkte miokarda (s podemom segmenta ST jelektrokardiogrammy)».* Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 01.07.2015 N404an " on approval of the standard of specialized medical care in acute myocardial infarction (with St segment elevation electrocardiogram)» (in Russian)]
 11. Фаращук Н.Ф., Рахманин Ю.А. Вода – структурная основа адаптации. – Москва – Смоленск, 2004. – 180 с. [Farashhuk N.F., Rahmanin Ju.A. *Voda – strukturnaja osnova adaptacii. Water as a structural basis for adaptation.* – Moscow – Smolensk, 2004. – 180 p. (in Russian)]
 12. Фаращук Н.Ф. под общей редакцией проф. Н.Ф. Фаращука. Структура воды в крови: клинические аспекты. – Смоленск: Изд.-во СГМА, 2007. – 300 с. Farashchuk N.F. *Struktura vody v krovi: klinicheskie aspekty. Structure of water in blood: clinical aspects.* – Smolensk: SGMA, 2007. – 300 p. (in Russian)]
 13. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry // *Journal of American Medical Association.* – 2004. – V.291(22). – P. 2727-2733.
 14. Niccoli G., Montone R.A., Ibanez B. et al. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction // *Circulation.* – 2019. – V.125(2). – P. 245-258.
 15. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal.* – 2016. – V.37. – P. 267-315.
 16. Zinchuk V.V., Pronko T.P., Lis M.A. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension // *Clinical Physiology & Nuclear Medicine.* – 2004. – V.24. – P. 205-211.

Информация об авторах

Левина Юлия Викторовна – аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: JuliyaLevina@yandex.ru

Фаращук Николай Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и медицинской химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nfarashchuk@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

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

Кирсова Мария Павловна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: masha.kirsova@yandex.ru

УДК 616.92/93

14.03.02 Патологическая анатомия

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ В СЛУЧАЕ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ОТ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ© **Дмитриев И.В., Киреева О.К.***ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27**Резюме*

Цель. Проанализировать сложности в постановке диагноза геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) и особенности её течения для возможности более ранней диагностики данной инфекции.

Методика. Проанализирована научная информация отечественных и зарубежных источников по хантавирусной инфекции, в т.ч. по геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Проведено комплексное изучение материалов истории болезни и результатов морфологических методов исследования случая летального исхода пациентки от геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Результаты. Ухудшение состояния больной 66 лет явилось причиной для её обращения за медицинской помощью и показанием к госпитализации (шок 2 ст.). Особенностью клинического случая следует считать отсутствие лихорадки, бледность кожных покровов, преобладание жалоб со стороны кишечника и слабо выраженный почечный синдром. Резкое ухудшение состояния больной с массивной полиорганной патологией, развившимся тяжелым ДВС-синдром и острым поражением легких затрудняли выявление основных клинических критериев ГЛПС. При этом, и на вскрытии была четко установлена только непосредственная причина смерти (массивное субарахноидальное кровоизлияние с проникновением крови в желудочковую систему мозга), а вот первопричина его была уточнена только позднее, когда были готовы данные дополнительных исследований, в т.ч. наличие в крови антител к хантавирусам: титр – 1/128, в раститровке до 1/1024.

Заключение. Описанный случай летального исхода от хантавирусной инфекции показывает сложности клинической и морфологической диагностики данного заболевания. Представленный анализ отдельных симптомов заболевания и его морфологических проявлений дает дополнительные данные для лучшего понимания хантавирусной инфекции в случае её протекания в полиморфных (атипичных) формах. Эти данные увеличивают вероятность диагностики этой инфекции на раннем этапе и, следовательно, предотвратить её возможные осложнения.

Ключевые слова: хантавирусная инфекция, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клиника, морфология

DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS IN CASE OF LETHAL OUTCOME FROM HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**Dmitriev I.V., Kireeva O.K.***Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarin Ave., 214018, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To analyze difficulties in the diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome and properties of its course for the possibility of earlier diagnosis of this infection.

Methods. The scientific information of domestic and foreign sources was analyzed regarding Hantavirus infection, including hemorrhagic fever with renal syndrome. A comprehensive research of the medical history materials and the results of morphological methods was conducted in order to study the case of a patient's lethal outcome from hemorrhagic fever with renal syndrome.

Results. A 66-year-old patient's condition aggravation was the reason for her medical help request and an indication for hospitalization (shock of 2 tbsp.). The absence of fever, pallor of the skin, the predominance of complaints from the intestines and mild renal syndrome are considered to be the particularity of this clinical case. Abrupt deterioration in the condition of the patient with massive multiple organ pathology, developing severe DIC and acute lung damage made it difficult to identify the

main clinical criteria of hemorrhagic fever with renal syndrome. At the same time, at the autopsy, only the concrete cause of death was clearly identified (massive subarachnoid hemorrhage with the penetration of blood into the ventricular system of the brain), but its root cause was clarified later when the data of additional studies were ready, including the presence of antibodies to Hantavirus in the blood: titer – 1/128, in the formulation up to 1/1024.

Conclusions. The described case of death from Hantavirus infection shows the complexity of the clinical and morphological diagnosis of this disease. The presented analysis of individual symptoms of the disease and its morphological manifestations provides additional data for a better understanding of Hantavirus infection in the case of its occurrence in polymorphic (atypical) forms. These data increase the probability of diagnosing this infection at an early stage and, therefore, prevent its possible complications.

Keywords: Hantavirus infection, hemorrhagic fever with renal syndrome, clinic, morphology

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное природно-очаговое заболевание с системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, расстройствами микроциркуляции и изменениями в почках в виде острого интерстициального нефрита с последующей острой почечной недостаточностью. Синонимы ГЛПС – эпидемический нефрозонефрит, геморрагический нефрозонефрит, дальневосточная геморрагическая лихорадка, болезнь Чурилова, маньчжурская геморрагическая лихорадка, корейская геморрагическая лихорадка, тульская лихорадка, скандинавская эпидемическая нефропатия. Вирус ГЛПС принадлежит к семейству буньявирусов (Bunyaviridae) и относится к отдельному роду Hantavirus, классификация которого была представлена в 1987 г. в Международном комитете по таксономии вирусов. В 2017 г. название поменяли на Orthohantavirus, включив в него 41 вид, и количество их растет. Разные типы этих вирусов распространены в разной степени повсеместно. У людей они вызывают две нозологические формы: 1) ГЛПС (ортохантавирусы: Hantaan, Puumala, Dobrava, Seoul) 2) хантавирусный пульмональный (кардиопульмональный) синдром (ХПС), случаи которого в РФ не описаны. ХПС вызывают ортохантавирусы: Andes, Laguna Negras, Rio Segundo, Sin Nombre. Природный резервуар вирусов это в основном дикие грызуны (в России чаще мыше-полевки, особенно рыжая полевка (*Myodes glareolus*)). Обычно для каждого вида грызунов характерен свой тип вируса. Антитела к ортохантавирусам находят так же в крови кошек, телят [4], но вообще речь идет еще о 40 видах млекопитающих и 13 видах птиц. Вирус может проникнуть к человеку путем вдыхания частичек помета, с загрязненной слюной, мочой грызунов пищей (капуста, морковь и др.) или водой и гораздо реже при укусе. Передача вируса от человека к человеку с последующим заболеванием не характерна, однако отдельные подобные случаи при ХПС описаны в Чили [14] и Аргентине [15]. На территории РФ начали регистрировать ГЛПС с 1978 г. С этого времени и до 2015 г. выявлено более 245 тыс. случаев данного заболевания, 0,5% из которых закончились летально [6].

В РФ наблюдается циркуляция 7 типов ортохантавирусов, в том числе 4 патогенных. В европейской части преобладает тип Puumala (97,7%), хотя встречаются и Hantaan, Seoul и Dobrava. Смоленская область является природным очагом ГЛПС. Так в 2004 г. в Смоленске и в 7 районах области зарегистрировали 22 случая данного заболевания, в 2010 г. более 50 случаев ГЛПС.

Клинические проявления ГЛПС часто не зависят от серотипа ортохантавируса и бывают достаточно полиморфны. Заболевание может иметь abortивную лихорадочную форму, а может протекать очень тяжело с множественными осложнениями вплоть до летального исхода. Тяжелая форма ГЛПС характеризуется следующими признаками: заторможенность, выраженная головная боль, тошнота и рвота, температура выше 39,5°C, боли в мышцах и суставах, нарушения зрения и сна, выраженный геморрагический синдром в виде кровоизлияний в слизистые, кожу, обильные наружные (носовые, маточные) и внутренние кровотечения и кровоизлияния. Четко выражен симптом Пастернацкого, иногда и признаки перитонизма. Количество мочи снижено (меньше 350 мл/сут) вплоть до анурии. При этом протеинурия более 3,3 г/л, цилиндрурия, гематурия. В крови тромбоцитопения, гиперлейкоцитоз, креатинин до 600 мкмоль/л, мочевины больше 20 ммоль/л, калий плазмы до 6,0 ммоль/л. Возможны разрывы капсулы почек, развитие инфекционно-токсического шока, отека легких. Выделяют 5 периодов болезни: 1) инкубационный (от 7 до 35 дней); 2) начальный (лихорадочный), длящийся обычно от 3-х до 7-и дней; 3) олигурический (обычно продолжается от 6 до 12 дней); 4) полиурический, продолжающийся от 6 до 14 дней; 5) реконвалесцентный. Последний период делят на ранний длящийся до 2 мес. и поздний – до 2-3 лет. Особенностью ГЛПС является наличие атипичных форм, когда лабораторное подтверждение заболевания не всегда соответствует его клиническим проявлениям случаев данного заболевания.

Целью исследования явился анализ сложности постановки диагноза геморрагической лихорадки с почечным синдромом и особенности её течения для более ранней диагностики инфекции.

Методика

Проведен анализ научной информации отечественных и зарубежных источников по ортохантавирусной инфекции. По материалам истории болезни пациентки, находившейся на лечении в инфекционном отделении ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска и данным патологоанатомического исследования, произведенного в отделении инфекционной патологии ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии» представлено наблюдение случая геморрагической лихорадки с почечным синдромом у больной 66 лет, закончившимся летальным исходом.

Описание клинического случая

Больная К., 66 лет, поступила в инфекционное отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска 24.04.2019 г. в 15-00. Доставлена из дома скорой медицинской помощью с предварительным диагнозом: «Острый гастроэнтероколит? Шок 2 ст.» Из анамнеза: больна с 21.04.19 г., когда отмечалась многократная рвота, неустойчивый разжиженный стул зеленоватого цвета. При поступлении: состояние средней степени тяжести; жалобы на общую слабость, тошноту, рвоту, учащенный жидкий стул. Объективно: кожные покровы влажные, бледные; видимые слизистые розовые, не изменены. Температура тела – 36,7°C, в легких хрипов нет, дыхание – 17/мин., пульс – 75/мин, АД 105/70 мм рт. ст., тоны сердца ясные, ритмичные. Живот не вздут, при пальпации мягкий, болезненный в околопупочной области. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез снижен. Анализ крови: лейкоциты – $15,3 \times 10^9$ л; эритроциты – $4,32 \times 10^{12}$ л; гемоглобин – 136 г/л; тромбоциты – 17×10^9 /L (норма $180-380 \times 10^9$ /L). С учетом сниженного уровня АД пациентке начата инфузионная, антибактериальная и симптоматическая терапия. Проводились необходимые обследования, в т.ч. бактериологическое исследование кала, анализы крови на ГЛПС, лептоспироз, иерсиниоз и др.

25.04.2019 г. отмечается ухудшение состояния, пульс – 102 уд в мин, АД 95/60 мм рт. ст., температура тела – 36,7°C. Дыхание 22-24/мин, ослаблено в нижних отделах, единичные хрипы справа. Живот болезненный в нижних отделах. Количество мочи снижено. Диагноз: «Пациентка диагностически неясна, необходимо дообследование для дифференциальной диагностики с тяжелой формой ОКИ, тромбоэмболическими осложнениями сопутствующей патологии, пневмонией. Необходим осмотр реаниматолога, терапевта, хирурга». Пациентка осмотрена реаниматологом, хирургом, трансфузиологом, терапевтом, врачом отделения гемодиализа. От гемодиализа решено воздержаться в связи с нестабильной гемодинамикой. Больная переведена в реанимационное отделение. На УЗИ почек – признаки умеренно выраженной ишемии коркового слоя обеих почек. Кисты левой почки. На ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС – 120/мин, ЭОС не отклонена. Диффузные метаболические изменения в миокарде. Рентгенография органов грудной полости: легочный рисунок умеренно усилен, деформирован... Анализ крови: лейкоциты – $23,5 \times 10^9$ л; эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ л; гемоглобин – 130 г/л; тромбоциты – 24×10^9 /L (норма от 180 до 380×10^9 /L). Биохимия крови: глюкоза – 1,8 ммоль/л; билирубин – 54,6 мкмоль/л (норма 21,0 мкмоль/л); креатинин – 397 мкмоль/л (норма – до 115 мкмоль/л); мочевины – 38,2 ммоль/л (норма – 8,3 ммоль/л).

26.04.19 г. в 10-00 температура тела – 36,5°C, АД – 169/70 мм рт. ст., пульс – 100/мин., ЧДД – 26/мин. Анализ крови: лейкоциты – $27,5 \times 10^9$ л; эритроциты – $3,81 \times 10^{12}$ л; гемоглобин – 116 г/л; тромбоциты – 26×10^9 /L (норма – от 180 до 380×10^9 /L); гематокрит – 36,5. Проведена интубация трахеи. Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, АД – 60/40 мм рт. ст., появились проявления ДВС-синдрома. В 13-30 – осмотр хирурга: находится на ИВЛ. Общее состояние тяжёлое. Кожные покровы бледноваты, покрыты множественными петехиями. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Ректально: кал тёмно-зелёной окраски. ФГДС: ДВС-синдром. Носовое кровотечение. Обилие крови в ротовой полости и верхней трети пищевода. Эрозивно-геморрагический гастрит. Множественные простые эрозии, подслизистые геморрагии в теле желудка. Обилие застойного содержимого в желудке по типу «кофейной гущи». Диффузная кровоточивость слабой интенсивности из эрозий в верхней трети тела желудка. ЭКГ: мерцание предсердий, ЧСС – 130-180/мин, тахисистолия. Косвенные признаки увеличения левого

желудочка. В 14-00 – осмотр реаниматолога: температура – 36,2°C, АД – 112/78 мм рт. ст., ЧСС 140/мин. Больная на ИВЛ. Состояние крайне тяжёлое за счёт полиорганной недостаточности. Тоны сердца глухие, ритмичные. Кожные покровы бледные, выросла петехиальная сыпь (лицо, конечности, туловище); выраженная кровоточивость из носовых ходов, полости рта, мест инъекций. Живот мягкий, перистальтика единичными волнами, отёков нет. Диурез со стимуляцией, моча светлая. Стул – 1 раз, тёмный, с примесью зелени. 28.04.2019 г. была констатирована смерть.

Заключительный клинический диагноз. Основное заболевание – острый инфекционный гастроэнтероколит тяжелое течение. Осложнения – инфекционно-токсический шок 2 ст., полиорганная недостаточность (острая почечная, сердечно-сосудистая, дыхательная), ДВС-синдром, отек головного мозга, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение. Сопутствующие заболевания – эрозивно-геморрагический эзофагит, эрозивно-геморрагический гастрит, эзофагит 2 ст., ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, кисты левой почки, нефросклероз, острый гнойный конъюнктивит, ангиосклероз сосудов сетчатки обоих глаз, хронический панкреатит, вторичная тромбоцитопения. С учётом результатов исследования крови умершей на наличие антител к хантавирусам (титр – 1/128, в раститровке до 1/1024), полученных 14.05.19 г., а также учитывая наличие клинических и лабораторных признаков ДВС-синдрома, почечной недостаточности диагноз основного заболевания уточнён. В качестве основного заболевания выставлена – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжёлое течение.

Выписка из протокола патологоанатомического вскрытия: труп женщины умеренного питания. По передней поверхности туловища, верхних и нижних конечностей, на лице определяются множественные геморрагии от 0,5 до 3,0 см темно-красного цвета с неровными звездчатыми очертаниями. Листки брюшины, плевры и перикарда гладкие с множественными точечными кровоизлияниями. В кожно-мышечном апоневрозе волосистой части головы определяются множественные темно-красные кровоизлияния от 0,1-2,0 см в диаметре с неровными очертаниями. С поверхности мягкой мозговой оболочки стекает значительное количество прозрачной светло-жёлтой жидкости. Преимущественно по конвекситальным поверхностям паутинная мозговая оболочка массивно диффузно имbibирована кровью, резко отёчна; в её сосудах – темно-красная жидкая кровь. В просвете III-го и IV-го желудочков мозга умеренное количество жидкой и в виде свертков темно-красной крови. Рельеф борозд и извилин сглажен. Вещество головного мозга на разрезах влажное, блестящее, выбухает и липнет к лезвию ножа. В боковых желудочках мозга умеренное количество полупрозрачного красноватого ликвора. Сосудистые сплетения обоих желудочков полнокровные, темно-вишнёвой окраски. В области полушарий мозжечка и олив стволовой части проходит чёткая циркулярная вдавленная борозда. Интима сосудов основания мозга с небольшим количеством ярко – жёлтых пятен и полосок. Сердце дряблое массой 380 г. Под эпикардом умеренное количество жировой клетчатки и множественные кровоизлияния 0,1-0,5 см в диаметре темно-красного цвета. Полости сердца расширены, содержат жидкую кровь. На разрезах миокард бледно – коричневого цвета, неравномерного кровенаполнения. Толщина стенки правого желудочка – 0,3 см, левого – 1,5 см. Коронарные артерии извиты, на интимае – жёлтые пятна, полосы, единичные серо-белые фиброзные бляшки плотной консистенции без значимого сужения просветов сосудов. Слизистая гортани, трахеи и крупных бронхов бледно-розовая с множественными точечными кровоизлияниями. Размеры правого лёгкого 24,0×16,2×7,0 см, масса 480 г. Размеры левого лёгкого 24,6×16,0×6,3 см, масса 435 г. Лёгкие при пальпации неравномерно-тестоватой консистенции, на разрезах в области верхних долей серо-розового цвета, в нижних отделах – темно-вишнёвого. С поверхностей разрезов лёгких стекает умеренное количество темно-красной пенистой жидкости. Над поверхностями разрезов выступают неравномерно сгруппированные сосуды и бронхи разного диаметра. Слизистая пищевода с множественными точечными кровоизлияниями. Слизистая желудка с резко сглаженной складчатостью множественными кровоизлияниями и дефектами ткани 0,1-0,2 см в диаметре. В полости его около 15,0 мл темно-красной жидкой крови с примесью желчи и слизи. Слизистая оболочка тонкого и толстого кишечника серо-коричневого цвета с хорошо выраженной поперечной складчатостью. В дистальных отделах толстой кишки – следы чёрного кала. Печень массой 1615 гр., на разрезах красно-коричневого цвета, мягко – эластической консистенции, тусклая. Почки мягко-эластической консистенции размерами: правая 11,8×5,8×5,5 см, левая 11,2×5,3×5,2 см; массой: 168 г – правая, 165 г – левая. Фиброзная капсула снимается легко, обнажая поверхность серо-красного цвета с единичными втянутыми участками ткани серого цвета неправильной формы и множественными кровоизлияниями 0,1-0,2 см в диаметре. На разрезах корковое вещество почек бледно-серого цвета, мозговое – темно-красного цвета; граница между ними чёткая. Слизистая оболочка лоханок, мочеточников и мочевого пузыря серо-розового цвета, тускловатая, с точечными кровоизлияниями. Селезёнка массой 190 г, на разрезах темно-красного цвета, сосок пульпы обильный. Лимфатические узлы переднего и заднего средостений диаметром от 0,5 до 1,1

см, мягкие, чёрного цвета. В брюшной полости лимфатические узлы визуально и пальпаторно не определяются.

Сразу после вскрытия в связи с неясной этиологией геморрагического синдрома и до получения результатов дополнительных исследований был выставлен предварительный патолого-анатомический диагноз в виде субарахноидального кровоизлияния с последующим отёком головного мозга с дислокацией ствола и вклинением его в большое затылочное отверстие.

Данные бактериологического исследования (выполнено на кафедре микробиологии Смоленского государственного медицинского университета): в тканях правого и левого лёгких, головного мозга, тонкой и толстой кишок патогенной флоры не выявлено.

Данные гистологического исследования (заключения по органам): 1) паутинная и мягкая мозговые оболочки головного мозга-субарахноидальное кровоизлияние; 2) головной мозг – перипеллюлярный и периваскулярный отёк. Стазы в сосудах микроциркуляторного русла. Дистрофические изменения нейронов; 3) лёгкие – диффузный альвеолярный отёк. Хронический бронхит. Диффузная центрацинарная эмфизема. Ателектазы и дистелектазы. Острое и хроническое венозное полнокровие. Очаговый серозный пневмонит. 4) сердце – метаболическое (гипоксическое) повреждение миокарда. Стазы и сладжи в сосудах микроциркуляторного русла. Мелкоточечные периваскулярные кровоизлияния. Диффузно-мелкоочаговый кардиосклероз; 5) почки – некроз эпителия проксимальных, дистальных канальцев и собирательных трубочек. Двусторонний очаговый интерстициальный серозно-геморрагический нефрит. Острое венозное полнокровие. Стазы и сладжи в сосудах микроциркуляторного русла; 6) печень – острое венозное полнокровие. Центрилобулярные некрозы; 7) желудок – множественные поверхностные эрозии. Мелкоточечные периваскулярные кровоизлияния; 8) тонкая кишка – серозное интерстициальное воспаление. Мелкоточечные периваскулярные кровоизлияния; 9) толстая кишка – серозное интерстициальное воспаление. Мелкоточечные периваскулярные кровоизлияния.

Таким образом исходя из данных вскрытия, клиники и результатов лабораторно-инструментальных исследований в патологоанатомическом диагнозе выставлена в качестве основного заболевания геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (исследование на наличие антител к хантавирусам от 30.04.2019 г.: титр – 1/128, в раститровке до 1/1024). Эта патология привела к ряду осложнений. А именно, инфекционно-токсический шок, который обусловил не только нарушения микроциркуляции и острую полиорганную недостаточность (почечную, сердечно-сосудистую, дыхательную), но и запустил ДВС-синдром. Этот синдром ещё более усилил нарушение функции большинства органов и тканей, а морфологически проявился в виде: диффузных кровоизлияний разного размера по передней поверхности туловища, конечностей и лица; множественных диапедезных кровоизлияний под эпикард и плевру; эрозий желудка и пищевода с кровотечением из них; изменениями в миокарде; некроза эпителия извитых канальцев и собирательных трубочек с очагами серозного интерстициального воспаления в почках; центрилобулярных некрозов в печени; диффузного альвеолярного отёка с очагами серозного интерстициального воспаления в лёгких; сладжами в сосудах микроциркуляторного русла лёгких, печени, миокарда, головного мозга; множественными периваскулярными кровоизлияниями во внутренних органах. Прогрессирование патологических изменений привело к массивному субарахноидальному кровоизлиянию и кровоизлиянию в полость III-го и IV-го желудочков мозга с последующим отёком головного мозга с дислокацией ствола и вклинением его в большое затылочное отверстие с летальным исходом. Имели место и ряд сопутствующих заболеваний, которые, однако не сыграли существенной роли в неблагоприятном исходе заболевания.

Обсуждение клинического случая

Пациентка обратилась на 3-и сутки после появления клинических симптомов. Этот срок считается обычным для большинства больных ГЛПС. К сожалению, при первом осмотре правильный диагноз ставится лишь у 6,4% пациентов [8] и даже если пациенты попадают по профилю в инфекционное отделение, то у 20% из них имеет место поздняя диагностика заболевания [7]. Причиной для обращения за медицинской помощью у данной пациентки скорее всего явилось существенное ухудшение самочувствия (скорая помощь поставила шок 2 ст.). Больная говорила и о снижении диуреза, что могло быть следствием, как поражения почек, так и низкого АД. Количество тромбоцитов было так же было снижено ($24 \times 10^9/L$), что характерно для ГЛПС. Хотя могло быть связано как с ДВС-синдромом, так и рядом других состояний. На момент обращения за медицинской помощью у пациентки имелось сочетание гемодинамического и общетоксического синдромов, нарушения в деятельности кишечника. Применение экспресс-

тестов, в т.ч для обнаружения IgM-антител к очищенному белку нуклеокапсида вируса Puumala могло бы помочь врачу уже в приемном отделении. Но, тест обычно положителен с 5-го дня заболевания и ещё надо иметь сам экспресс-тест. Проявления же почечного синдрома в виде повышения креатинина, мочевины и изменения на УЗИ почек наиболее информативны лишь в олигоурическом периоде [1]. Особенностью данного клинического случая следует считать и отсутствие лихорадки как при поступлении в стационар, так и в дальнейшем, что существенно затрудняло клиническую диагностику ГЛПС. В среднем температура у больных с ГЛПС может сохраняться от 2 до 12 дней. Из этого следует, что возможно, температура была, однако, высокая поступила уже на третьи сутки заболевания. Косвенно это подтверждается тем, что нередко падение температуры при ГЛПС приводит к ухудшению состояния больных.

Проблемы для диагностики ГЛПС вызывало и преобладание жалоб на частый жидкий стул зеленоватого цвета и рвоту. Например, запись в рубрике диагноз от 25.04: «пациентка диагностически неясна, необходимо дообследование для дифференциальной диагностики с тяжелой формой ОКИ, тромбоэмболическими осложнениями сопутствующей патологии, пневмонией. Необходим осмотр реаниматолога, терапевта, хирурга...». Эта запись говорит не только о сложностях диагностики, но и о том, что проводилась постоянная вдумчивая работа над выявлением сложной патологии. Так как несмотря на все старания до конца исключить кишечную инфекцию не удалось, это и послужило основанием для клинического диагноза: острый инфекционный гастроэнтероколит, тяжелое течение. Преобладание жалоб на рвоту и понос в классической клинике ГЛПС отмечается редко, однако они описаны в литературе, в т.ч. и в последнее время. В частности, в 2019 г. представлено 2 случая заболеваний у пациентов 54-х и 60-ти лет из Южной Кореи [11], которые лечились стационарно по поводу инфекционной диареи со стулом до 10 раз в день. Однако их иммунофлуоресцентный анализ показал 4-кратное увеличение титра антител острой фазы к вирусу Hantaan в первом случае и вирусу Seoul во втором. Наличие данных вирусов было перепроверено полимеразной цепной реакцией обратной транскрипции, хотя и потребовалась более сложная её методика. Что касается выявления антител к вирусам, вызывающим ГЛПС, то в 1-2% случаев они могут быть не обнаружены при наличии типичной клиники ГЛПС и эпиданамнеза [6]. О возможности существования серонегативных форм данной патологии говорится и в пункте 4.5.3. постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 26 апреля 2010 г. №38 «Об утверждении СП 3.1.7.2614-10 «Профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом».

У пациентки, как при первичном осмотре, так и в дальнейшем отмечалась бледность кожных покровов. Действительно в последние годы ГЛПС чаще стала наблюдаться у пожилых больных с наличием не гиперемии кожных покровов верхней части грудной клетки, шеи и лица, а наоборот их бледностью. Что касается инструментальных данных обследования, то у больной на рентгенограмме легких наблюдается усиление легочного рисунка и деформация его. Это соответствует и литературным данным [10], где описано, что у 64% больных отмечается усиление легочного рисунка и полнокровие. Могут наблюдаться и сливные очаговые тени, которые рассматриваются исследователями как «влажные легкие». Атипичные формы ГЛПС могут протекать и без болей в поясничной области, что и наблюдалось у данной пациентки и так же существенно осложняло диагностику. Вообще почечный синдром при ГЛПС встречается в 75%, но ряд исследователей стали отмечать слабую выраженность его проявлений [1, 2]. Отсутствие четко выраженных периодов заболевания вместе с резким ухудшением состояния больной с массивной полиорганной патологией и развившимся тяжелым ДВС-синдром также затрудняли выявление основных клинических критериев ГЛПС. Такое уменьшение длительности периода разгара и нередко отсутствие четко выраженной цикличности описано и в литературе [1]. Обычно, если диагноз ГЛПС установлен, то на 2-4 день заболевания уже можно прогнозировать её течение. К неблагоприятным симптомам относятся: наличие длительной гипотонии; выраженные геморрагические проявления; частая икота и рвота; нарушение остроты зрения; сильные боли в пояснице, животе; значительная протеинурия и олигоурия; приступы удушья и постоянная одышка; в крови высокий уровень креатинина и мочевины, лейкоцитоз в первые дни болезни. Многие из этих симптомов имелись у пациентки, хотя их выраженность и была низкой из-за интенсивной терапии. Например, низкое АД из-за шока и снижение сократимости миокарда корректировалось в том числе введением допамина и т.д. При этом следует подчеркнуть, что у большинства пациентов наличие и степень выраженности этих признаков бывают различными в разные периоды заболевания, что по ряду симптомов наблюдалось и у данной больной. Есть и более чувствительные прогностические показатели. Так в плане прогноза со стадией и тяжестью ГЛПС коррелирует снижение уровня мелатонина в плазме крови [12], а тяжелое повреждение почек, обусловленное вирусом Puumala ассоциируется с высоким уровнем резистина в крови [13]. Есть много и других показателей, но, к сожалению, их пока проблематично использовать в практическом здравоохранении. Наиболее сложным в плане установления правильного диагноза в вышеописанном случае было исключение острого инфекционного гастроэнтероколита. Уместно

отметить, что группа острых кишечных инфекций, протекающих с диареей, включает более 30 нозологических форм. Этиологически помимо бактерий и протозойных микроорганизмов это могут быть и вирусы, основными из которых являются: ротавирусы, аденовирусы, энтеровирусы, коронавирусы, астровирусы, калицивирусы. Но надо учитывать, что синдром диареи встречается и при многих неинфекционных заболеваниях и состояниях [5]. Вообще в плане дифференциальной диагностики ГЛПС приходится исключать наличие таких заболеваний как брюшной тиф, хирургическая патология органов брюшной полости, грипп, иктерогеморрагический лептоспироз, клещевой энцефалит, менингококковая инфекция, инфекционный мононуклеоз, боррелиоз, сепсис, острый пиелонефрит и ряд других патологий [3]. И это далеко не полный перечень, но уже одно перечисление этих заболеваний говорит о возможности крайне полиморфного течения ГЛПС. Имеются работы о зависимости тяжести течения ГЛПС и возможности развития её тяжелых осложнений от генетических особенностей конкретного человека [9]. Именно поэтому с учетом постоянно появляющихся новых данных о ГЛПС, данная инфекция постоянно будет находиться в поле зрения и практических врачей, и ученых.

Заключение

В представленном наблюдении имела место атипичная форма геморрагической лихорадки с почечным синдромом (отсутствие лихорадки, слабо выраженные цикличность и почечный синдром, бледность кожных покровов, диарея и т.д.), что создало трудности не только клинической, но и морфологической диагностики данной патологии. Заболевание протекало с рядом тяжелых осложнений (шок, ДВС-синдром и т.д.), обусловивших летальный исход. Данный случай лишь подтверждает правило, что течение ортохантавирусной инфекции может быть достаточно полиморфным. При этом классические периоды ГЛПС было достаточно сложно рассмотреть, т.к. от нетипичного начала болезни наблюдали довольно быстрый переход через шок к полиорганной недостаточности и тяжелому ДВС-синдрому. Эта патология вместе с полиорганной недостаточностью сильно замаскировали характерные признаки ГЛПС. Именно поэтому и при отсутствии лабораторного подтверждения отдельные случаи ортохантавирусной инфекции могут остаться нераспознанными. Эти особенности необходимо учитывать врачам всех специальностей. Указания на наличие многих еще не описанных типов ортохантавирусов, путей их передачи и природных резервуаров оставляют широкое поле деятельности для дальнейшего изучения этой инфекции.

Литература (references)

1. Алехин Е. К., Камиллов Ф. Х., Хунафина Д. Х. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – №5. – С. 24-31. [Alehin E. K., Kamilov F. H., Hunafina D. H. i dr. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2013. – N5. – P. 24-31. (in Russian)]
2. Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабаева Р.Т. и др. Клинико-эпидемиологические особенности и прогностические критерии тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, приложение №1. – С. 77. [Valishin D.A., Mamon A.P., Murzabaeva R.T. i dr. *Infekcionnye bolezni*. Infectious disease. – 2012. – V.10, application N1. – P. 77. (in Russian)]
3. Валишин Д. А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых: клинические рекомендации. – Уфа: Издательство ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2015. – 74 с. [Valishin D. A. *Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii*. Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults: clinical recommendations – Ufa: Publishing house GOU VPO BSMU Ministry of health of Russia, 2015. – 74 p. (in Russian)]
4. Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Морозов В.Г. и др. Характеристика хантавирусов – возбудителей зоонозных геморрагических лихорадок // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т.94, №3. – С. 26-32. [Ishmuhametov A.A., Dzagurova T.K., Morozov V.G. i dr. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. Epidemiology and vaccine prophylaxis. – 2017. – V.94, N.3. – P. 26-32. (in Russian)]
5. Кулагина М.Г. Дифференциальная диагностика острых диарейных инфекций // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2013. – Т.5, №4. – С. 39-47. [Kulagina M.G. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnenija. Obuchenie*. Infectious diseases: News. Opinions. Training. – 2013. – V.5, N4. – P. 39-47. (in Russian)]
6. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // Медицинский совет. – 2017. – №5. – С.

- 156-161. [Morozov V.G., Ishmuhametov A.A., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. *Medicinskiy sovet*. Medical Council. – 2017. – N5. – P. 156-161 (in Russian)]
7. Мурзабаева Р.Т., Валишин Д.А., Мамон А.П., Шайхмиева В.Ф. Трудности диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Актуальные вопросы клинической медицины: сборник научных трудов, посвященный 70-летию кафедры факультетской терапии. – Уфа, 2005. – С. 128-130. [Murzabaeva R.T., Valishin D.A., Mamon A.P., Shajhmieva V.F. *Aktual'nye voprosy klinicheskoy mediciny: sbornik nauchnyh trudov, posvyashhenyj 70-letiju kafedry fakul'tetskoj terapii*. Topical issues of clinical medicine. – Ufa, 2005. – P. 128-130. (in Russian)]
 8. Сидельников Ю.И., Мартыненко А.Ю. Структура диагностических ошибок на начальном этапе оказания медицинской помощи больным ГЛПС // Хантавирусы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: Материалы научно-практической конференции. Владивосток 24-25 сентября 2003 г. – Владивосток, 2003. – С.76-78. [Sidel'nikov Ju.I., Martynenko A.Ju. *Hantavirusy, gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom: Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii*. Hantaviruses, hemorrhagic fever with renal syndrome: Proceedings of the scientific and practical conference. – Vladivostok, 2003. – P. 76-78. (in Russian)]
 9. Тюгаева Е.А., Корчагин В.И., Миронов К. О., Платонов А.Е. Генетические факторы, определяющие индивидуальные особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – №2. – С. 26-32. [Tjugaeva E.A., Korchagin V.I., Mironov K. O., Platonov A.E. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. Epidemiology and vaccine prophylaxis. – 2019. – N2. – P. 26-32. (in Russian)]
 10. Фазлыева Р.М., Мухетдинова Г.А. Патология легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Казанский медицинский журнал. – 2011. – №2. – С. 237-239. [Fazlyeva R.M., Muhetdinova G.A. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. Kazan medical journal. – 2011. – N2. – P. 237-239 (in Russian)]
 11. Kim H.K., Chung J.H., Kim D.M. et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome as a Cause of Acute Diarrhea // The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2019. – V.100, N5. – P. 1236-1239.
 12. Ma Y., Tang K., Song C., Fan L. et al. The reduced level of plasma melatonin in HFRS patients is correlated with disease severity and stage // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2018 – V.34, N11. – P. 1027-1031.
 13. Mantula P.S., Outinen T.K., Jaatinen P. et al. High plasma resistin associates with severe acute kidney injury in Puumala hantavirus infection // PLoS One. – 2018 – V.13, N12. URL: <https://journals.plos.org>
 14. Padula P. J., Edelstein A., Miguel S. D., et al. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus // Virology. – 1998. – V.241, N2. – P. 323-330.
 15. Toro J., Vega J. D., Khan A. S. et al. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997 // Emerging Infectious Diseases. – 1998. – V.4, N4. – P. 687-694.

Информация об авторах

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

Киреева Ольга Константиновна – заведующая отделением инфекционной патологии ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: knyagina201016@gmail.com

УДК 616.11.9+616-056.7+616-053.2

14.01.04 Внутренние болезни

**МУКОВИСЦИДОЗ: ОТ ДИАГНОСТИКИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ.
РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ****© Пунин А.А., Бекезин В.В., Молотков А.О., Тряпышко А.А., Петрунина Н.Е.,
Пунина А.А., Шувалов А.Д.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Разбор клинического случая пациентки N., 1995 г.р., с диагнозом «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение», от постановки диагноза до трансплантации легких. Обмен опытом ведения пациентов с муковисцидозом между педиатрами, терапевтами, пульмонологами по вопросам ранней диагностики и преемственности.

Методика. Комплексное исследование и ретроспективный анализ материалов истории болезни, амбулаторной карты, результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентки с легочно-кишечной формой муковисцидоза.

Результаты. В демонстрируемом клиническом случае пациентка с детского возраста страдает смешанной формой муковисцидоза. В течение нескольких лет подтвердить предполагаемый диагноз не представлялось возможным: потовая проба, «золотой стандарт» диагностики, оставалась сомнительной. Однако, исходя из характерной клинической картины, необходимая базисная терапия была назначена. После внедрения молекулярно-генетических методов исследования, с помощью ДНК-диагностики, были обнаружены «тяжелые» мутации в гене CFTR и диагноз муковисцидоза был подтвержден. Несмотря на своевременно начатое лечение, заболевание прогрессировало, тяжесть состояния пациентки усугублялась, непрерывные пневмонии требовали частых госпитализаций, появилось кровохарканье, постоянная малопоточная кислородотерапия не компенсировала проявления дыхательной недостаточности, нарастала кахексия, в связи с чем в возрасте 24-х лет была выполнена двусторонняя трансплантация легких. В настоящее время состояние значительно улучшилось, устранены явления дыхательной недостаточности, прекратились инфекционные обострения, и пациентка вернулась к активной жизни.

Заключение. Таким образом, на примере сложного для диагностики и лечения клинического случая, завершившегося успешной трансплантацией легких и стабилизацией состояния пациентки, показана необходимость совместной преемственной работы педиатров, терапевтов, пульмонологов и хирургов-трансплантологов для помощи больным, страдающим муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, неонатальный скрининг, потовая проба, трансплантация легких

CYSTIC FIBROSIS: FROM DIAGNOSIS TO LUNG TRANSPLANTATION. CLINICAL CASE REPORT**Punin A.A., Bekesin V.V., Molotkov A.O., Tryapysheko A.A., Petrunina N.E., Punina A.A.,
Shuvalov A.D.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. Analysis of the clinical case of patient N, born in 1995, with the diagnosis of cystic fibrosis, pulmonary-intestinal form, severe course, from diagnosis to lung transplantation. Exchange of experience in management of patients with cystic fibrosis between pediatricians, therapists, pulmonologists.

Methods. Comprehensive study and retrospective analysis of case history materials, outpatient card, the results of clinical, laboratory and instrumental methods of examination of patient N.

Results. In the demonstrated clinical case, the patient from childhood suffers from a mixed form of cystic fibrosis. For several years, it was not possible to confirm the proposed diagnosis: a sweat test, the “gold standard” of diagnosis, stayed borderline. However, based on the characteristic clinical picture, the necessary basic therapy was prescribed. After the appearance of molecular genetic methods, using DNA diagnostics, “severe” mutations in the CFTR gene were detected – the diagnosis was confirmed. Despite the well-timed and adequate treatment, the disease was progressing, the condition of the girl was

worsening. The question about lung transplantation was raised – the only way to save the lives of patients with cystic fibrosis. At the age of 24 years, due to severe decompensation of the respiratory system, the patient successfully underwent bilateral lung transplantation. Currently, the condition of the girl is regarded satisfactory.

Conclusion. Thus, the example of the clinical case that is difficult to diagnose and treat, resulting in successful lung transplantation and stabilization of the patient's condition, shows the need for joint successive work by pediatricians, therapists and transplant surgeons to help as many patients as possible with cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, newborn screening, sweat test, lung transplantation

Введение

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз – это ауtosомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желёз, а также жизненно важных органов и систем [3]. Несмотря на то, что заболевание было описано и принято отдельной нозологией еще в 1938 г., МВ остается серьезной проблемой современной пульмонологии и педиатрии, что связано с отсутствием патогенетической терапии, значительным снижением качества и продолжительности жизни таких больных. В РФ распространенность МВ в среднем составляет 1:10000 новорожденных [3]. В основе развития заболевания лежит мутация гена, который расположен в длинном плече 7 хромосомы и отвечает за синтез белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) – трансмембранного регулятора МВ. Носителями мутантного гена являются 4% населения РФ [1]. CFTR-белок функционирует как цАМФ-зависимый канал для ионов хлора в клеточных стенках. Мутации приводят к нарушению транспорта электролитов через мембраны эпителиальных клеток, что сопровождается секрецией густой слизи и закупоркой выводящих протоков различных желез. В зависимости от клинической формы заболевания необратимые изменения затрагивают органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу и мочеполовую систему.

Ранее МВ считался болезнью исключительно детского возраста, но, в связи с появлением многокомпонентной терапии, развитием трансплантологии и появлением неонатального скрининга [4], продолжительность жизни таких пациентов существенно возросла, и на данный момент число взрослых пациентов с таким диагнозом превалирует над числом пациентов детского возраста. Однако до сих пор единственным способом сохранения жизни пациентов с МВ является трансплантация донорских органов.

В демонстрируемом клиническом случае пациентка с детского возраста страдает смешанной формой МВ. На 24 году жизни, в связи с выраженной декомпенсацией органов дыхания, пациентке была успешно проведена двусторонняя трансплантация легких в условиях центральной вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Цель – разбор клинического случая пациентки N., 1995 г.р., с диагнозом «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение», от постановки диагноза до трансплантации легких. Обмен опытом ведения пациентов с МВ между педиатрами, терапевтами, пульмонологами.

Методика

Комплексное исследование и ретроспективный анализ материалов истории болезни, амбулаторной карты, результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентки N., 1995 г.р., с диагнозом «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение».

Результаты наблюдения и их обсуждение

Пациентка N. родилась в марте 1995 г. от первой беременности, протекавшей с токсикозом первой половины, угрозой невынашивания. Во втором триместре мать перенесла грипп. Ребенок родился с задержкой внутриутробного развития, масса тела при рождении – 2610 г, длина – 51 см. Первое обращение за медицинской помощью в Поликлинику №3 ОГБУЗ «Детская клиническая больница (ДКБ)» г. Смоленска было зафиксировано 27.11.1995 г., с жалобами на малопродуктивный кашель,

жирный стул, снижение аппетита и беспокойство ребенка. При осмотре было выявлено: снижение трофики ребенка, при аускультации – жесткое дыхание, разнокалиберные влажные хрипы. На основании этих данных был выставлен диагноз: «Острый бронхит, бронхопневмония?». Назначено лечение: ампициллин 150 мг 3 раза в день внутримышечно, супрастин 5 мг 3 раза в день, «Стоптуссин» 8 капель 3 раза в день.

На 04.12.1995 г. жалобы сохраняются, общее состояние ребенка ухудшается, девочку госпитализируют в ОГБУЗ ДКБ №1 г. Смоленска, где впервые был заподозрен диагноз «Муковисцидоз». 11.12.1995 г. была проведена потовая проба с результатом 48,8 ммоль/л (проба сомнительная). Стимуляция потоотделения и сбор пота осуществлялся путем электрофореза с пилокарпином (метод Гибсона-Кука). Таким образом, диагноз МВ не подтвердился. Согласно литературным данным, пограничные результаты потового теста могут быть связаны с рядом причин: ошибкой медицинского персонала и неправильной подготовкой к пробе, носительством «мягких» мутаций при кистозном фиброзе, а также с индивидуальными особенностями организма [1]. Сомнительная потовая проба не исключает диагноза МВ, а служит предпосылкой для проведения дополнительных методов исследования (ДНК-диагностики) или повторных потовых тестов.

С июня 1996 г. (возраст пациентки N – 1 год 3 месяца) начались частые затяжные пневмонии, трудно поддающиеся лечению, с симптомами выраженной одышки, малопродуктивного кашля. Кроме того, была выявлена задержка физического развития и трофики ребенка. На основании данных амбулаторной карты ОГБУЗ ДКБ Поликлиника №3 ребенок был отнесен к группе часто болеющих детей (ЧБД). Так, за период 1995-1996 гг. (первый год жизни) девочка перенесла 9 острых респираторных заболеваний, которые в большинстве случаев осложнились присоединением вторичной инфекции и требовали соответствующей антибактериальной терапии.

Следующим этапом развития заболевания явилась госпитализация ребенка в ОГБУЗ ДКБ №1 в июне 1998 г. с явлениями правосторонней долевой пневмонии и диспепсическими расстройствами. Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования: рентгенография органов грудной клетки (ОГК) – деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, утолщение стенок бронхов верхней доли, интенсивное гомогенное затемнение в средней доле справа; посев мокроты – *Staphylococcus Aureus* $5,6 \times 10^3$; функция внешнего дыхания (ФВД) – жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 33%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) 44% (+2), индекс Тиффно 91 %; при эхокардиографии (эхоКГ) – признаки пролапса митрального клапана 1 степени, митральная регургитация 1 степени, диастолическая дисфункция левого желудочка по 1 типу, диастолическая дисфункция правого желудочка по 1 типу, значительная легочная гипертензия; копрограмма – стеаторея, снижение протеолитической активности кала; УЗИ органов брюшной полости и печени: УЗ-признаки диффузных изменений поджелудочной железы. На основании клинических симптомов и результатов инструментально-лабораторного исследования диагноз «Муковисцидоз» казался наиболее вероятным. В связи с чем был проведен повторно потовый тест с помощью анализатора Mascofact: хлориды пота – 79 ммоль/л. Проба считается положительной при уровне ионов хлора более 80 ммоль/л [3], таким образом, диагноз «Муковисцидоз» вновь не был подтвержден.

Критериями постановки диагноза являются: положительная потовая проба и/или две мутации CFTR, вызывающие МВ, и неонатальная гипертрипсиногенемия или характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной флоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия (диагностические критерии МВ ECFS (European Cystic Fibrosis Society, 2013) [1].

Несмотря на отсутствие достоверно подтвержденного диагноза, пациентка N состояла на диспансерном учете по МВ и получала адекватную базисную терапию – ацетилцистеин 50 мг 3 раза в день, сальбутамол (по потребности), креон (500 ЕД/кг), урсофальк (15 мг/кг в 3 приема). На фоне проводимой терапии состояние девочки улучшилось, отмечалась прибавка массы тела.

За период 1999-2000 гг. пациентка перенесла 4 раза острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), 2 раза грипп, 3 раза острый бронхит. Снова поставлен вопрос о постановке диагноза. Потовая проба была выполнена в сентябре 1999 г., результат – 74 ммоль/л. Диагноз муковисцидоз не подтвержден.

Следующая проба хлоридов пота произведена 05.02.2001 г. после очередной госпитализации в отделение ДКБ №1 с диагнозом «Грипп». Результат потовой пробы – 69 ммоль/л. Диагноз вновь не подтверждается, однако пациентка продолжает принимать базисную терапию, с 2002 г. идет в школу.

По данным амбулаторных карт за период 2001 – 2003 гг. девочка 3 раза перенесла ОРВИ, 2 раза лежала в стационаре с диагнозом: «Хронический бронхит, обострение», 1 раз болела гриппом и 1 раз гайморитом.

В 2003 г. после очередного сомнительного результата потовой пробы пациентку N направляют в Санкт-Петербург для проведения ДНК-диагностики МВ (возраст – 8 лет). Обнаружены две мутации в гене CFTR (F508del/2143delT), которые относятся к мутациям I и II класса (так называемые «тяжелые» мутации) [2]. На основании данных молекулярно-генетического исследования выставлен диагноз: «Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение». Была продолжена базисная терапия, назначено адекватное лечение при обострении заболевания – 7% р-р NaCl с гиалуроновой кислотой, антибактериальная терапия: сульперазон 2,0 в/в 2 раза в день + азитромицин 500 мг в/в 1 раз в день, увлажненный кислород, дорназа альфа (Пульмозим) через небулайзер, Креон, амброксол, дезинтоксикационная терапия. Пациентке рекомендовано ежемесячное наблюдение у врача-педиатра и пульмонолога.

Несмотря на проводимую терапию, пациентка ежегодно госпитализировалась в детский стационар с обострением дыхательных нарушений. Вопреки тяжелому течению заболевания, девочка продолжала обучение в школе, поступила в ВУЗ.

С 2014 г. – сахарный диабет 1 тип (целевой уровень HbA1c <6,5 %), обусловленный атрофией железистой ткани поджелудочной железы при МВ и развитием внутрисекреторной недостаточности. С этого периода пациентка находится на инсулинотерапии.

Значительное ухудшение состояния развивается в феврале 2015 г. (возраст – 19 лет). Пациентка N поступила в пульмонологическое отделение ОГБУЗ «Городская клиническая больница (ГКБ) №1» с жалобами на боль в грудной клетке при дыхании, кашель с трудноотделяемой мокротой, общую слабость, повышение температуры тела до 37,5⁰C. При осмотре терапевта приемного отделения: ЧДД 24/мин, АД 100/70 мм рт. ст., ЧСС 110 в минуту, сатурация O₂ 88%. Назначено: рентгенография ОГК, общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ. Результаты дополнительных методов обследования: общий анализ мочи – без изменений, общий анализ крови – выраженный лейкоцитоз (15,5×10⁹) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы – 14%), СОЭ – 52 мм/ч, ЭКГ – синусовая тахикардия. На рентгенограмме ОГК – двусторонняя полисегментарная пневмония. Заключение спиральной компьютерной томографии (СКТ) ОГК: Буллезно-кистозные просветления на верхушках легких. КТ-признаки муковисцидоза. Внутригрудная лимфаденопатия. На основании данных анамнеза, осмотра, лабораторных и инструментальных методов диагностики поставлен диагноз: «Двусторонняя полисегментарная пневмония у пациентки со смешанной формой муковисцидоза. Хроническое носительство *Pseudomonas aeruginosa*. Осложнения: ДН 2 степени. Сахарный диабет 1 тип».

Назначено лечение: антибактериальная терапия (сульперазон 2,0 в/в 2 раза в сутки + азитромицин 500 мг в/в 1 раз в сутки), увлажненный кислород, пульмозим через небулайзер, креон, амброксол, инсулин, дезинтоксикационная терапия. Однако на следующий день, несмотря на лечение, состояние пациентки ухудшается: одышка и кашель усиливаются, выраженная бледность кожных покровов, температура тела 38,0⁰C, ЧДД 29 /мин, ЧСС 124/мин, сатурация O₂ 83%. Пациентка переводится в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР). Во время пребывания в ОАР из мокроты выделена *Klebsiella pneumoniae*. С учетом чувствительности возбудителя проведена замена антибиотикотерапии на цефтазидим 6,0 в/в + амикацин 1,0 в/в. На фоне измененной терапии отмечается положительная динамика. После четырех суток пребывания в ОАР пациентка переводится в палату. На 9-е сутки состояние вновь ухудшается. Отмечается повышение температуры до 38,7⁰C, ЧДД 28/мин, ЧСС 121 в минуту, кашель с вязкой мокротой. После очередной замены антибактериальной терапии на меропенем 500 мг – в/в кап 3 раза в день + левофлоксацин 500 мг в/в кап в течение 2-х суток состояние улучшилось: уменьшились одышка и кашель, нормализовались температура тела и сатурация кислорода. На 22-е сутки пребывания выписана из стационара.

С апреля 2015 г. почти ежемесячно наблюдается развитие пневмотораксов с обеих сторон (более 10), требующих дренирование грудной клетки. С апреля 2017 г. – неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) в связи с гиперкапнией (рСО₂ до 87,8 мм рт. ст.). Поднимается вопрос о трансплантации легких. Пациентка N была направлена на консультацию в федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России). Из всех жизненных показаний к трансплантации легких (ОФВ₁ < 30% от должного, быстрое снижение ОФВ₁ несмотря на лечение, мальнутриция, женский пол, сахарный диабет, частые обострения с госпитализацией в ПИТ, увеличение потребности в антибактериальной терапии, повторные массивные легочные кровотечения, рецидивирующие пневмотораксы,

длительная кислородотерапия, хроническая гиперкапния) у пациентки отсутствовали только массивные легочные кровотечения. Проведение трансплантации легких было одобрено, но в связи с выраженным снижением нутритивного статуса (ИМТ 14,6 кг/ м²) операция была отложена до набора необходимой массы тела, а также подбора подходящих донорских органов. Пациентке было назначено: НИВЛ 10-16 часов в сутки, коррекции массы тела и белково-энергетического дефицита – установка гастростомы (пункционная гастростомия под гастроскопическим контролем). Пациентка 10 месяцев находилась на данной терапии в ожидании операции.

06.03.2018 г. была выполнена двусторонняя трансплантация легких в условиях центральной вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Ранний послеоперационный период прошел без особенностей. Пациентка была выписана на 21 сутки после операции. В настоящее время состояние пациентки стабильное, пациентка вернулась к активной жизни, и продолжает обучение по специальности.

Заключение

Таким образом, на примере сложного для диагностики и лечения клинического случая пациентки с муковисцидозом, завершившегося успешной трансплантацией легких и стабилизацией состояния девочки, показана необходимость совместной преемственной работы педиатров, терапевтов, хирургов-трансплантологов для помощи как можно большему числу пациентов, страдающих кистозным фиброзом.

Литература (references)

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. – Москва, 2016. – С. 15-17. [Kondrat'eva E.I., Kashirskaja N.Ju., Kapranov N.I. *Mukoviscidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapija*. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. – Moscow, 2016. – P. 15-17. (in Russian)]
2. Орлов А.В., Симонова О.И., Рославцева Е.А., и др. Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация). – СПб: СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. – С. 9-10. [Orlov A.V., Simonova O.I., Roslavceva E.A., i dr. *Mukoviscidoz (klinicheskaja kartina, diagnostika, lechenie, rehabilitacija, dispanserizacija)*. Cystic fibrosis (clinical picture, diagnosis, treatment, rehabilitation, medical examination. – St. Petersburg: WNSMU named after I.I. Mechnikova, 2014. – P. 9-10. (in Russian)]
3. Союз педиатров России. Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей. Клинические рекомендации. – 2016. – С. 6-10. [Sojuz pediatrov Rossii. *Kistozyj fibroz (mukoviscidoz) u detej. Klinicheskie rekomendacii*. Cystic fibrosis in children. Clinical recommendations. – 2016. – P. 6-10. (in Russian)]
4. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., и др. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ // Медицинская генетика. – 2013. – С. 24-29. [Sherman V.D., Kapranov N.I., Kashirskaja N.Ju., i dr. *Medicinskaja genetika*. Medical Genetics. – 2013. – P. 24-29. (in Russian)]

Информация об авторах

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

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: smolenskbvv@yandex.ru

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

Тряпышко Андрей Андреевич – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: dron9412@yandex.ru

Петрунина Наталья Евгеньевна – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: natali-enott@yandex.ru

Пунина Анна Александровна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: apunina@mail.ru

Шувалов Александр Дмитриевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: sanev2000@mail.ru

УДК 616.65-006.6:616-073.4-8(476)

14.01.12 Онкология

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ С МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ В ПЛАНИРОВАНИИ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**© Шиманец С.В.¹, Карман А.В.¹, Захарова В.А.², Рыбалко Я.С.², Набебина Т.И.¹, Летковская Т.А.², Красный С.А.¹**¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Беларусь, 223040, Минский район, аг. Лесной²Белорусский государственный медицинский университет, Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83*Резюме*

Цель. Установить диагностическую значимость трансректальной ультразвуковой (ТрУЗИ) эластографии сдвиговой волны (ЭСВ) и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) путем комплексного анализа данных лучевых методов визуализации с результатами гистологического исследования систематического и целевого этапов биопсий в диагностике рака предстательной железы (РПЖ).

Методика. Обследованы и проанализированы 78 пациентов с подозрением на РПЖ. Основным критерием включения было увеличение уровня общего простатспецифического антигена (ПСА) более 2,5 нг/мл. Диагностический комплекс включал: мпМРТ, ТрУЗИ с ЭСВ (ТрУЗИ-ЭСВ) и систематический этап биопсии предстательной железы, дополненный целевым этапом взятия материала из подозрительных очагов.

Результаты. РПЖ в гистологическом материале был выявлен у 41/78 (52,6%) пациентов, в том числе клинически значимый (кзРПЖ) с ISUP Grade Group (GG) ≥ 2 (Глисон $\geq 3+4$) – у 16/78 (20,5%). Комплексный анализ данных ТрУЗИ-ЭСВ заключался в установлении заключительной категории оценки вероятности наличия РПЖ на основе комбинации параметров различных режимов, оценивающих экзогенность, васкуляризацию и жесткость. Чувствительность/специфичность (точность) ТрУЗИ-ЭСВ при оценке ≥ 4 (\geq высокая вероятность РПЖ) в верификации опухоли с GG ≥ 1 составила 58,1/74,4% (67,6%) и опухоли с GG ≥ 2 – 91,7/69,8% (73,3%) соответственно. Комплексное применение мпМРТ и ТрУЗИ-ЭСВ позволило улучшить качество диагностической модели в выявлении кзРПЖ GG ≥ 2 , что подтверждается увеличением площади под ROC-кривой до 0,851 ($p < 0,001$). Несмотря на то, что биопсийный материал целевого этапа состоял из меньшего числа получаемых столбиков ткани в сравнении с систематическим этапом (медианы 5,0 и 24,0 соответственно), целевой этап имел сопоставимые с систематическим параметры удельного веса случаев выявления РПЖ (48,4% и 44,8% соответственно ($p = 0,719$)), в т.ч. GG ≥ 1 и кзРПЖ GG ≥ 2 , однако обладал более высокой эффективностью выявления РПЖ за счет удельного веса позитивных столбиков (45,0% и 12,5% соответственно) и доли опухолевой ткани (20,0% и 4,5% соответственно) ($p < 0,05$).

Заключение. Ультразвуковая ЭСВ повышает эффективность диагностики РПЖ за счет выполнения целевого этапа биопсии из подозрительных очагов по данным мпМРТ и/или ТрУЗИ-ЭСВ.

Ключевые слова: клинически значимый рак предстательной железы (кзРПЖ), мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ) с эластографией сдвиговой волны (ЭСВ) (ТрУЗИ-ЭСВ), систематический и целевой этапы биопсии предстательной железы

ULTRASOUND SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY WITH MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PLANNING OF PROSTATE BIOPSY**Shimanets S.V.¹, Karman A.V.¹, Zakharava V.A.², Rybalko Ya.S.², Nabebina T.I.¹, Letkovskaya T.A.², Krasny S.A.¹**¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, ag. Lesnoy, 223040, Minsk District, Belarus²Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. Evaluation of diagnostic value of Transrectal Ultrasound (TrUS) Shear Wave Elastography (SWE) along with multiparametric Magnetic Resonance Imaging (mpMRI) through complex comparison of findings of radiation methods of visualization and the results of histological examination of the systematic and target stages of biopsies in diagnosis of prostate cancer (PCa).

Methods. 78 patients with suspected PCa were included (and analyzed) into the study. Increase in total prostate-specific antigen (PSA) levels by more than 2.5 ng/ml served as the main criterion for adding a patient to the study group. The diagnostic complex applied in the study comprised mpMRI, TrUS with SWE (TrUS-SWE) and the systematic stage of prostate biopsy with the target stage of taking the biopsy material from suspicious foci.

Results. Histological examination revealed PCa in 41/78 (52.6%) patients, of which clinically significant (csPCa) with ISUP Grade Group (GG) ≥ 2 (Gleason $\geq 3+4$) was registered in 16/78 (20.5%) subjects. Comprehensive analysis of TrUS-SWE aimed to determine the overall assessment category of likelihood (probability) of the presence of PCa based on the severity of combination of signs of various modes in charge of assessing echogenicity, vascularization and stiffness parameters. Sensitivity/specificity (accuracy) rate of TrUS-SWE at assessment ≥ 4 (\geq high probability, i.e. cancer is most likely to be present) in verification of a tumor with GG ≥ 1 equaled to 58.1/74.4% (67.6%) and a tumor with GG ≥ 2 – 91.7/69.8% (73.3%), correspondingly. Combined application of mpMRI and TrUS-SWE enabled to improve the quality rate of diagnostic model in detecting csPCa GG ≥ 2 by increasing the area under the curve in the ROC analysis up to 0.851 ($p < 0.001$). In spite of the target stage biopsy material containing a smaller number of obtained tissue cores as compared to the systematic (medians of 5.0 and 24.0, correspondingly) one, the target stage would have the cases of PCa (48.8% and 44.8%, correspondingly; ($p = 0.719$)) compatible with the systemic stage, including GG 1 and csPCa GG ≥ 2 . However, it would tend to possess an increased detection efficiency rate of PCa due to the proportion of carcinoma-positive cores (45.0% and 12.5%, correspondingly) and the proportion of tumor tissue (20.0% and 4.5%, correspondingly) ($p < 0.05$).

Conclusion. Ultrasound SWE enables to improve the diagnostic efficacy rate of PCa by performing the target biopsy stage from suspicious foci according to the mpMRI and/or TrUS-SWE data.

Keywords: clinically significant Prostate Cancer (csPCa), multiparametric Magnetic Resonance Imaging (mpMRI), Transrectal Ultrasound (TrUS) with Shear Wave Elastography (SWE) (TrUS-SWE), systematic and target stages of prostate biopsy

Введение

В современной онкоурологии актуальность проблемы заболевания раком предстательной железы (РПЖ) обусловлена широкой распространенностью данной патологии и лидирующим местом в структуре онкологической заболеваемости мужчин большинства стран мира [5]. По данным Белорусского канцер-регистра в 2017 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) мужчин предстательная железа (19,9%) занимает первое место. С 1990 по 2017 гг. показатель заболеваемости РПЖ вырос с 11,4 до 101,2 на 100 000 мужского населения. Среди всех ЗНО, регистрируемых в Беларуси, самый высокий темп прироста новых случаев за 1990–2015 гг. отмечался для опухолей предстательной железы, который составил +730,7%. Снизилась годовая летальность, которая за последние 25 лет сократилась с 26,2% до 5,5% в 2016 году, однако при РПЖ выживаемость в Беларуси ниже (76,8%, 2008) уровня Европейских стран (81,7%, 2007). Внедрение скрининговых программ наметило положительную динамику в установлении диагноза в I–II стадиях заболевания: 52,1% к числу вновь выявленных случаев в 2017 году по сравнению с 45,0% и 37,7% – в 2012 и 2008 гг. соответственно [2, 5].

По имеющимся стандартам при уровне простат-специфического антигена (ПСА) более 4,0 нг/мл или более 2,5 нг/мл в возрасте 45–55 лет рекомендуется выполнять систематическую биопсию предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТрУЗИ). Однако гипозоногенные опухоли предстательной железы, которые визуализируются в серошкальном режиме, встречаются не более чем в 10,0–20,0% случаев, поэтому результат диагностики в значительной степени зависит от стадии заболевания, и в широкой клинической практике ТрУЗИ служит скорее инструментом навигации при выполнении биопсии, а не методом ранней диагностики РПЖ. Метод мпМРТ таза имеет достаточно высокие показатели диагностической значимости с чувствительностью $< 75,0\%$ и специфичностью $< 90,0\%$ в выявлении РПЖ, что нашло свое применение в клинической практике, однако имеются ограниченные

возможности в выявлении опухоли размером менее 0,5 см³ с суммой баллов Глисона ≤ 7 [10]. К дополнительным ограничениям применения мпМРТ таза относится наличие противопоказаний (кардиостимулятор, клаустрофобия), относительно более высокая стоимость и время проведения сканирования в сравнении с ТрУЗИ. Завершающим этапом диагностики РПЖ является гистологическое исследование биопсийного материала. Согласно рекомендациям, опубликованным International collaboration on Cancer reporting (ICCR, 2017), среди обязательных морфологических признаков, которые должны быть отражены в гистологическом заключении биопсийного материала предстательной железы, выделены следующие: гистологический тип РПЖ, сумма баллов по шкале Глисона (GS) и прогностическая группа ISUP от 1 до 5 (ISUP grade, Grade Group – GG), число РПЖ-позитивных столбиков к общему числу столбиков ткани, взятой на исследование, протяженность РПЖ в мм и доля (%) поражения каждого из столбиков опухолью, наличие признаков экстрапростатического распространения [7]. Гистологическое исследование биопсийного материала предстательной железы является стандартом диагностики РПЖ, однако информативность и точность взятия материала при выполнении биопсии напрямую зависит от используемых методов визуализации.

Существующие стандартные методы диагностики РПЖ достигли своего предела в точности установления РПЖ. Одним из перспективных методов, позволяющих приблизиться к решению данной проблемы для улучшения диагностики РПЖ является ТрУЗИ с эластографией, где на смену компрессионной методике пришла технология «сдвиговой волны», способная открыть новые возможности количественной оценки жесткости ткани [8], позволяющей определить локализацию подозрительного к РПЖ очага [3, 4]. Тем не менее и данный метод имеет временные исследовательские ограничения, которые выражаются в невысокой точности при визуализации глубоко локализованных очагов [3], неопределенности пороговых значений жесткости для дифференциальной диагностики РПЖ от неопухольевых процессов [3, 4, 8] и особенностях строения анатомических зон предстательной железы. В данных литературы описаны противоречивые результаты эффективности использования эластографии сдвиговой волны (ЭСВ) в диагностике РПЖ при целевом получении биопсийного материала. С одной стороны, отмечено наличие ложноотрицательных результатов у части пациентов с клинически значимым РПЖ (кзРПЖ) при выполнении только целевой биопсии под контролем ТрУЗИ с ЭСВ (ТрУЗИ-ЭСВ), с другой – увеличение частоты диагностики РПЖ во всех исследованиях при использовании ТрУЗИ-ЭСВ с объединением систематического и целевого этапов биопсии [11]. Новая модальность ультразвукового исследования – эластография сдвиговой волны, все еще находится в стадии разработки [10, 12] и не включена в ведущие рекомендации по диагностике и лечению РПЖ: National Comprehensive Cancer Network «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2019» и European Association of Urology «Guidelines on Prostate Cancer 2019». Таким образом, относительно низкая информативность стандартного ТрУЗИ, ограничения мпМРТ в выявлении РПЖ с суммой баллов Глисона ≤ 7 , неопределенность пороговых значений жесткости при ЭСВ определяют актуальность изучения эффективности ТрУЗИ-ЭСВ и мпМРТ в диагностике РПЖ и обосновывают проведение проспективного исследования с комплексным использованием данных методов визуализации для уточнения критериев отбора пациентов, которым показана биопсия [1, 11, 12].

Цель исследования – установить диагностическую значимость трансректальной ультразвуковой (ТрУЗИ) эластографии сдвиговой волны (ЭСВ) и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) в диагностике рака предстательной железы (РПЖ) путем сравнения данных лучевых методов визуализации и результатов гистологического исследования систематического и целевого этапов биопсии.

Методика

За период 2017-2019 гг. обследованы 81 пациент с подозрением на РПЖ; три пациента после мпМРТ и ТрУЗИ-ЭСВ отказались от биопсии предстательной железы, и в окончательный анализ вошли данные о 78 мужчинах. Критериями включения мужчин в исследование явились следующие показатели: увеличение уровня общего ПСА более 4,0 нг/мл (не более 30,0-50,0 нг/мл); подпороговый уровень общего ПСА 2,5-4,0 нг/мл в возрасте 45–55 лет; увеличение плотности общего ПСА более 0,15-0,20 нг/мл/см³; соотношение свободный/общий ПСА менее 15,0%; обнаружение узла при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ); мультифокальная простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (ПИН, HGPIN) в ≥ 3 столбиках, и/или атипичные железы непосредственно прилегающие к ПИН (PINATYP), и/или атипичная мелкоацинарная пролиферация (АМАП, atypical small acinar proliferation, ASAP) при негативном

гистологическом результате первичной биопсии и планировании повторной процедуры. У 64/78 (82,1%) пациентов в анамнезе имела место первичная биопсия предстательной железы с наличием патологии не злокачественного характера. Характеристика группы пациентов (n=78) в рамках включения в проспективное исследование представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика обследуемых групп пациентов в рамках проспективного исследования при подозрении на РПЖ по результатам комплексного обследования

Показатели (количественные данные – $\bar{x} \pm \sigma$ (95% ДИ) или Me [IQR]; номинативные данные – абсолютные числа и доли в %)	Результаты во всей исследуемой группе пациентов с выполненной биопсией	Систематическая биопсия с целевым этапом (при наличии подозрительных очагов на мпМРТ и/или ТрУЗИ-ЭСВ) и отдельной их маркировкой		Систематический и целевой этапы биопсии без раздельной их маркировки у пациентов с подозрительными очагами
		Пациенты с систематическим этапом биопсии	Пациенты с целевой биопсией и ее маркировкой	
Число пациентов в группе	78/78 (100,0%)	64/78 (82,1%)	58/78 (74,4%)	14/78 (17,9%)
Возраст (лет)	65,0 [60,0; 68,3]	65,0 [60,0; 68,0]	65,0 [60,0; 68,3]	66,0 [59,5; 72,0]
Общий ПСА, нг/мл	8,0 [5,6; 13,0]	7,7 [5,5; 12,8]	7,7 [5,6; 12,9]	9,3 [6,1; 16,4]
Соотношение своб./общ. ПСА, %	14,7±6,9 (11,9-17,5)	14,6±5,6 (11,9-17,3)	14,6±5,7 (11,8-17,5)	14,9±10,2 (5,4-24,3)
Плотность ПСА, нг/мл/см ³	0,15 [0,09; 0,25]	0,10 [0,10; 0,20]	0,10 [0,10; 0,20]	0,20 [0,10; 0,30]
Объем предстательной железы, см ³	53,5 [36,0; 87,9]	57,0 [37,5; 91,4]	57,0 [37,3; 91,1]	38,3 [30,8; 51,9]
Количество точек биопсии (n=78)	27,0 [16,0; 30,0]	28,0 [24,0; 30,0]	28,0 [26,0; 30,0]	14,0 [12,0; 17,0]

Группы исследования систематического и целевого этапов биопсии были сопоставимы по основным клинико-лабораторным показателям. МпМРТ таза выполнялась на аппарате с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Протокол сканирования соответствовал рекомендациям системы описания и обработки данных лучевых исследований предстательной железы (Prostate Imaging and Reporting and Data System, PI-RADS v2.1) и включал следующие последовательности: T2-ВИ в трех плоскостях, T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной плоскости, T1-ВИ в аксиальной плоскости, динамическую МРТ с контрастным усилением, диффузионно-взвешенное исследование (ДВИ) при значениях фактора диффузии b 0, 1 000 и 3 000 с/мм² с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД, $\times 10^{-3}$ мм²/с). Оценка очагов, выявленных при мпМРТ, проводилась по шкале PI-RADS v2.1. Определяемые описанные подозрительные очаги для целевой биопсии наносились на карт-схему сегментов предстательной железы [6].

После мпМРТ выполнялось ТрУЗИ-ЭСВ предстательной железы на аппарате экспертного класса Canon (Toshiba) Aplio 500 конвексным датчиком, имеющим диапазон частот 4,0-9,0 МГц. Основной плоскостью при ТрУЗИ являлось аксиальное положение датчика по отношению к органу. Пациенты находились в положении лежа на левом боку с согнутыми в коленях ногами. Методика ТрУЗИ-ЭСВ предстательной железы включала три основных этапа с использованием соответствующих режимов сканирования, оценивающих эхогенность, васкуляризацию и жесткость ткани исследуемого органа. ТрУЗИ-ЭСВ выполнялось для выявления подозрительных к РПЖ очагов при помощи картирования ткани органа с определением жесткости (кПа). Обновление изображения ЭСВ происходило в режиме реального времени с частотой кадров до 4–5 секунд. Настройка цветовой карты отображения жесткости ткани, основанной на данных скорости сдвиговой волны, предусматривала установление интервала от 0,0 до 90,0 кПа, т.е. при жесткости ткани <90,0 кПа отображение анализируемого участка осуществлялось синим цветом, а $\geq 90,0$ кПа – красным. При ТрУЗИ предстательной железы результаты ЭСВ соотносились с В-режимом и режимами визуализации сосудистого русла с указанием структурного соответствия контура очага на всех режимах сканирования. По данным ЭСВ наличие подозрительного признака определялось как слабое повышение жесткости выше уровня в периферической зоне $\geq 35,0$ кПа и/или коэффициента жесткости >2 ratio, в переходной зоне $>40,0$ кПа и/или >2 ratio; наличие выраженного подозрительного признака – повышение жесткости выше порогового уровня в периферической зоне $>85,0$ кПа, в переходной зоне $>105,0$ кПа, $>4,0$ ratio. Подозрительным в отношении РПЖ по данным ТрУЗИ-ЭСВ являлся очаг со следующими признаками: гипозоногенный, жесткий, гипертангулярный. В результате комплексной оценки всех режимов ТрУЗИ определялась заключительная категория оценки (1-2 – очень низкая и низкая, 3 – промежуточная, 4-5 – высокая и очень высокая) вероятности РПЖ (1-2 – очень маловероятно и маловероятно, 3 – сомнительно; 4-5 – вероятно и высоко вероятно) по аналогии с PI-RADS-мпМРТ.

Биопсия предстательной железы основывалась на выявленных при мпМРТ/ТрУЗИ-ЭСВ патологических изменениях. Процедура осуществлялась в амбулаторных условиях и состояла из сатурационного систематического и целевого этапов. Биопсия проводилась с применением местной анестезии при помощи системы, состоящей из автоматического устройства и одноразовых игл диаметром 18G под контролем ТрУЗИ. В случае наличия более одного подозрительного к РПЖ очага на мпМРТ и/или ТрУЗИ-ЭСВ целевая биопсия выполнялась из всех очагов, но не более чем из четырех суммарно. Гистологическое исследование биопсийного материала выполнялось в патологоанатомическом отделении РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александра морфологом со стажем работы более 10 лет, специализирующимся на онкоурологической патологии. Диагностика РПЖ и определение гистологического типа опухоли осуществлялось согласно классификации опухолей предстательной железы ВОЗ (WHO classification of the Urinary System and Male Genital Organs, 2016). Степень дифференцировки РПЖ и выделение прогностических групп проводилось согласно модифицированной шкале Глисона с учетом рекомендаций International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Во всех случаях с АМАП (ASAP) выполнялось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с проведением в 10,0% случаев консилиума патоморфологов.

Клинически значимый РПЖ (кзРПЖ) соответствует следующим критериям: сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7 (ISUP grade ≥ 2 ; Grade Group, GG), и/или объем опухолевой ткани $> 0,5 \text{ см}^3$, и/или наличие экстрапростатического распространения опухоли [9, 10]. В связи с тем, что по данным биопсии не всегда возможно точно определить наличие экстрапростатического распространения при $\geq \text{сТ3а}$ и истинный объем опухолевой ткани в предстательной железе, то в данном исследовании кзРПЖ считался РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона $\geq 3+4$ (GG ≥ 2) [10]. Международным обществом урологических патологов (ISUP) в 2014 году предложено выделение 5 прогностических групп (ISUP grade) аденокарциномы предстательной железы на основе суммы баллов по шкале Глисона. В табл. 2 представлено соответствие вариантов дифференцировки аденокарциномы предстательной железы между разными системами классификации степени злокачественности [10].

Таблица 2. Группы дифференцировки по степени злокачественности РПЖ в соответствии с рекомендациями Международного общества урологических патологов (ISUP)

Группы дифференцировки ISUP Grade, Grade Group (GG)	Шкала Глисона (сумма баллов), grade
ISUP Grade Group 1 (GG 1)	≤ 6 (3+3), low-grade
ISUP Grade Group 2 (GG 2)	7 (3+4), intermediate-grade
ISUP Grade Group 3 (GG 3)	7 (4+3), intermediate-grade
ISUP Grade Group 4 (GG 4)	8 (4+4; 3+5; 5+3), high-grade
ISUP Grade Group 5 (GG 5)	9 или 10 (4+5; 5+4; 5+5), high-grade

При статистическом анализе данных сравнение групп осуществлялось в зависимости от наличия выполняемого этапа биопсии (систематический и/или целевой). Количественные показатели проверялись на соответствие нормальному распределению. Для описания характеристики групп применялись показатели переменных с представлением их в виде среднего значения (\bar{x}), включающего границы 95,0% доверительного интервала (95% ДИ) со стандартным отклонением (SD, $\pm\sigma$) при соответствии нормальному распределению и медианы (median, Me) с межквартильным размахом (МКР, interquartile range, IQR, Q_1 , Q_3) при их отличии. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных числовых значений и доли от общего количества случаев в процентах. Для сравнения частот наличия признака в группах использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для расчета пороговых значений использовался ROC анализ с вычислением площади под кривой (ППК, AUC). При разработке метода с учетом множества факторов, прогнозирующих вероятность наличия заболевания по значениям множества признаков, использовалась бинарная логистическая регрессия. Показатели диагностической значимости выражались в расчете чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата (ПЦПР), прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР) и точности. В качестве стандарта использовалась сатурационная систематическая биопсия предстательной железы. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы SPSS 16.0 версии для Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

При гистологическом исследовании биопсийного материала РПЖ был верифицирован у 41/78 (52,6%) пациентов и во всех случаях был представлен аденокарциномой. Характеристика результатов гистологического исследования биопсийного материала предстательной железы после комплексного обследования в сравниваемых группах с наличием систематического и/или целевого этапов биопсии представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика групп пациентов в соответствии с результатом гистологического исследования биопсийного материала предстательной железы после комплексного обследования

Характеристика групп (количественные данные Me [IQR]; номинативные данные – абсолютные числа и доли в %)	Результаты во всей исследуемой группе пациентов после выполненной биопсии при подозрении на РПЖ	Систематическая биопсия с целевым этапом (при наличии подозрительных очагов на мпМРТ и/или ТрУЗИ-ЭСВ) и отдельной их маркировкой	Из них этапы биопсии		Систематический и целевой этапы биопсии без отдельной их маркировки у пациентов с подозрительными очагами на мпМРТ и/или ТрУЗИ-ЭСВ
			Пациенты без подозрительных очагов на карт-схеме предстательной железы с наличием только систематического этапа биопсии	Пациенты с подозрительными очагами и которым выполнены систематический и целевой этапы биопсии с отдельной их маркировкой	
Число пациентов	78/78 (100,0%)	64/78 (82,1%)	6/78 (7,7%)	58/78 (74,4%)	14/78 (17,9%)
Возраст, лет	65,0 [60,0; 68,3]	65,0 [60,0; 68,0]	64,5 [55,8; 67,5]	65,0 [60,0; 68,2]	66,0 [59,5; 72,0]
Выявление РПЖ	41/78 (52,6%)	34/64 (53,1%)	1/6 (16,7%)	33/58 (56,9%)	7/14 (50,0%)
GG 1	25/78 (32,1%)	22/64 (34,4%)	1/6 (16,7%)	21/58 (36,2%)	3/14 (21,4%)
GG ≥2	16/78 (20,5%)	12/64 (18,8%)	0/6 (0,0%)	12/58 (20,7%)	4/14 (28,6%)

Сравнительные морфологические данные выявленного РПЖ и результатов лучевых методов диагностики в зависимости от наличия целевого и систематического этапов биопсий у пациентов с разделением на соответствующие группы представлены в табл. 4.

Исходя из выше представленных данных, целевой этап биопсии состоял из меньшего числа получаемых столбиков ткани в сравнении с систематическим этапом, но имел сопоставимые с систематическим параметры удельного веса случаев выявления РПЖ ($p > 0,05$), в т.ч. GG ≥1 и кзРПЖ GG ≥2, однако обладал более высокой эффективностью выявления РПЖ за счет удельного веса РПЖ-положительных столбиков (45,0% и 12,5% соответственно; $p < 0,001$) и доли опухолевой ткани в биопсийном материале (20,0% и 4,5% соответственно; $p < 0,001$), имеющих важное значение для стратификации пациентов по группам риска. В целевом этапе биопсии по сравнению с систематическим этапом отмечалось меньшее абсолютное число РПЖ-положительных столбиков (2 и 3 соответственно; $p = 0,042$; пограничный уровень статистической значимости) и сопоставимая с таковыми суммарная длина РПЖ (10,0 мм и 9,7 мм соответственно; $p = 0,704$) и доля опухолевой ткани в РПЖ-положительных столбиках (40,0% и 27,2% соответственно; $p = 0,191$). Также отмечена тенденция к более высокому показателю удельного веса случаев выявления РПЖ GG 1 в материале систематического этапа (35,9% в сравнении с 25,9%; $p = 0,247$) и кзРПЖ GG ≥2 в материале целевого этапа (19,0% и 12,5% соответственно; $p = 0,454$) с соответственно большей долей опухолевой ткани в РПЖ-положительных столбиках, а отсутствие статистически значимых различий между группами целевого и систематического этапов биопсий по частоте выявления РПЖ может быть обусловлено как биологией опухолевого роста, разрешающей способностью методов визуализации, так и относительно малым числом наблюдений.

В результате проведения мпМРТ на карт-схеме предстательной железы было описано 113 подозрительных к РПЖ очагов, количество которых варьировало от 1 до 4, у 62/78 (79,5%) пациентов (табл. 5).

Согласно данным в табл. 5, наибольшее количество случаев РПЖ было диагностировано в группе пациентов с категорией оценки PI-RADS 4-5. И данное значение было принято за пороговое при вычислении основных статистических показателей диагностической эффективности метода. При этом, частота выявления РПЖ, в т.ч. кзРПЖ, статистически значимо увеличивалась при наличии более высокой категории оценки по данным мпМРТ (табл. 5, $p < 0,05$) и не имела значимых различий в пределах групп PI-RADS в материале систематического и целевого этапов биопсий (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика диагностированного РПЖ в группах пациентов после биопсии при сравнении систематического и целевого этапов биопсий

Показатели (количественные данные – Ме [IQR]; номинальные – абсолютные числа и доли)	Систематическая с/без целевым этапом биопсия и отдельной их маркировкой	Систематический и целевой этапы раздельно		p
		Систематическая биопсия. В группе пациентов, имеющих систематический этап	Целевая биопсия. В группе пациентов, имеющих целевой этап	
Число пациентов в группе	64/78 (82,1%)	64/64 (100,0%)	58/64 (74,4%)	–
Выявление РПЖ	34/64 (53,1%)	31/64 (48,4%)	26/58 (44,8%)	p=0,719
GG 1	22/64 (34,4%)	23/64 (35,9%)	15/58 (25,9%)	p=0,247
GG ≥2	12/64 (18,8%)	8/64 (12,5%)	11/58 (19,0%)	p=0,454
Число столбиков	28,0 [24,0; 30,0]	24,0 [24,0; 24,0]	5,0 [3,0; 7,0]	p<0,001
Число РПЖ-позитивных столбиков	5,0 [2,0; 8,0]	3,0 [2,0; 6,0]	2,0 [1,0; 3,0]	p=0,042
Доля (%) РПЖ-позитивных столбиков	18,1 [6,7; 30,3]	12,5 [8,3; 25,0]	45,0 [24,3; 76,3]	p<0,001
Длина биопсии (мм)	300,0 [219,0; 350,0]	240,0 [191,0; 297,5]	53,0 [39,5; 90,0]	p<0,001
Длина опухоли (мм)	18,0 [2,0; 39,0]	9,7 [2,0; 24,3]	10,0 [1,0; 25,3]	p=0,704
Доля (%) опухолевой ткани РПЖ	6,4 [1,5; 13,0]	4,5 [1,5; 9,8]	20,0 [2,5; 34,3]	p=0,004
Длина позитивных столбиков (мм)	48,0 [20,0; 107,5]	35,0 [18,0; 64,0]	20,0 [10,8; 45,0]	p=0,041
Доля (%) РПЖ-ткани в позит. столбиках	35,7 [11,2; 49,8]	27,2 [16,2; 45,2]	40,0 [10,0; 67,5]	p=0,191
Выявление РПЖ (мпМРТ), n	34/64 (53,1%)	31/64 (48,4%)	22/58 (37,9%)	p=0,243
PI-RADS 1-2 (очень низкая или низкая)	5/16 (31,3%)	4/16 (25,0%)	0/16 (0,0%)	p=0,101
PI-RADS 3 (промежуточная)	10/23 (43,5%)	9/23 (39,1%)	7/23 (30,4%)	p=0,758
PI-RADS 4-5 (высокая или очень высокая)	19/25 (76,0%)	18/25 (72,0%)	15/25 (60,0%)	p=0,551
Выявление РПЖ (ТРУЗИ-ЭСВ), n	34/64 (53,1%)	31/64 (48,4%)	22/58 (37,9%)	p=0,243
Оценка 1-2 (очень низкая или низкая)	4/10 (40,0%)	4/10 (40,0%)	0/10 (0,0%)	p=0,087
Оценка 3 (промежуточная)	7/27 (25,9%)	5/27 (18,5%)	4/27 (14,8%)	p=0,734
Оценка 4-5 (высокая или очень высокая)	23/27 (85,2%)	22/27 (81,5%)	18/27 (66,7%)	p=0,352

Таблица 5. Выявление РПЖ по данным биопсии с учетом заключительных категорий оценки PI-RADS-мпМРТ в группе пациентов, имеющих систематическую биопсию с целевым этапом (из доминантных и дополнительных подозрительных к РПЖ очагов)

Заключительные категории PI- RADS	Группа пациентов	Удельный вес случаев РПЖ в целевой биопсии	Удельный вес случаев кзРПЖ в целевой биопсии	Удельный вес случаев РПЖ в систематическ ой биопсии	Удельный вес случаев кзРПЖ в систематичес кой биопсии	Удельный вес случаев РПЖ в целом	Удельный вес случаев кзРПЖ (GG ≥2) в целом
PI-RADS 1-2	16/64 (25,0%)	2/16 (12,5%)	0/2 (0,0%)	4/16 (25,0%)	0/4 (0,0%)	5/16 (31,3%)	0/5 (0,0%)
PI-RADS 3	23/64 (35,9%)	8/23 (34,8%)	1/23 (4,3%)	9/23 (39,1%)	1/23 (4,3%)	10/23 (43,5%)	1/23 (4,3%)
PI-RADS 4-5	25/64 (39,1%)	16/25 (64,0%)	10/25 (40,0%)	18/25 (72,0%)	7/25 (28,0%)	19/25 (76,0%)	11/25 (44,0%)
p	–	p=0,004	p<0,001	p=0,008	p=0,011	p=0,011	p<0,001
Общий итог	64	26/58 (44,8%)	11/58 (19,0%)	31/64 (48,4%)	8/64 (12,5%)	34/64 (53,1%)	12/64 (18,8%)

Примечание: статистически значимые различия в выявлении РПЖ (p < 0,05; критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или критерий Фишера) были определены при сравнении групп пациентов с PI-RADS 1-2, PI-RADS 3 и PI-RADS 4-5

Для анализа диагностической значимости мпМРТ таза в диагностике РПЖ сформирована группа из 67 пациентов, которая включала 62 и 5 пациентов с подозрительными к РПЖ очагами при проведении мпМРТ и ТРУЗИ-ЭСВ соответственно. Из 78 пациентов 11 были исключены из общей анализируемой группы исследования, имеющих подозрительные к РПЖ очаги на мпМРТ, поскольку им не была выполнена отдельная маркировка целевого получения материала при направлении биопсии на гистологическое исследование. Диагностическая значимость мпМРТ при выявлении РПЖ различной степени дифференцировки в зависимости от оптимальных пороговых значений категорий оценки PI-RADS вероятности злокачественной опухоли по результатам систематического и целевого этапов биопсий представлена в табл. 6. Для анализа выбирался доминантный очаг с наиболее характерными МР-признаками в отношении кзРПЖ, где существенным параметром служил измеряемый коэффициент диффузии.

Таблица 6. Диагностическая значимость мпМРТ при выявлении РПЖ различной степени дифференцировки в зависимости от оптимальных пороговых значений категорий оценки PI-RADS

мпМРТ PI-RADS	Выявление РПЖ у пациентов	Пороговое значение	Чувств.	Спец.	ПЦПР	ПЦОР	Точн.	AUC; p
мпМРТ в диагностике РПЖ (PI-RADS ≥ 3 , GG ≥ 1)	35/67 (52,2%)	PI-RADS ≥ 3 , GG ≥ 1	85,2%	27,5%	44,2%	73,3%	50,7%	0,690; p=0,011
мпМРТ в диагностике кзРПЖ (PI-RADS ≥ 3 , GG ≥ 2)	13/35 (37,1%)	PI-RADS ≥ 3 , GG ≥ 2	100,0%	26,8%	21,2%	100,0%	38,8%	0,830; p=0,001
мпМРТ в диагностике РПЖ (PI-RADS ≥ 4 , GG ≥ 1)	35/72 (48,6%)	PI-RADS ≥ 4 , GG ≥ 1	51,6%	65,9%	53,3%	64,3%	59,7%	0,600; p=0,149
мпМРТ в диагностике кзРПЖ (PI-RADS ≥ 4 , GG ≥ 2)	13/35 (37,1%)	PI-RADS ≥ 4 , GG ≥ 2	90,9%	67,2%	33,3%	97,6%	70,8%	0,800; p=0,002

Согласно представленным данным, чувствительность мпМРТ-диагностики РПЖ оказывалась большей в группах PI-RADS 3 и 4-5 при выявлении РПЖ с GG ≥ 2 , а специфичность и точность метода увеличивалась при использовании пороговых значений оценки вероятности РПЖ PI-RADS ≥ 4 .

Результат проведения ТрУЗИ-ЭСВ и комплексной оценки всех режимов для определения вероятности наличия РПЖ описывался заключительной категорией оценки. По данным ТрУЗИ-ЭСВ были выявлены 102 подозрительных очага у 65/78 (83,3%) пациентов. При этом ТрУЗИ-ЭСВ позволило дополнительно выявить РПЖ у 2/16 (12,5%) пациентов, у которых подозрительные к РПЖ очаги на мпМРТ не визуализировались. Использование категорий оценок вероятности РПЖ с комплексным анализом данных ЭСВ, В-режима и режима визуализации сосудистого русла оказалось приемлемым подходом для планирования биопсии предстательной железы или принятия решения о необходимости ее выполнении. В результате проведения ТрУЗИ-ЭСВ предстательной железы перед выполнением биопсии подозрение на РПЖ (Оценка ≥ 3) было выявлено у 54/64 (84,4%) пациентов по сравнению с 48/64 (75,0%) при проведении мпМРТ (PI-RADS ≥ 3). При этом выявление кзРПЖ с GG ≥ 2 при оценке 4-5 составило 44,4% (табл. 7).

Таблица 7. Выявление РПЖ по данным биопсии с учетом заключительных категорий оценок на ТрУЗИ-ЭСВ в группе пациентов, имеющих систематическую биопсию с целевым этапом (из доминантных и дополнительных подозрительных к РПЖ очагов)

Заключительные категории оценки по данным ТрУЗИ-ЭСВ	Количество пациентов (n=64)	Выявление РПЖ в целевой биопсии	Выявление кзРПЖ (GG ≥ 2) в целевой биопсии	Выявление РПЖ в систематической биопсии	Выявление кзРПЖ (GG ≥ 2) в систематической биопсии	Общее выявление РПЖ	Общее выявление кзРПЖ (GG ≥ 2)
Оценка 1-2	10/64 (15,6%)	1/10 (10,0%)	0/1 (0,0%)	4/10 (40,0%)	0/4 (0,0%)	4/10 (40,0%)	0/4 (0,0%)
Оценка 3	27/64 (42,2%)	6/27 (22,2%)	0/27 (0,0%)	5/27 (18,5%)	0/27 (0,0%)	7/27 (25,9%)	0/27 (0,0%)
Оценка 4-5	27/64 (42,2%)	19/27 (70,4%)	11/27 (40,7%)	22/27 (81,5%)	8/27 (29,6%)	23/27 (85,2%)	12/27 (44,4%)
p	–	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,002	p<0,001	p<0,001
Общий итог	64	26/64 (40,6%)	11/64 (17,2%)	31/64 (48,4%)	8/64 (12,5%)	34/64 (53,1%)	12/64 (18,8%)

Примечание: статистически значимые различия в выявлении РПЖ (p < 0,05; критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или критерий Фишера) были определены при сравнении групп пациентов с оценкой 1-2, оценкой 3 и оценкой 4-5

Из 12 случаев выявления кзРПЖ в общей группе пациентов, имеющих высокую вероятность РПЖ, мпМРТ (PI-RADS 4-5) и ТрУЗИ-ЭСВ (с категориями оценки 4-5) позволили выявить кзРПЖ в 10 (83,8%) и 11 (91,7%) случаях соответственно. Взятие материала из более жестких областей предстательной железы повышало удельный вес случаев выявления РПЖ. ЭСВ показывает лучшие диагностические характеристики по сравнению с мпМРТ за счет количественной оценки жесткости ткани на основе технологии сжатия, не зависящей от оператора, однако информацию о жесткости ткани следует интерпретировать комплексно во всех режимах ТрУЗИ с определением заключительной категории оценки вероятности РПЖ.

Результаты расчета диагностической эффективности ТрУЗИ-ЭСВ в диагностике РПЖ и верификации различной степени дифференцировки аденокарциномы предстательной железы по шкале Глисона в соответствии с ISUP grade с учетом оптимальных пороговых значений категорий оценок вероятности злокачественной опухоли отражены в табл. 8.

Таблица 8. Диагностическая значимость ТрУЗИ-ЭСВ при верификации РПЖ различной степени дифференцировки с учетом оптимальных пороговых значений категорий оценки

ТрУЗИ-ЭСВ	Выявление РПЖ у пациентов	Пороговое значение	Чувств.	Спец.	ПЦПР	ПЦОР	Точн.	AUC; p
ТрУЗИ-ЭСВ в диагностике РПЖ (Оценка ≥ 3 , GG ≥ 1)	34/71 (47,9%)	Оценка ≥ 3 , GG ≥ 1	82,1%	16,3%	39,0%	58,3%	42,3%	0,647; p=0,037
ТрУЗИ-ЭСВ в диагностике кзРПЖ (Оценка ≥ 3 , GG ≥ 2)	13/38 (34,2%)	Оценка ≥ 3 , GG ≥ 2	100,0%	19,0%	19,0%	100,0%	32,0%	0,813; p=0,001
ТрУЗИ-ЭСВ в диагностике РПЖ (Оценка ≥ 4 , GG ≥ 1)	37/74 (50,0%)	Оценка ≥ 4 , GG ≥ 1	58,1%	74,4%	62,1%	71,1%	67,6%	0,628; p=0,061
ТрУЗИ-ЭСВ в диагностике кзРПЖ (Оценка ≥ 4 , GG ≥ 2)	13/38 (34,2%)	Оценка ≥ 4 , GG ≥ 2	91,7%	69,8%	36,7%	97,8%	73,3%	0,813; p=0,001

Таким образом, чувствительность ТрУЗИ-ЭСВ в диагностике РПЖ повышалась при выявлении кзРПЖ с GG ≥ 2 , а специфичность и точность метода увеличивалась при использовании пороговых значений оценки вероятности РПЖ ≥ 4 .

Анализ совместного использования данных ТрУЗИ-ЭСВ и мпМРТ с выполнением целевого этапа биопсии при наличии любых подозрительных к РПЖ очагов представлен в табл. 9 с рассчитанными пороговыми значениями категорий оценок вероятности РПЖ.

Таблица 9. Диагностическая значимость комплексного применения мпМРТ таза и ТрУЗИ с ЭСВ при выявлении РПЖ различной степени дифференцировки в зависимости от оптимальных пороговых значений категорий оценки вероятности злокачественной опухоли

Совмещение мпМРТ и ТрУЗИ с ЭСВ	Выявление РПЖ у пациентов	Пороговое значение	Чув.	Спец.	ПЦПР	ПЦОР	Точн.	AUC; p
мпМРТ и ТрУЗИ с ЭСВ (Оценка ≥ 3 , GG ≥ 1)	35/72 (48,6%)	Оценка ≥ 3 мпМРТ или ТрУЗИ с ЭСВ, GG ≥ 1	96,4%	9,1%	40,3%	80,0%	43,1%	0,730; p=0,001
мпМРТ и ТрУЗИ с ЭСВ (Оценка ≥ 3 , GG ≥ 2)	13/38 (34,2%)	Оценка ≥ 3 мпМРТ или ТрУЗИ с ЭСВ, GG ≥ 2	100,0%	7,9%	17,1%	100,0%	22,7%	0,851; p<0,001
мпМРТ и ТрУЗИ с ЭСВ (Оценка ≥ 4 , GG ≥ 1)	35/72 (48,6%)	Оценка ≥ 4 мпМРТ или ТрУЗИ с ЭСВ, GG ≥ 1	67,7%	61,0%	56,8%	71,4%	63,9%	0,669; p=0,014
мпМРТ и ТрУЗИ с ЭСВ (Оценка ≥ 4 , GG ≥ 2)	13/38 (34,2%)	Оценка ≥ 4 мпМРТ или ТрУЗИ с ЭСВ, GG ≥ 2	100,0%	54,0%	29,3%	100,0%	61,3%	0,851; p<0,001

Диагностическая значимость (чувствительность/специфичность (точность)) в выявлении РПЖ, в т.ч. и кзРПЖ, по данным мпМРТ (PI-RADS ≥ 4 , табл. 6) составила 51,6/65,9% (59,7%) и 90,9/67,2% (70,8%) соответственно. При добавлении эластографических данных при ТрУЗИ (Оценка ≥ 4 , табл. 8) число ложноположительных и ложноотрицательных результатов уменьшилось, и диагностическая значимость ТрУЗИ-ЭСВ составила 58,1/74,4% (67,6%) и 91,7%/69,8% (73,3%) соответственно. Комплексное применение мпМРТ и ТрУЗИ-ЭСВ увеличило качество диагностической модели на основании данных ППК (AUC) с 0,600 и 0,628 соответственно до 0,669 (p=0,014) для РПЖ в целом; и с 0,800 и 0,813 соответственно до 0,851 (p<0,001) для кзРПЖ GG ≥ 2 . Применение пороговых значений категорий оценок вероятности злокачественной опухоли предстательной железы (Оценка ≥ 4) при использовании методов лучевой визуализации в диагностике РПЖ, в т.ч. кзРПЖ (GG ≥ 2), улучшило параметры диагностической точности с 43,1% до 63,9% (p=0,014) и с 22,7% до 61,3% (p<0,001), соответственно.

Результаты проведенного исследования, как и оригинальный дизайн и разработанные методики применения методов визуализации в диагностике РПЖ, могут быть использованы в виде одного из вариантов ведения пациентов в клинической практике врача-онколога, врача-уролога или врача лучевой диагностики. Общие выводы согласуются с данными ведущих руководств по диагностике РПЖ. А особенностью данной работы в сравнении с недавними публикациями крупных исследований [8-10, 12, 13] является то, что проспективный набор пациентов в исследование осуществлялся на клиническом приеме онкоуролога сплошным включением всех мужчин, соответствующих критериям включения, с проведением комплексной лучевой диагностики, целевой биопсии из подозрительных к РПЖ очагов в дополнение к сатурационному систематическому этапу биопсии предстательной железы. Следует учитывать, что выявленный РПЖ GG 1 в целевом этапе биопсии по данным мпМРТ/ТрУЗИ-ЭСВ потенциально является клинически значимыми, т.к. до $\approx 50,0\%$ пациентов имеют объем доминантных опухолевых очагов более 0,5 см³, что соответствует одному из трех основных критериев кзРПЖ. Использование в клинической практике комплексного обследования пациентов с подозрением на РПЖ позволит

повысить эффективность выявления кзРПЖ, а также усовершенствовать тактику ведения данной группы пациентов.

Заключение

Использование методов визуализации, таких как мпМРТ и ТрУЗИ-ЭСВ, при планировании и проведении целевого этапа биопсии позволяет при меньшем числе получаемых столбиков ткани иметь сопоставимые с систематическим этапом показатели удельного веса случаев выявления РПЖ (44,8% и 48,4% соответственно), суммарной длины РПЖ (10,0 мм и 9,7 мм соответственно) и доли опухолевой ткани в РПЖ-положительных столбиках (40,0% и 27,2% соответственно), а также обладать более высокой эффективностью выявления РПЖ за счет удельного веса РПЖ-положительных столбиков (45,0% и 12,5% соответственно) и доли опухолевой ткани в биопсийном материале (20,0% и 4,5% соответственно), имеющих важное значение для стратификации пациентов по группам риска. Выявление РПЖ значительно улучшается при более высокой категории оценки по данным мпМРТ/ТрУЗИ-ЭСВ и не имеет значимых различий в материале систематического и целевого этапов биопсий в пределах соответствующих групп. Чувствительность методов мпМРТ/ТрУЗИ-ЭСВ в диагностике РПЖ повышается при наличии кзРПЖ с $GG \geq 2$, а специфичность и точность увеличивается при использовании пороговых (≥ 4) значений категорий оценок. ТрУЗИ-ЭСВ после мпМРТ позволяет выявлять дополнительные подозрительные к РПЖ очаги, повысить показатель ППК (AUC) при комплексном их применении и рекомендовать обследование пациентов с использованием обоих методов для планирования и выполнения целевого этапа биопсии в дополнение к систематическому с целью повышения эффективности выявления РПЖ.

Литература (references)

1. Митьков В.В., Васильева А.К., Митькова М.Д. Диагностическая информативность ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в диагностике рака предстательной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – №5. – С. 30-43. [Mit'kov V.V., Vasil'eva A.K., Mit'kova M.D. *Diagnosticheskaja informativnost' ul'trazvukovoj j elastografii sdvigovoj volnoj v diagnostike raka predstatel'noj zhelezy // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika*. Ultrasound and functional diagnostics. – 2013. – N 5. – P. 30-43. (in Russian)]
2. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008–2017) / Под ред. О.Г. Суконко. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2018. – 286 с. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. *Statistika onkologicheskikh zabolevanij v Respublike Belarus' (2008–2017) / Pod red. O.G. Sukonko*. Statistics of oncological diseases in the Republic of Belarus (2008–2017). – Minsk: RNPC OMR im. N.N. Aleksandrova, 2018. – 286 p. (in Russian)]
3. Barr R.G., Cosgrove D., Brock M. et al. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 5. Prostate // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2017. – V.43, N1. – P. 27-48.
4. Boehm K., Salomon G., Beyer B. et al. Shear wave elastography for localization of prostate cancer lesions and assessment of elasticity thresholds: implications for targeted biopsies and active surveillance protocols // Journal of Urology. – 2015. – V.193, N3. – P. 794-800.
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA: a Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – V.68, N6. – P. 394-424.
6. Chatfield M. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System 2019 Version 2.1. 24.12.2019. URL: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/PI-RADS>.
7. Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System // American Journal of Surgery Pathology. – V.40, S2. – P. 244-252.
8. Harvey H., deSouza N.M. The role of imaging in the diagnosis of primary prostate cancer // Journal of Clinical Urology. – 2016. – V.9, N2, suppl. – P. 11-17.
9. Mohler J.L., James L. Mohler M.D. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer Version 4.2019. 24.12.2019. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

10. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Prostate Cancer. Guidelines Panel. 29.07.2019. URL: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.
11. Shiina T., Nightingale K.R., Palmeri M.L. et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2015. – V.41, N5. – P. 1126-1147.
12. Woo S., Suh C.H., Kim S.Y. et al. Shear-Wave Elastography for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis // *American Journal of Roentgenology*. – 2017. – V.209, N4. – P. 806-814.
13. Zhang M., Tang J., Luo Y. Diagnostic Performance of Multiparametric Transrectal Ultrasound in Localized Prostate Cancer: A Comparative Study With Magnetic Resonance Imaging // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2019. – V.38, N7. – P. 1823-1830.

Информация об авторах

Шиманец Сергей Валерьевич – аспирант, научный сотрудник диагностической лаборатории с группой лучевой диагностики государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова), Беларусь. E-mail: serg.shimanets@gmail.com

Карман Андрей Вениаминович – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник диагностической лаборатории с группой лучевой диагностики РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Беларусь. E-mail: carman@tut.by

Захарова Виктория Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ), Беларусь. E-mail: zakharava.vikt@gmail.com

Рыбалко Яна Сергеевна – студентка лечебного факультета учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ), Беларусь. E-mail: rybalko.iana@mail.ru

Набебина Татьяна Ивановна – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Беларусь. E-mail: nabebina.t@yandex.by

Летковская Татьяна Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ), Беларусь. E-mail: taletkovskaya@mail.ru

Красный Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заместитель директора по научной работе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Беларусь. E-mail: sergeykrasny@tut.by

УДК616.314-089.13

14.01.14 Стоматология

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF HYPERESTHESIA OF HARD DENTAL TISSUES IN DENTAL PRACTICE**© Shashmurina V.R., Kupreeva I.V., Devlikanova L.I., Mishutina O.L., Volchenkova G.V., Shashmurina A.B.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract***Objective.** To study the clinical effectiveness of treatment of hyperesthesia of hard tissues of teeth.**Methods.** The treatment of hyperesthesia of hard tissues of teeth 118 was carried out in 63 patients aged 18 to 60 years. After the examination according to the standard method, the patients were divided into 3 groups depending on the treatment algorithm used. Non-invasive treatment of hyperesthesia of hard tissues of teeth was carried out in patients of group 1 using the means for professional use (application of the suspension «Desensetin») and home use (toothpaste, mouthwash and toothbrush «Lacalut sensitive»). Patients of group 2 were prescribed only toothpaste with mouthwash with a toothbrush «Lacalut sensitive». Patients of group 3 was carried out by application only suspension «Desensetin» on problem areas of the teeth.**Results.** The results of treatment demonstrated high effectiveness especially in complex application of suspension «Desensetin» and toothpaste with the mouthwash and toothbrush «Lacalut sensitive» treatment and preventive measures in hyperesthesia of hard dental tissues.**Conclusion.** In the course of the study it was established that the suspension of the «Desensetin» and toothpaste with mouthwash and a toothbrush «Lacalut sensitive» can be effectively applied for the treatment and prevention of hyperesthesia of hard tissues of teeth have a marked antisensitivity action. The use of the suspension «Desensetin» and toothpaste with mouthwash «Lacalut sensitive» in combination with a toothbrush «Lacalut sensitive» leads to the elimination of increased sensitivity of teeth to various types of stimuli (thermal, chemical, tactile), which is confirmed by a significant ($p < 0.01$) decrease in 100% of objective indices of prevalence and intensity of dental hyperesthesia.*Keywords:* hyperesthesia of hard tissues of teeth, desensitin, «Lacalut sensitive», comprehensive therapy**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРЕСТЕЗИИ ТВЁРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ****Шашмурина В.Р., Купреева И.В., Девликанова Л.И., Мишутина О.Л., Волченкова Г.В., Шашмурина А.Б.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме***Цель.** Изучение клинической эффективности лечения гиперестезии твёрдых тканей зубов.**Методика.** Было проведено лечение гиперестезии твёрдых тканей 118 зубов у 63-х пациентов в возрасте 18-60 лет. После обследования по стандартной методике пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от используемого алгоритма лечения. Пациентам 1 группы было проведено неинвазивное лечение гиперестезии твёрдых тканей зубов с использованием средства для профессионального применения (апликация суспензии «Десенсетин») и домашнего применения (зубная паста, ополаскиватель рта и зубная щётка «Lacalut sensitive»). Пациентам 2 группы назначались только зубная паста, ополаскиватель вместе с зубной щёткой «Lacalut sensitive». Пациентам 3 группы осуществляли аппликации только суспензии «Десенсетин» на проблемные участки зубов.**Результаты.** Результаты лечения наглядно показали высокую эффективность особенно комплексного применения суспензии «Десенсетин» и зубной пасты с ополаскивателем для рта и зубной щётки «Lacalut sensitive» в лечебно-профилактических мероприятиях при гиперестезии твёрдых тканей зубов.**Заключение.** В ходе проведённого исследования установлено, что суспензия «Десенсетин» и зубная паста, ополаскиватель и зубная щётка «Lacalut sensitive» могут эффективно применяться в

комплексе для лечения и профилактики гиперестезии твёрдых тканей зубов, оказывают выраженное антисенситивное действие, что подтверждено достоверным ($p < 0,01$) снижением в 100% случаев индексов распространённости и интенсивности гиперестезии зубов.

Ключевые слова: гиперестезия твёрдых тканей зубов, десенсетин, «Lacalut sensitive», комплексная терапия

Introduction

Hyperesthesia of hard tooth tissues is one of the common reasons for patients visiting a dentist [5], occupies a special place in the structure of dental morbidity and, according to WHO, 57% of the planet's population as a whole and more than 62% of the population of the Russian Federation has such complains. There is a tendency to rejuvenate this pathology, and the problem of tooth hypersensitivity acquires medical and social significance [6].

The high prevalence of hyperesthesia of hard tooth tissues, on the one hand, is caused by gum recession, periodontal diseases, non-carious diseases (abrasion, erosion, hypoplasia, a wedge-shaped defect) and a congenital absence of a cement-enamel compound [7]. On the other hand, the occurrence of this pathology is possible due to the lack of clear indications for the use of therapeutic and prophylactic agents that are adequate to specific clinical situations. Common iatrogenic causes are a violation of technology of filling teeth with composite materials, complications after teeth whitening (home, professional, combined), professional oral hygiene (up to 75%) and periodontal treatment [1].

Hyperesthesia hard tooth tissues can be caused by systemic (general) diseases (psychoneurosis, endocrinopathies, gastrointestinal diseases, menopause, metabolic disorders), which are based on impaired mineral metabolism, as well as local factors (the use of hard toothbrushes and abrasive pastes, the use of a large number of acidic products, vital teeth whitening).

In young people, hyperesthesia is observed in 78.8%. After teeth whitening sensitivity occurs in 14-78% of cases. The incidence of hyperesthesia of hard tooth tissues in inflammatory diseases of periodontal tissues is significantly higher and varies between 85-98%. The cervical areas of the vestibular surface of the canines and premolars on both the upper and lower jaws are most susceptible to hypersensitivity [4].

Despite the fact that many methods have been proposed for the treatment of hyperesthesia of hard tooth tissues, this pathology continues to be one of the problems of modern dentistry, since today the methodology for choosing treatment regimens is imperfect, existing methods of therapy are ineffective, there are no universal algorithms and protocols for the use of desensitizing drugs.

To increase the effectiveness of the treatment of hyperesthesia of hard tooth tissues, it is important to prescribe not only professional preparations, but also means for home use [8]. With increased sensitivity of hard tissues, teeth require special treatment. Despite the pain, it is necessary to continue to carry out high-quality brushing of teeth at home. Particular attention should be paid to the choice of toothpaste. Toothpastes are the most common form of drugs for treating tooth hypersensitivity due to their low cost, ease of use and accessibility.

The «Lacalut» toothpaste of the «Sensitive» line is specially designed for sensitive teeth. «Lacalut sensitive» (Arcam GmbH, Germany) contains a unique olaflur fluoride component in combination with sodium fluoride, which can strengthen the enamel, fill it with minerals, eliminate pain reactions and protect open neck of the teeth from cervical caries, and also contains a modern high-quality abrasive based on silicon with a small size of cleaning particles, which carefully and effectively removes bacterial plaque, leaving the enamel intact. «Lacalut sensitive» toothpaste, in addition to an effective formula for sensitive teeth, also contains a combination of anti-inflammatory, astringent and wound healing components: chlorhexidine, aluminum lactate, allantoin and bisabolol.

Due to its composition, «Lacalut sensitive» reduces bleeding and friability of the gums, strengthens and protects them from inflammation, eliminates swelling of soft tissues and promotes their healing, and has an antiseptic effect. To achieve the maximum effect, it is recommended to use «Lacalut sensitive» toothpaste in combination with a similar mouthwash, which also contains a special formula with aminofluoride, chlorhexidine and aluminum lactate. The effectiveness of «Lacalut sensitive» toothpaste complements the use of the «Lacalut sensitive» toothbrush with soft bristles for more gentle cleansing of exposed teeth necks and interdental spaces, as well as the daily use of «Lacalut sensitive» mouthwash, which enhances and complements the effect of desensitizing and rejuvenating tooth paste. Each of the products of this system is an independent solution to the problem of increased sensitivity of hard tooth tissues. However, in addition to this, they are optimally adapted to each other, which ensures the complementarity and synergy of the effects they provide as a single system for using as an effective treatment and prevention of increased sensitivity of hard tooth tissues.

Suspension «Desensetin» (LLC «TechnoDent», Russia) is intended for the treatment of hard tooth tissues in order to reduce sensitivity. It can be used not only in the clinic, but also at home on the recommendation of a doctor. The water-based «Desensetin» suspension contains arginine, calcium phosphate and flavoring. When applied to the tooth surface and rubbing the suspension into a defect, arginine, which has a high buffer capacity, under the influence of saliva forms a complex that neutralizes acid irritants, which quickly and permanently relieves pain. Calcium phosphate, falling into the defect, blocks the access of irritant and serves as a source of calcium and phosphorus, necessary for the remineralization of hard tooth tissues.

A number of authors [2, 3] believe that the most successful and modern is the Pro-Argin™ technology based on the formation of an arginine-calcium carbonate complex. Arginine is an amino acid that is involved in a number of important metabolic processes in the body. It is used by the body as a building material. Arginine has a protective function in saliva: it neutralizes the acidic pH of dental plaque and inhibits the growth of cariogenic bacteria (*Streptococcus mutans*). Arginine, which is part of saliva, due to the formation of a positively charged compound, arginine-calcium carbonate is deposited on a negatively charged dentin, forming a stable insoluble compound that firmly seals the dentinal tubules and is not washed out by saliva. Calcium phosphate serves as a source of ions necessary for the remineralization of the tooth, and also acts as a structural component that fills the defect on the tooth surface. The study [2] showed that with a single application of professional paste based on Pro-Argin™ technology, there is an instant reduction in tooth hypersensitivity that occurs after professional oral hygiene; The achieved result may last for 28 days or more. The most promising technology may be Pro-Argin™, which reflects a pathogenetic approach to solving the problem of hyperesthesia of hard tooth tissues over a long period of time. Thus, analyzing the results of modern research, it can be noted that to date there are no effective treatment regimens for hyperesthesia of hard tooth tissues. Therefore, the search for new tools and methods for treating hypersensitivity of hard tooth tissues remains an urgent task of modern dentistry.

The purpose of the study was to study the clinical effectiveness of the treatment of hyperesthesia of hard tissues of teeth.

Methodos

A clinical study was carried out on the basis of the Dentistry Department of the Faculty of Additional Higher Education at the Smolensk State Medical University. The clinical trial groups included 63 patients (21 men and 42 women) aged 18-60 with localized hyperesthesia of the hard tooth tissues of 1-2-3 degrees (the teeth were sensitive to the effects of cold, chemical and tactile stimuli) [6] against erosion / abrasion in the neck of the tooth or with gum recession, and 25 patients included in the comparison group who do not have clinical symptoms of hyperesthesia (hypersensitivity) of the hard tissues of the teeth. A total of 118 permanent teeth were examined and treated. A prerequisite for medical intervention was voluntary informed consent of the patient. Before treatment, all patients had a conversation. The examination was carried out according to a standard method with filling out a medical record of a dental patient (form No. 043Y). In the questionnaire we developed for each patient, a detailed history was noted (concomitant diseases, bad habits, eating habits, data on oral hygiene, previous treatment and its effectiveness).

The diagnosis of hyperesthesia of the hard tooth tissues was made on the basis of a survey of patients, history, results of an objective examination in accordance with the classification of ICD-10. Assessment of the initial dental status began with a survey, clarification of complaints and collection of medical history. The survey found out which stimuli (cold, hot, acidic, mechanical) cause the appearance of increased sensitivity of hard tissues of teeth.

Before and after the treatment of hyperesthesia of hard tooth tissues in each patient, the prevalence and severity of dental hyperesthesia (this pathology) was evaluated. To characterize the frequency of this pathological process, the prevalence index of dental hyperesthesia (PIDH) was determined. The calculation of the index was carried out in percent according to the formula [6]:

$$\text{PIDH} = \frac{\text{the number of teeth with increased sensitivity}}{\text{the number of teeth in this patient}} \times 100\%$$

The index of dental hyperesthesia intensity (IDHI) was calculated by the formula [6]:

$$\text{IDHI} = \frac{\text{the sum of the index values for each tooth}}{\text{the number of teeth with increased sensitivity}} \times 100\%$$

IDHI was calculated in points, which were evaluated on the basis of the following indicators: 0-lack of response to temperature, chemical and tactile stimuli; 1 – the presence of sensitivity to temperature (cold, hot) stimuli; 2 – the presence of sensitivity to temperature and chemical (sweet, sour) stimuli; 3 – the presence of sensitivity to temperature, chemical and tactile stimuli. With digital values of the index from 1.0 to 1.5 points, hyperesthesia of the 1st degree was diagnosed; with an index value of 1.6 to 2.2 points – hyperesthesia of the 2nd degree; with an index value of 2.3 to 3.0 points, grade 3 hyperesthesia was diagnosed.

To assess the severity of hyperesthesia, cold and tactile tests were used, as well as an analysis of patient complaints during anamnesis. To assess the temperature sensitivity, the teeth were irrigated from a syringe with water at a temperature of 30⁰ C. The use of water at this temperature is explained by the fact that with functional enamel insufficiency, pain in the tooth occurs under the influence of a cold irritant, whose temperature is less than 37⁰C [4]. The tactile sensitivity of the hard tissues of the teeth was determined using a dental probe: the tip of the instrument was placed perpendicular to the vestibular surface of the tooth under study and made zigzag movements along the enamel-cement border for several seconds. If this irritation caused a pain reaction in the patient, the presence of hyperesthesia of the tooth was recorded. To assess the sensory component of pain, electroodontodiagnostics (EDI) was used. Electroodontometry (EOM) was performed using the IVN-98 Pulpotest-Pro apparatus according to the generally accepted method at the classical point and in the defect area-the hyperesthesia zone before and after treatment and 3 months after dental treatment for hard tissue hyperesthesia. A state of 5-7 μ A was taken as the norm [6].

For objectification of the obtained data, we used an assessment scale for the intensity of the pain response (NRS), which allows expressing the subjective sensations of the patient in conventional units: lack of response to the stimulus – 0; weak reaction – 1; moderate reaction – 2; strong reaction – 3 [6]. The sensitivity of hard tissues of teeth to an air-cold stimulus (Shiff test or air test) was determined by the patient's reaction to a stream of compressed air directed perpendicular to the test surface (to the cervical region from the vestibular side of the tooth) from a distance of about 1 cm. The temperature of the air stream was 19-21⁰C, exposure was performed for 1 second using a standard dental unit hollow. The interpretation of the results was carried out in accordance with the recommendations for working with the index: 0 points-no reaction; 1 point – the patient notes discomfort, but does not insist on stopping the test; 2 points – he patient notes discomfort, demonstrates motor reactions (for example, a mimic reaction) aimed at stopping the stimulus; 3 points – the patient notes a pronounced pain response to the stimulus, demonstrates pronounced motor reactions aimed at the immediate termination of the stimulus [4].

The oral hygiene was judged by the Green-Vermillion Hygiene Index (OHI-S) (J. Greene, J. Vermillion, 1964) in dynamics (before and after treatment, 3 months later). Depending on the treatment method, patients were divided into 3 main groups and control (comparison group) (Table 1).

Table 1. Study groups and prescribed treatment regimens

Group	Desensitizer (professionaluse)	Desensitizer (home use)
1 (n=21; 38 teeth)	Desensetin	Lacalut sensitive
2 (n=18; 32 teeth)	Lacalut sensitive	Lacalut sensitive
3 (n=24; 48 teeth)	Desensetin	Desensetin
comparison (n=25)	-	Colgate

After the antiseptic treatment of the tooth surface (s) with hypersensitivity of 2% chlorhexidine abigluconate solution, all patients of the 1st group underwent non-invasive treatment using professional and home use products. For professional use, the «Desensetin» suspension (application) was used due to the presence of pain symptoms for tactile and cold stimuli. «Lacalut sensitive» toothpaste, «Lacalut sensitive» mouthwash, and «Lacalut sensitive» toothbrush were prescribed as home remedies for the treatment of hypersensitivity to hard dental tissues. All patients were trained in toothbrushing using a «Lacalut sensitive» toothbrush. Patients used «Lacalut sensitive» toothpaste on their own at home by brushing their teeth (2 times a day in the morning and evening after eating with a «Lacalut sensitive» soft toothbrush for 1 month), followed by «Lacalut sensitive» mouthwash after brushing 2 times day morning and evening. For patients of the 2nd group for the treatment of hyperesthesia of hard tissues of the teeth, only «Lacalut sensitive» toothpaste, «Lacalut sensitive» mouthwash, and «Lacalut sensitive» toothbrush were prescribed. Before treating patients of the 3rd group, they performed antiseptic treatment of the tooth surface (s) with increased sensitivity with a 2% solution of chlorhexidine abigluconate, dried damaged hard tissues of the teeth were dried, followed by the application of only «Desensetin» suspension. Suspension «Desensetin» was applied using an applicator to problem areas of the tooth and carefully rubbed into the damaged surface. After treatment (procedure), patients were advised to refrain from eating food and water for 2 hours, and also not to eat acidic drinks and fruits for 3-5 days after the

procedure. The procedure was performed 1 time per day; the course of treatment was 5 procedures in accordance with the instructions for the drug. The control group (comparisons) consisted of 25 healthy individuals who did not have hyperesthesia of hard dental tissues.

A comprehensive clinical examination of patients was carried out before treatment, the clinical effectiveness of therapy was evaluated after the end of the course of treatment, and also after 3 months. The data obtained are statistically processed using t-student test. All calculations during statistical processing of the research results were performed using the Ms Excel software.

Results and discussion

The study found that the presence of sensitivity only to temperature stimuli was noted in 7.5% of cases. Soreness from temperature and chemical irritants was detected in 42.3% of cases. Hypersensitivity from temperature, chemical, and mechanical stimuli was recorded in 50.2% of cases. Moreover, the reaction to temperature stimuli (cold test) and the least to chemical (the weakest to sweet) was the most pronounced [1]. Moreover, according to the anamnesis, in some patients painful sensations appeared not only during brushing, but also during the meal. Among the hard tooth tissues examined with hyperesthesia, 19% of the patients complained of a slight feeling of discomfort, 81% of the patients complained of pain, moreover, it was mainly an intense but rapidly passing reaction. The results obtained on a subjective assessment scale of pain and Shiff tests showed that all patients suffered from hyperesthesia of hard tooth tissues (Table 2).

Table 2. The results of the tests study for tooth sensitivity before and after treatment of the studied groups

Group, study time	the presence of increased tooth sensitivity complaints, %	Shiff test (points)	digital pain rating scale (NRS) (conventional units)
1 group			
Before treatment	100	2,52±0,20	2,46±0,23
After treatment	9,5	0,6±0,3	0,3±0,2
In 3 months	0	0	0
2 group			
Before treatment	100	2,67±0,24	2,66±0,21
After treatment	5,5	0,6±0,3	0,3±0,2
In 3 months	0	0	0
3 group			
Before treatment	100	2,67±0,18	2,54±0,20
After treatment	8,3	0,4±0,2	0,2±0,1
In 3 months	0	0	0

When examining patients of 1st group after completion of the course of treatment (after 7 days), 19 (90.5%) patients noted a complete disappearance of sensitivity in the teeth, 2 (9.5%) – a significant decrease in sensitivity. 3 months after treatment, examination of patients of this group showed a good clinical result, since all patients had no complaints of hyperesthesia, and an objective examination of the reaction to the studied types of stimuli was not detected, all patients reported a complete absence of pain in the area of sensitive teeth [7]. In almost all patients of the 1st group, the disappearance of symptoms of hyperesthesia of the hard tissues of the teeth, the absolute absence of complaints of hyperesthesia with a significant ($p<0.01$) decrease in the corresponding objective indicators of the clinical examination: reaction to a temperature irritant (cold), to a chemical (acidic), to tactile stimulus.

In patients of group 1, the use of «Desensetin» suspension and toothpaste with mouthwash and «Lacalut sensitive» toothbrush led to a marked decrease in sensitivity, which was reflected in the Shiff test parameters – reduction to 0.6±0.3 points and data of subjective rating scale pain – a decrease of 0.3±0.2 conventional units after 7 days treatment (table 2). All patients were invited for control after 3 months. They noted a persistent lack of increased sensitivity of the teeth to temperature and air irritants: on a subjective rating scale – 0 points, on the Shiff scale – 0 points for this period of time. Long-term follow-up results showed the preservation of a positive treatment result in all patients [8].

The value of PIDH in patients of group 1 before treatment was 7.14±0.89%. As a result of treatment, PIDH decreased to 1.78±0.84% and after the end of the course of treatment was zero (Table 3).

Table 3. Features of the clinical course of hyperesthesia of hard tissues of teeth

Group, studytime	Characteristic	
	PIDH, %	IDHI, points
Comparisons	0	0
1 group		
Before treatment	7,14±0,89	2,50±0,17
After treatment	1,78±0,84	0,75±0,19
In 3 months	0	0
2 group		
Before treatment	10,7±1,32	1,65±0,11
After treatment	3,19±0,56	0,83±0,12
In 3 months	0	0
3 group		
Before treatment	3,57±0,44	1,45±0,13
After treatment	1,53±0,48	0,67±0,09
In 3 months	0	0

The dynamics of changes in IDHI in patients of group 1 are presented in table. 3. The initial data of IDHI before treatment in patients of the 1st group were 2.50±0.17 points. After treatment, a decrease in this indicator to 0.75±0.19 points was observed; after 3 months, a maximum decrease to zero was noted.

A statistically significant difference was revealed ($p < 0.05$) between the data of the PIDH and the IDHI before the treatment and after the treatment of hyperesthesia of the teeth at the follow-up period of up to 3 months in patients of the 1st group.

When examining patients of the 2nd group after completion of the course of treatment (after 7 days), 14 (77.8%) patients noted a complete disappearance of sensitivity in the teeth, 3 (16.7%) – a significant decrease in sensitivity, and 1 (5.5%) the patient noted no changes. 3 months after treatment, all patients reported a complete absence of pain in the area of sensitive teeth. In patients of the 2nd group, treatment of hyperesthesia of hard tooth tissues led to a decrease in Shiff test indices to 0.6±0.3 points and the data of the subjective assessment pain scale to 0.3±0.2 cu after 7 days. 3 months after treatment, all patients noted a lack of hyperesthesia of the hard tissues of the teeth. The value of PIDH in patients of group 2 before treatment was 10.7±1.32%. As a result of treatment, the PIDH decreased to 3.19±0.56, and 3 months after treatment amounted to zero. The initial data of IDHI before treatment in patients of the 2nd group amounted to 1.65±0.11 points. After treatment, a decrease in this indicator to 0.83±0.12 points was observed up to zero after 3 months. Thus, a home treatment for hyperesthesia of hard tooth tissue with toothpaste with mouthwash and «Lacalut sensitive» toothbrush leads to a noticeable decrease in dental hyperesthesia on average after a week of use. After 3 months, a positive treatment result is maintained.

It should be noted that in all patients of groups 1 and 2 when using toothpaste and mouthwash «Lacalut sensitive», there was a lack of irritating effect on periodontal tissues, a good cleansing effect, and prevention of calculus formation. Almost all patients of groups 1 and 2 noted the disappearance of pain in previously sensitive teeth, indicated the pleasant organoleptic properties of the toothpaste and mouthwash «Lacalut sensitive», the absence of any discomfort in the mouth, and the absence of an undesirable effect on tooth color, fillings and artificial crowns, good oral hygiene. All respondents paid special attention to the duration of the obtained antisensitive effect, which persisted throughout the observation period [3].

When examining patients of the 3rd group after completion of the treatment course, 18 (75%) patients noted a complete disappearance of sensitivity in the teeth, 4 (16.7%) – a significant decrease in sensitivity, and 2 (8.3%) patients did not notice any changes. 3 months after treatment, all patients reported a complete absence of pain in the area of affected teeth. The value of PIDH in patients of group 3 before treatment was 3.57±0.44%. As a result of treatment, the PIDH decreased to 1.53±0.48% after the course of treatment and 3 months after treatment amounted to zero. The initial data of IDHI before treatment in patients of the 3rd group amounted to 1.45±0.13 points. After 3 months, the maximum decrease in this indicator to 0 points was noted. The treatment in patients of group 3 led to a decrease in Shiff test results to 0.4±0.2 points and a decrease in the pain scale (NRS) to 0.3±0.2 cu After 3 months, all patients noted a lack of hypersensitivity to the hard tissues of the teeth. The study shows that the use of «Desensetin» suspension gives a quick and reliable effect, leads to the elimination of dental hyperesthesia immediately after use. After 3 months, a positive treatment result is maintained.

When determining the electrical conductivity (EOM) of hard tissues of intact teeth in the comparison group, it was found that the threshold of electrical excitability, determined at the classical point and in the region of the neck of the tooth, was in the physiological range [4].

Table 4. Electrical conductivity (EOM) in the studied patients at the stages of treatment

Index	Comparison group	Stages of treatment								
		Before treatment			After treatment			In 3 months		
		groups								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
EOM, μA	6,2 \pm 0,8	1,87 \pm 0,3	3,5 \pm 0,3	3,7 \pm 0,26	4,7 \pm 0,51	5,32 \pm 0,18	5,7 \pm 0,4	5,7 \pm 0,2	5,3 \pm 0,4	6,08 \pm 0,3

During hyperesthesia of hard tissues of teeth, the threshold of electroexcitability determined in the defect area in patients of the studied groups was lower than at the classical point ($p < 0.05$) (Table 4). In addition, when conducting EDI in the studied groups, it was found that the treatment leads to a significant ($p < 0.01$) increase in the threshold current strength in the area of the defect. Patients with hyperesthesia of hard dental tissues recorded mostly satisfactory oral hygiene (OHI-S) (Table 5).

Table 5. The value of oral hygiene index (OHI-S) in the observed patients at the stages of treatment

Index	Comparison group	Stages of treatment								
		Before treatment			After treatment			In 3 months		
		groups								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
OHI-S, points	0,27 \pm 0,16	1,54 \pm 0,27	1,83 \pm 0,16	1,13 \pm 0,23	0,97 \pm 0,2	0,87 \pm 0,13	0,63 \pm 0,12	0,34 \pm 0,21	0,64 \pm 0,21	0,57 \pm 0,18

The distribution of patients according to the value of the Green-Vermillion Hygiene Index (OHI-S) is presented in Table 5. An assessment of the dynamics of the Green-Vermillion Hygiene Index (OHI-S) showed that the treatment of hyperesthesia of hard dental tissues significantly improves the hygienic condition of the patients' mouths in all groups. Undoubtedly, the systematic control of the dentist increases the patient's motivation for regular quality oral care.

Conclusion

Thus, in the course of the study, it was found that the «Desensetin» suspension and toothpaste with mouthwash and «Lacalut sensitive» toothbrush can be effectively used to treat and prevent hyperesthesia of hard tooth tissues and have a pronounced antisensitive effect. The use of «Desensetin» suspension and «Lacalut sensitive» toothpaste with mouthwash in combination with «Lacalut sensitive» toothbrush eliminates the hypersensitivity of teeth to various types of irritants (thermal, chemical, tactile), which is confirmed as reliable ($p < 0.01$) a reduction in 100% of cases of objective indices of the prevalence and intensity of hyperesthesia of the teeth, the achieved antisensitive effect persists for 3 months of observation, the most appropriate combination of the suspension «Desensetin» with toothpaste and mouthwash in combination with the «Lacalut sensitive» toothbrush for hyperesthesia of hard tooth tissues.

References

1. Беленова И.А., Глазьева Д.С., Гудкова Е.К. и др. Изучение клинической эффективности зубных паст с десенситивными свойствами // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – №2. – С. 85. [Belenova I.A., Glazyeva D.S., Gudkova E.K. i dr. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. Bulletin of new medical technologies. – 2012. – N2. – P. 85. (in Russian)]
2. Власова Н.Н. Оценка эффективности применения десенситизирующей пасты в условиях стоматологического кабинета // Маэстро. – 2011. – №1. – С. 46-48. [Vlasova N.N. *Maestro*. Maestro. – 2011. – N1. – P. 46-48. (in Russian)]
3. Гажва С.И., Шурова Н.Н., Шкаредная О.В. и др. Экспериментально-клиническое обоснование применения современных методов лечения гиперестезии зубов // Стоматология. – 2018. – №5. – С. 11-17. [Gazhva S.I., Shurova N.N., Shkarednaya O.V. i dr. *Stomatologiya*. Stomatology. – 2018. – N5. – P. 11-17. (in Russian)]

4. Луцкая И.К., Зиновенко О.Г., Коваленко И.П. Клиническое проявление гиперестезии зубов // Стоматологический журнал. – 2016. – №2. – С. 87-90. [Lutskaaya I.K., Zinovenko O.G., Kovalenko I.P. *Stomatologicheskii zhurnal*. Dental journal. – 2016. – N2. – P. 87-90. (in Russian)]
5. Пародонтит / Под ред. Л.А. Дмитриевой. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 504 с. [*Parodontit* / Pod red. L.A. Dmitrievoy. Periodontitis. – Moscow: MEDpress-inform, 2007. – 504 p. (in Russian)]
6. Улитовский С.Б. Повышенная чувствительность зубов и качество жизни // Новое в стоматологии. – 2010. – №2. – С. 14-15. [Ulitsvskii S.B. *Novoe v stomatologii*. New in dentistry. – 2010. – N2. – P. 14-15. (in Russian)]
7. Addy M., West N.X. The role of toothpaste in the etiology and treatment of dentine hypersensitivity // Monographs in Oral Science Abbreviation. – 2013. – N23. – P. 75-87.
8. Rees J.S., Addy M.A. Gross-sectional study of dentine hypersensitivity // Journal of Clinical Periodontology. – 2002. – N29. – P. 997-1003.

Information about the authors

Shashmurina Victoria R. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Dentistry Department of the Faculty of Additional Higher Education at the Smolensk State Medical University. E-mail: shashmurina@yandex.ru

Kupreeva Irina V. – candidate of medical sciences, associate professor of the Dentistry Department of the Faculty of Additional Higher Education, Smolensk State Medical University. E-mail: irinavitalevna1960@mail.ru

Devlikanova Liliya I. – Assistant of the Dentistry Department of the Faculty of Additional Higher Education, Smolensk State Medical University. E-mail: devlikanova.l@mail.ru

Mishutina Olga L. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Dentistry Department of the Faculty of Additional Higher Education, Smolensk State Medical University. E-mail: mishuti@yandex.ru

Volchenkova Galina V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Dentistry Department of the Faculty of Additional Higher Education, Smolensk State Medical University. E-mail: gvalentiv@yandex.ru

Shashmurina Anna B. – student of the Dentistry Department of Smolensk State Medical University. E-mail: Shashmurina.ifivehbyf2011@yandex.ru

Информация об авторах

Шашмурина Виктория Рудольфовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shashmurina@yandex.ru

Купреева Ирина Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: irinavitalevna1960@mail.ru

Девликанова Лилия Ильдаровна – ассистент кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: devlikanova.l@mail.ru

Мишутина Ольга Леонидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mishuti@yandex.ru

Волченкова Галина Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gvalentiv@yandex.ru

Шашмурина Анна Борисовна – студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Shashmurina.ifivehbyf2011@yandex.ru

УДК 6.16.31-009.614

14.01.14 Стоматология

ПОВЫШЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ В СТОМАТОЛОГИИ ПУТЕМ УВЕЛИЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ АСПИРАЦИОННОЙ ПРОБЫ**© Кузьмина Е.В., Сотникова М.В., Коротченкова Н.С., Костюченкова Я.А.,
Куфтырев Д.А.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Оценка эффективности проведения аспирационной пробы во время местной анестезии с использованием карпульных шприцев разной конструкции плунжера и иглами разного диаметра.

Методика. В исследовании принимало участие 2200 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет, которым проводилось стоматологическое лечение под местным обезболиванием. Для проведения инфильтрационной и проводниковой анестезии были использованы одноразовые общемедицинские и карпульные шприцы 6 видов, отличающиеся по форме плунжера. Инфильтрационная анестезия в области зубов 1.3, 2.3, 1.8, 2.8 выполнялась 3 видами игл: G22 (0,7 мм), G27 (0,4 мм), G30 (0,3 мм), а торусальная и мандибулярная – 2 видами игл: G22 (0,7 мм), G27 (0,4 мм).

Результаты. Инъекционный шприц «одноразового» использования и карпульные шприцы с плунжером «якорного» и «штопорного» типа позволяли провести аспирационную пробу в 100% случаев, «серповидного» типа – в 80%. «Крючковидная» и «стреловидная» конструкция плунжера шприца была эффективной только в 6% случаев. При использовании карпульного шприца с «плоским» плунжером оказалось невозможным проведение аспирационной пробы. В ходе исследования выявлено, что использование меньшего диаметра иглы чаще приводит к положительному аспирационному тесту.

Заключение. Самыми эффективными и удобными для выполнения аспирационной пробы являются карпульные шприцы с плунжерами «якорного» и «штопорного» типа. При использовании игл G30 во время инфильтрационной анестезии рекомендуется проводить аспирационную пробу. Из карпульных игл предпочтение следует отдавать G27, так как частота внутрисосудистого введения анестетика в этом случае меньше.

Ключевые слова местная анестезия, аспирационная проба, карпульный шприц, внутрисосудистое введение анестетика

IMPROVING THE SAFETY OF LOCAL ANESTHESIA IN DENTISTRY BY INCREASING THE EFFICIENCY OF THE ASPIRATION TEST**Kuzmina E.V., Sotnikova, M.V., Korotchenkova N.S., Kostyuchenkova Ya.A., Kufyrev D.A.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Smolensk region, Russia**Abstract*

Objective. Evaluation of the aspiration test effectiveness in local anesthesia with using carpool syringes of different plunger design and different diameters of needles.

Methods. The study involved 2200 patients (20 to 75 years old) who underwent dental treatment under local anesthesia. Disposable and carpool syringes of 6 types differing in the shape of a plunger were used for infiltration and conduction anesthesia.

Infiltration anesthesia in the area of teeth 1.3, 2.3, 1.8, 2.8 was performed with 3 types of needles: G22 (0,7 mm), G27 (0,4 mm), G30 (0,3 mm), and conductive anesthesia of the mandible – 2 types of needles: G22 (0,7 mm), G27 (0,4 mm).

Results. Disposable syringe and carpool syringe with plunger "anchor" and "corkscrew" type allowed to carry out the aspiration test in 100% of cases, "sickle" type – in 80%. The "hook" and "arrow" design of the syringe plunger allowed performing the aspiration test only in 6% of anesthesia cases. When using a carpool syringe with a "flat" plunger, conduction of the aspiration test was impossible. The study revealed that using a smaller needle diameter more often led to a positive aspiration test.

Conclusion. The most effective and convenient to performing aspiration tests are carpool syringes with plungers "anchor" and "corkscrew" shape. The aspiration test performing should be recommended when using G30 needles for infiltration anesthesia. In conductive anesthesia dentists should use G27 needles, since the frequency of intravascular injection of anesthetic is less in this case.

Keywords: local anesthesia, aspiration test, carpool syringe, intravascular injection of anesthetic

Введение

Стоматологическая помощь на сегодняшний день является одной из самых востребованных. В большинстве случаев она проводится с использованием местной анестезии [2]. Несмотря на значительные успехи в области обезболивания (появление более эффективных препаратов, новых современных методик и аппаратов введения анестетиков), число неотложных состояний в стоматологии не уменьшается [3]. Это связано с большим количеством причин, одна из которых внутрисосудистое введение местноанестезирующего препарата. Данное осложнение приводит к целому ряду последствий и неотложных состояний, так как наблюдается прямое токсическое действие местного анестетика и вазоконстриктора на сердечно-сосудистую и нервную систему, а также происходит повреждение сосудистой стенки, сопровождающееся развитием гематомы, кровоизлияния. В связи с этим, предупреждение внутрисосудистого введения анестетика – это важнейший аспект безопасного проведения местной анестезии. По мнению многих авторов [1], внутрисосудистая инъекция является распространенным явлением в основном проводниковой анестезии. Для предупреждения внутрисосудистого введения анестетика и повышения безопасности анестезии необходимо в обязательном порядке проводить аспирационную пробу [4].

Целью исследования явилась оценка эффективности проведения аспирационной пробы во время местной анестезии с использованием карпульных шприцев разной конструкции плунжера и иглами разного диаметра.

Методика

Клиническое исследование проводилось на базе областной клинической стоматологической поликлиники города Смоленска. В нём принимали участие 2200 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет, которым проводилось стоматологическое лечение под местным обезболиванием. Для проведения инфильтрационной и проводниковой анестезии мы использовали одноразовые общемедицинские и 6 видов карпульных шприцев, отличающихся по форме плунжера (гарпуна), который обеспечивает возможность выполнения аспирационной пробы. Использовались карпульные шприцы «якорного» типа, имеющие плунжер в виде трёх зацепов, раскрывающихся при введении в резиновый поршень карпулы (рис. 1а).

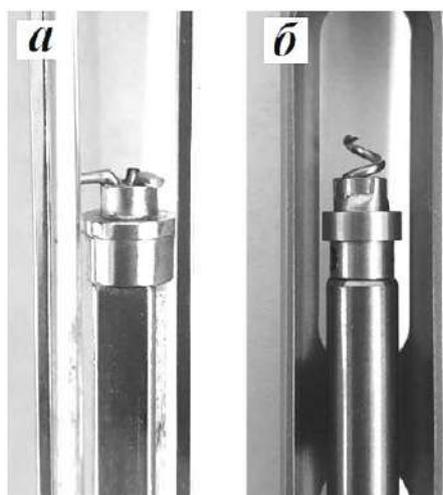


Рис. 1. а – Карпульный шприц с «якорным» типом плунжера; б – карпульный шприц с плунжером «штопорного» типа

Проводниковая и инфильтрационная анестезия выполнялась карпульными шприцами «штопорного» типа, плунжер которых имеет форму штопорного крючка (рис. 1б). Кроме того,

обезболивание проводили карпульными шприцами «серповидного» типа, в которых форма плунжера похожа на серп (рис. 2а). Также исследовались карпульные шприцы «стреловидного» типа с плунжером в виде стреловидного зацепа (рис. 2б).

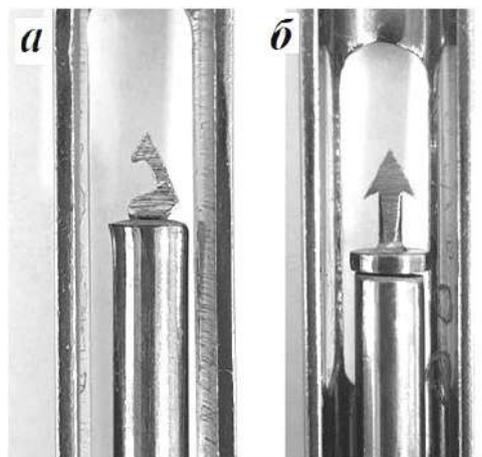


Рис. 2. а – Карпульный шприц с «серповидным» типом плунжера; б – карпульный шприц с плунжером «стреловидного» типа

Кроме того анестезия выполнялась карпульными шприцами с плунжером «крючковидного» типа, имеющим форму 2-х разнонаправленных крючков (рис. 3а). Карпульные шприцы с плунжером «плоского» типа имели в своей концевой части плоскую площадку округлой формы (рис. 3б).

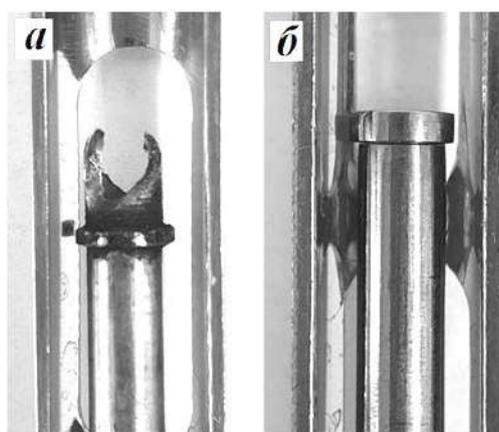


Рис. 3. а – Карпульный шприц с «крючковидным» типом плунжера; б – карпульный шприц с плунжером «плоского» типа

Инфильтрационная анестезия в области зубов 1.3, 2.3, 1.8, 2.8 выполнялась 3 видами игл: G22 (0,7 мм), G27 (0,4 мм), G30 (0,3 мм), а торусальная и мандибулярная – 2 видами игл: G22 (0,7 мм), G27 (0,4 мм).

Аспирационную пробу выполняли следующим образом: после введения иглы в ткани шток шприца немного оттягивали назад. Появление в анестетике крови свидетельствовало о том, что игла находится в просвете кровеносного сосуда, и аспирационная проба считалась положительной (рис. 4). В этом случае иглу выводили обратно на 2-5 мм, слегка изменяли её направление и снова вводили в ткани. Повторно проводили аспирационную пробу. Если аспирация не приводила к появлению крови в анестетике, то она считалась отрицательной. В этом случае анестетик полностью вводили в ткани.

Результаты исследования и их обсуждение

В литературе широко представлена информация о различных видах шприцев и инъекционных систем для проведения местного обезболивания в стоматологии [3]. Кроме того, в соответствии с

результатами исследования С.В. Тарасенко и соавт. (2013), каждая проводниковая анестезия на нижней челюсти должна сопровождаться проведением аспирационной пробы. Однако данные об эффективности использования карпульных шприцев с этой целью в зависимости от вида плунжера отсутствуют.



Рис. 4. Положительная аспирационная проба

При сравнении различных систем для проведения аспирационной пробы нами были выявлены следующие закономерности (табл. 1): 1) инъекционный шприц «одноразового» использования в 100% случаев позволял провести аспирационную пробу, однако из-за конструктивных особенностей он неудобен для её выполнения; 2) карпульный шприц с плунжером «якорного» и «штопорного» типа позволял сделать аспирационную пробу в 100% случаев, «серповидного» типа в 80%; 3) «крючковидная» и «стреловидная» конструкция плунжера шприца выскакивала из резинового поршня карпулы, и только в 6% анестезий получилось выполнить аспирационную пробу; 4) карпульный шприц с «плоским» плунжером не позволил провести пробу, так как не соединялся с резиновым поршнем карпулы.

Таблица 1. Результаты исследований эффективности проведения аспирационной пробы различными по конструкции шприцами

Конструкция шприца	Количество эффективных аспирационных проб
Инъекционный шприц «одноразового» использования	400-400 (100%)
Виды карпульных шприцев:	
С плунжером «якорного» типа	400-400 (100%)
С плунжером «штопорного» типа	400-400 (100%)
С плунжером «серповидного» типа	400-320 (80%)
С плунжером «стреловидного» типа	300-18 (6%)
С плунжером «крючковидного» типа	300-18 (6%)

Так как в литературе не освещена информация о влиянии диаметра иглы на внутрисосудистое введение анестетика, представляют интерес полученные результаты о частоте положительных аспираций при использовании различных по диаметру игл (табл. 2).

Таблица 2. Результаты исследований частоты положительных аспирационных проб при проведении анестезии иглами различного диаметра

Виды анестезий	Игла G22 (d=0,7) пластмассового шприца	Карпульная игла G 27 (d=0,4)	Карпульная игла G 30 (d=0,3)
Инфильтрационная анестезия в области 1.3, 2.3	(0 из 100) 0%	(6 из 100) 6%	(23 из 126) 17,5%
Инфильтрационная анестезия в области 1.8, 2.8	(2 из 100) 2%	(24 из 300) 8%	(45 из 300) 15%
Торусальная	(15 из 100) 15%	(36 из 200) 18%	-
Мандибулярная	(5 из 100) 5%	(9 из 130) 7%	-

Наибольшая частота положительных аспирационных проб получена в группе, где проводили проводниковую анестезию иглами G27: 18% при торусальной анестезии и 7% при мандибулярной. При использовании игл G22 положительные аспирационные пробы наблюдались в 15% случаев при торусальной анестезии и в 5% при мандибулярной. При выполнении инфильтрационной

анестезии в области 1.3, 2.3 зубов положительная аспирация наблюдалась при использовании игл G27 – в 6% случаев, G30 – в 17,5%. При выполнении инфльтрационной анестезии в области 1.8, 2.8 зубов положительная аспирационная проба получена при использовании игл G27 в 8% случаев, G30 в 15%. При использовании игл G22 аспирация была положительной лишь в 2% анестезий.

Выводы

1. Для выполнения аспирационной пробы с целью профилактики внутрисосудистого введения местного анестетика не следует использовать карпульные шприцы с «плоским», «крючковидным» и «стреловидным» плунжером.
2. Самыми эффективными и удобными для выполнения аспирационной пробы являются карпульные шприцы с плунжерами «якорного» и «штопорного» типа.
3. Частота внутрисосудистого введения местного анестетика зависит от диаметра иглы, поэтому при использовании игл G30 во время инфльтрационной анестезии рекомендуется проводить аспирационную пробу для повышения её безопасности и эффективности. Из карпульных игл предпочтение следует отдавать G27, так как частота внутрисосудистого введения у них меньше.

Литература (references)

1. Зорян Е.В., Рабинович С.А., Матвеева Е.Г. Ошибки и осложнения при проведении местной анестезии в стоматологии. (Проблемы и решения). Часть I. – Практическое руководство для врачей-стоматологов. – М.: МГМСУ, 2007. – 92 с. [Zoryan E.V., Rabinovich S.A., Matveeva E.G. *Oshibki i oslozheniya pri provedenii mestnoj anezestzii v stomatologii. (Problemy` i resheniya). Chast` I. – Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej-stomatologov.* Errors and complications of local anesthesia in dentistry. (Problems and solutions). Part I. – Practical guide for dentists. – Moscow: Moscow State University of Medicine and Dentistry 2007. – 92 p. (in Russian)]
2. Макеева И.М., Ерохин А.И., Бондаренко И.В. и др. Местное обезболивание в стоматологии / Учебно методическое пособие. – М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2011. – 42 с. [Makeeva I.M., Erohin A.I., Bondarenko I.V. i dr. *Mestnoe obezbolivanie v stomatologii.* Local anesthesia in dentistry / Educational methodical guidelines. – Moscow: Sechenov University. – 2011. – 42 p. (in Russian)]
3. Столяренко П.Ю. Современные шприцы и инъекционные системы в стоматологии // Стоматолог-практик. – 2014. – №3. – С. 40-44. [Stolyarenko P.Yu. *Stomatolog-praktik.* Dental practitioner. – 2014. – N3. – P. 40-44. (in Russian)]
4. Тарасенко С.В., Кузин А.В., Беляева Е.А. и др. Профилактика внутрисосудистого введения анестетика с использованием аспирационной пробы при проведении анестезии нижнего луночкового нерва // Институт стоматологии. – 2013. – №1. – С. 42-44. [Tarasenko S.V., Kuzin A.V., Belyaeva E.A. i dr. *Institut stomatologii.* Institute of dentistry. – 2013. – N1. – P. 42-44. (in Russian)]

Информация об авторах

Кузьмина Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolsurgery@list.ru

Сотникова Мария Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: masha-sot1@yandex.ru

Коротченкова Наталья Сергеевна – ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natasha-voroncova@rambler.ru

Костюченкова Янина Александровна – ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ynakos@mail.ru

Куфтырев Дмитрий Александрович – ординатор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dmitrii-kuftyrev@mail.ru

УДК 617.52-002.36

14.01.14 Стоматология 14.01.04 Внутренние болезни

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ© Забелин А.С.¹, Шкитин В.А.²¹ОГБУЗ «Детская стоматологическая поликлиника», Россия, 214000, Смоленск, ул. Октябрьской революции, 3²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Оценка центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда у больных флегмонами челюстно-лицевой области.

Методика. Проведено обследование и лечение 73 больных флегмонами челюстно-лицевой области, которые на основании гематологических, биохимических показателей, тяжести течения заболевания и степени выраженности эндогенной интоксикации были разделены на 3 группы. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, артериального давления и пульса, Рассчитывали среднее динамическое давление, ударный и минутный объём кровотока, интегральный показатель макрогемодинамики – шоковый индекс. Сократительная способность миокарда оценивалась на основании показателей эхокардиографии.

Результаты. На основании комплексной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных флегмонами челюстно-лицевой области установлено, что нарушение центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда зависят от тяжести течения гнойно-воспалительного процесса и степени выраженности эндогенной интоксикации.

Заключение. Проведённое исследование свидетельствует о неблагоприятном влиянии эндогенной интоксикации на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с флегмонами лица и шеи. Наиболее значительные изменения установлены у больных 3 группы, гнойно-воспалительный процесс у которых распространялся на несколько клетчаточных пространств или имел прогрессирующий характер течения. Если у пациентов 1 и 2 групп показатели центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда оценивались как адаптационные или защитно-приспособительные, то у больных 3-й группы они носят гипердинамический характер.

Ключевые слова: флегмоны челюстно-лицевой области, эндогенная интоксикация, центральная гемодинамика и сократительная способность миокарда

ASSESSMENT OF CHANGES IN CENTRAL HEMODYNAMIC AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN PATIENTS WITH PHLEGMONS OF THE MAXILLOFACIAL REGIONZabelin A.S.¹, Shkitin V.A.²¹Children's dental clinic, 3, October revolution St., 214000, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. Central hemodynamic and myocardial contractility assessment in patients with phlegmons of the maxillofacial region.

Methods. 73 patients with phlegmons of the maxillofacial region were examined and treated. All patients were divided into 3 groups on the basis of haematological and biochemical parameters, the severity of the disease, and the degree of endogenous intoxication. There were calculated the average dynamic pressure, stroke volume and cardiac output, and integral macrohaemodynamic indicator – shock index. Myocardial contractility was evaluated on the grounds of echocardiography.

Results. Centralhaemodynamic and myocardial contractility impairment were found to depend on the severity of pyo-inflammatory process and the degree of endogenous intoxication.

Conclusion. The study indicates an adverse effect of endogenous intoxication on the functionality of the cardiovascular system in patients with phlegmons of the face and neck. Patients of the third group were

estimated to have the most significant changes. They had the pyo-inflammatory process, which spread to several fibrous spaces or had a progressive course. In this way, central haemodynamic and myocardial contractility indicators were assessed as adaptive or protective-adaptive in patients of the first and the second groups, but they were hyperdynamic in the third one.

Keywords: maxillofacial phlegmons, an endogenous intoxication, central haemodynamic and myocardial contractility

Введение

Проблема диагностики и лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ЧЛЮ) остаётся актуальной до настоящего времени. Это объясняется сохраняющейся тенденцией к увеличению числа пациентов с этой патологией, при этом подавляющее большинство из них – это больные флегмонами лица и шеи [1, 5, 8]. Развитие их сопровождается, в разной степени выраженности, эндогенной интоксикацией, что приводит к изменению гомеостаза, нарушению деятельности жизненно-важных органов и систем организма больного [4, 6].

Имеющиеся в литературе сведения о нарушении деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС) у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЧЛЮ немногочисленны и противоречивы [2, 3, 7].

Цель исследования заключалась в оценке центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда у больных с флегмонами ЧЛЮ в зависимости от выраженности эндогенной интоксикации (ЭИ).

Методика

Под нашим наблюдением находилось 73 больных с флегмонами лица и шеи в возрасте от 29 до 46 лет, не имеющих в анамнезе заболеваний ССС. На основании комплексной оценки местных и общих симптомов заболевания, гематологических и биохимических показателей, тяжести течения и выраженности эндогенной интоксикации больные были разделены на 3 группы: 1-я группа состояла из 23 человек, воспалительный процесс локализовался в одном клетчаточном пространстве. Общее состояние их оценивалось как удовлетворительное, а показатели ЭИ оставались в пределах нормальных величин или незначительно превышали их (1-й степени). Во 2-ю группу (22 человека) вошли больные у которых гнойно-воспалительный процесс имел тенденцию к распространению и локализовался в 2-3 клетчаточных пространствах лица. Общее состояние больных этой группы было средней тяжести. Наблюдалась выраженная гнойно-резорбтивная лихорадка, что соответствовало 2-й степени ЭИ. У больных 3-й группы (38 человек) наблюдалось прогрессирующее течение флегмон ЧЛЮ. Местные и общие симптомы заболевания сопровождались значительной интоксикацией (3-я степень). Общее состояние их было тяжелое. Лечение проводилось в палате интенсивной терапии и реанимационно-анестезиологическом отделении.

Для оценки функционального состояния ССС использовали показатели центральной гемодинамики и эхокардиографии (ЭХКГ). Центральную гемодинамику рассчитывали по следующим показателям: АД (систолическое и диастолическое), среднее динамическое давление (СДД), частота пульса, ударный объём сердца (УО) и минутный объём кровотока (МОК), интегральный показатель макрогемодинамики – шоковый индекс.

Сократительная способность миокарда оценивали на основании показателей ЭХКГ: диаметра левого желудочка в систолу (Дс) и диастолу (Дд), объёма сердечного выброса (Vуд), фракции выброса (ФВ), относительного укорочения диаметра левого желудочка (ΔS) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

Обследование больных проводилось при поступлении, в процессе лечения и перед выпиской. Контрольную группы составили 16 человек.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы «Statistika 6,0». Вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и её ошибку (m). Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли

t-критерий Стьюдента-Фишера. Пороговой величиной статистической достоверности цифровых данных является уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведённые клинические исследования по оценке функционального состояния ССС выявили нарушения центральной гемодинамики у больных с флегмонами челюстно-лицевой области. Характер изменений зависел от тяжести течения флегмоны и степени выраженности ЭИ (табл. 1, 2).

Таблица 1. Показатели центральной гемодинамики у больных флегмонами челюстно-лицевой области ($M \pm m$)

Группы больных	Показатели центральной гемодинамики				
	Пульс (в 1 мин.)	АД (мм.рт. столба)	АД (мм.рт. столба)	СДД (мм.рт. столба)	Шоковый индекс
Контрольная группа	70,41±1,52	118,23±2,41	69,64±1,34	97,34±1,90	0,61±0,06
1-я группа	<u>79,16±2,15*</u> 68,21±1,93**	<u>123,82±2,49</u> 119,64±1,45	<u>77,89±1,84*</u> 70,34±0,97**	<u>104,09±3,09</u> 98,45±2,18	<u>0,64±0,02</u> 0,57±0,06
2-я группа	<u>90,68±2,47*</u> 72,53±1,08**	<u>127,27±2,73*</u> 120,16±1,78	<u>78,86±2,37*</u> 71,13±2,09**	<u>106,45±3,46*</u> 99,08±2,93	<u>0,71±0,03</u> 0,60±0,04**
3-я группа	<u>105,78±3,77*</u> 78,36±2,16**	<u>129,78±2,86*</u> 118,09±3,01**	<u>76,74±2,55*</u> 70,21±1,93**	<u>106,97±3,95*</u> 97,50±2,87	<u>0,83±0,03*</u> 0,69±0,02**

Примечание: в числителе – при поступлении, в знаменателе – при выписке. * – статистически достоверно по сравнению с показателями контрольной группы. ** – статистически достоверно по сравнению с показателями при поступлении. Ударный объём сердца (УО), минутный объём кровотока (МОК)

Таблица 2. Изменение ударного и минутного объёмов крови у больных флегмонами челюстно-лицевой области ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Основные группы больных (степень ЭИ)		
		1 группа	2 группа	3 группа
УО (мл)	47,8±0,8	<u>45,5±0,9</u> 46,9±1,4	<u>46,9±2,1</u> 47,2±1,8	<u>51,4±1,5*</u> 48,7±2,3
МОК (л/мин)	3,6±0,1	<u>3,6±0,2</u> 3,6±0,2	<u>4,3±0,1*</u> 3,7±0,2**	<u>5,4±0,4*</u> 4,1±0,2**

Примечание: в числителе – при поступлении, в знаменателе – при выписке. * – статистически достоверно по сравнению с показателями контрольной группы. ** – статистически достоверно по сравнению с показателями при поступлении. Ударный объём сердца (УО), минутный объём кровотока (МОК), эндогенная интоксикация (ЭИ)

Как видно из представленных данных, у больных с «локализованными» флегмонами (1-й группы) функциональные показатели сердечно-сосудистой системы, как исходные, так и в течение всего периода лечения практически не менялись. Установлено, что только частота сердечных сокращений, диастолическое и среднее динамическое давление у пациентов этой группы незначительно увеличивалось. После клинического выздоровления эти показатели нормализовались.

По мере утяжеления гнойно-воспалительного процесса и нарастания интоксикации (2-я группа) у больных достоверно увеличивалась тахикардия, АД и СДД. Это привело к увеличению шокового индекса. Ударный объём крови при поступлении и в процессе лечения не менялся, тогда как минутный объём кровотока достоверно увеличивался. По сравнению с показателями больных 1-й группы наиболее значительно изменялись частота сердечных сокращения и МОК. При благоприятном исходе заболевания, к окончанию лечения, все изучаемые показатели, нормализовались.

У больных с распространёнными и прогрессирующими флегмонами ЧЛЮ (3-я группа) центральная гемодинамика ухудшалась более значительно. Это проявлялось в выраженной тахикардии, достоверному повышению систолического, диастолического и среднее динамического АД, а также соответственно – шокового индекса. Ударный объём сердца и минутный объём кровообращения при поступлении у пациентов этой группы также достоверно увеличивались, достигая соответственно 51,36±1,62 мл и 5,43±0,39 л/мин.

Наиболее выражен гипердинамический синдром наблюдался у больных гнилостно-некротическими флегмонами лица и шеи, у которых тахикардия достигала 130/мин, а систолическое давление повышалось до 140-150 мм. рт. столба. Шоковый индекс при этом увеличивался до 0,9-1,0 ед. Одновременно достоверно повышались УО и МОК.

В случаях развития таких тяжёлых осложнений, как одонтогенный медиастинит или сепсис, отмечались клинические признаки неустойчивой гемодинамики с тенденцией к гипотонии. Это проявлялось выраженной тахикардией (до 130/мин) и снижением артериального давления (до 110/90/50 мм.рт. столба). Соответственно этому уменьшалось СДД, а шоковый индекс увеличивался до 1,0-1,3 ед. УО и МОК, по сравнению с показателями контрольной группы, снижались в среднем на 20-25%.

Приведенные данные по оценке функционального состояния ССС выявили нарушения центральной гемодинамики у больных с флегмонами ЧЛЮ. Характер этих изменений зависел от тяжести течения гнойно-воспалительного процесса и степени выраженности ЭИ. Так, если у больных 1-й группы показатели центральной гемодинамики практически не изменялись, то при распространённых или прогрессирующих флегмонах выявлен гипердинамический тип деятельности ССС. При развитии осложнений наблюдается гипотония, уменьшается УО и МОК, что требует проведения медикаментозной коррекции.

Для более объективной оценки функционального состояния ССС и, в частности, сократительной способности миокарда использован метод эхокардиографии (табл. 3).

Таблица 3. Показатели сократительной способности миокарда у больных флегмонами челюстно-лицевой области ($M \pm m$)

Показатели эхокардиографии	Контрольная группа	Основные группы больных (степень ЭИ)		
		1 группа	2 группа	3 группа
Дс (мм)	36,0±1,0	37,0±2,0 34,0±1,0	38,0±1,0 36,0±1,0	40,0±1,0* 46,0±1,0**
Дд (мм)	53,0±2,0	52,0±2,0 51,0±1,0	53,0±1,0 53,0±1,0	56,0±1,0 53,0±1,0**
Vуд (мм)	87,0±4,0	91,2±7,3 98,3±6,6	100,2±4,2* 109,5±5,5	108,3±5,1* 109,6±6,4
ФВ (%)	68,7±0,8	50,2±0,9* 56,5±0,8**	51,8±0,8* 56,6±1,0**	51,4±0,9* 56,5±1,1**
▲S (%)	34,4±0,7	30,0±0,6* 32,1±0,8**	28,6±0,6* 31,3±0,5**	26,3±0,7* 30,4±1,2**
ОПСС (дин/с/см ⁻⁵)	1347,6±83,3	940,2±84,1* 1254,3±56,4**	801,3±78,2* 1037,7±29,2**	705,5±56,1* 1106,3±54,3**

Примечание: в числителе – при поступлении, в знаменателе – при выписке. * – статистически достоверно по сравнению с показателями контрольной группы. ** – статистически достоверно по сравнению с показателями при поступлении. Диаметр левого желудочка в систолу (Дс) и диастолу (Дд), объём сердечного выброса (Vуд), фракция выброса (ФВ), относительное укорочение диаметра левого желудочка (▲S), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС)

При анализе эхограмм выявлено, что у пациентов 1-й группы при поступлении систолический и диастолический диаметр левого желудочка не изменялись, а ударный объём сердца незначительно увеличивался по сравнению с показателями контрольной группы. При этом фракция выброса крови уменьшилась почти на 30%. Общее периферическое сопротивление сосудов достоверно снижалась, достигнув 940,2±84,1 дин/с/см⁻⁵. После клинического выздоровления систолический и диастолический диаметры левого желудочка оставались незначительно сниженными, а ударный объём сердца несколько увеличивался. Общее периферическое сопротивление сосудов к выписке больного из стационара повышалось и достигало показателей контрольной группы.

У больных 2-й группы в разгар острого гнойно-воспалительного процесса сократительная способность миокарда изменялась более значительно: размер левого желудочка в систолу был несколько увеличен, в то время как диастолический диаметр не изменялся. Ударный объём сердца достоверно повышался как по сравнению с показателями контрольной группы, так и больных 1-й группы.

Фракция сердечного выброса достоверно уменьшалась по сравнению с показателями контрольной группы. Относительное укорочение диаметра левого желудочка, характеризующее

вместе с фракцией сердечного выброса, сократительную способность миокарда, был сниженным по сравнению с контрольными значениями. Общее периферическое сосудистое сопротивление при поступлении снижалось более существенно, чем у больных 1-й группы.

При благоприятном исходе заболевания, к окончанию лечения, наблюдалась нормализация систолического диаметра левого желудочка, а объем сердечного выброса оставался увеличенным. В то же время, показатели наиболее точно характеризующие сократимость миокарда, фракция выброса и относительное укорочение диаметра левого желудочка, оставались повышенными. ОПСС перед выпиской больных сохранялась высокой.

Прогрессирование гнойно-воспалительного процесса и усиление эндогенной интоксикации (3-я группа больных) приводило к наиболее значительным изменениям сократительной способности миокарда. Это проявлялось в достоверном увеличении как систолического, так и диастолического диаметров левого желудочка. При этом они превышали не только контрольные величины, но и показатели больных 1-й и 2-й групп.

Объем сердечного выброса у пациентов этой группы был увеличен по сравнению с данными как контрольной, так 1-й и 2-й групп. Показатели инотропизма миокарда левого желудочка характеризовались достоверным уменьшением фракции сердечного выброса и укорочением относительного диаметра левого желудочка. Они были снижены по отношению к данным больным других групп. Одновременно, в разгар острого гнойно-воспалительного процесса и нарастания ЭИ, выявлено продолжение снижения периферического сопротивления сосудов, которое составляла $705,5 \pm 56,1$ дин/с/см⁵. Это почти в 2 раза меньше, чем ОПСС у пациентов контрольной группы.

К окончанию лечения, при благоприятном исходе заболевания, большинство показателей эхограммы приближалось к контрольным значениям, однако к моменту выписки полной их нормализации не происходило. Так, систолический диаметр левого желудочка и его ударный объем оставались незначительно увеличенными, а сократительная способность миокарда при этом улучшалась. Это характеризовалось увеличением фракции сердечного выброса и относительного укорочения диаметра левого желудочка. Стихание острого воспалительного процесса и снижение ЭИ приводило к повышению ОПСС по сравнению с показателями при поступлении на 57%.

При прогрессировании гнойно-воспалительного процесса или развитии осложнений (медиастинит, сепсис) наблюдалось более выраженное снижение сократительной функции миокарда левого желудочка, что проявлялось более значительным укорочением диаметра левого желудочка в систолу (ΔS), уменьшением фракции выброса (ФВ) и объема сердечного выброса (Vуд).

Результаты эхокардиографического исследования у больных флегмонами челюстно-лицевой области свидетельствуют о влиянии эндогенной интоксикации на сократительную функцию миокарда. Это проявляется изменениями размеров левого желудочка и объема сердечного выброса. По мере усиления интоксикации эти показатели сократительной функции миокарда увеличивались. По мере стихания острых гнойно-воспалительных процессов и снижении ЭИ они нормализовались. Относительное укорочение диаметра левого желудочка (ΔS) и фракции сердечного выброса (ФВ), уменьшались по мере нарастания тяжести заболевания и усиления эндогенной интоксикации. Наиболее значительное угнетение сократительной и насосной функции левого желудочка наблюдалось у больных 3 группы. Общее периферическое сопротивление, отражающее артериальный тонус, был снижен в разной степени у пациентов всех групп. Более значительно он снижался у больных с прогрессирующим течением флегмон, у которых он уменьшался почти в 2 раза. При благоприятном исходе заболевания эти показатели к окончанию лечения приближались к контрольным значениям или полностью нормализовались.

Полученные данные подтверждают мнение М.А. Губина [2], что характер гемодинамических нарушений зависит от тяжести течения и фазы развития гнойно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области. По его мнению, инотропная кардиодепрессия, развившаяся у больных с гнойной инфекцией, связана, прежде всего, с эндогенной интоксикацией. В то же время собственные данные противоречат результатам исследования А.С. Черноусенко (1986), которая с помощью реоплетизмографии установила снижение ударного и минутного объемов крови, увеличение общего периферического сосудистого сопротивления у больных с флегмонами челюстно-лицевой области. Выявленные различия в функционировании ССС, с нашей точки зрения, можно объяснить как различными методами исследования, так и неоднородностью исследованных групп больных. Автор также не учитывала тяжесть течения заболевания и степень выраженности эндогенной интоксикации.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии эндогенной интоксикации, развивающейся у больных флегмонами челюстно-лицевой области, на функциональное состояние ССС. Следует отметить, что при «локализованных» флегмонах изменения периферической гемодинамики и сократительной способности миокарда носят характер адаптивной реакции и практически протекали без изменения этих показателей. У больных с распространённым флегмонозным процессом реакция сердечно-сосудистой системы на гнойно-воспалительный процесс была более выраженной и носила защитно-приспособительный характер в ответ на усиление эндогенной интоксикации. По мере прогрессирования гнойно-воспалительного процесса гемодинамические изменения усиливались параллельно нарастанию ЭИ. Это даёт основание считать, что функциональные нарушения ССС у больных этой группы носят гипердинамический характер. При развитии осложнений (медиастинит, сепсис) наблюдается гиподинамический характер кровообращения, что может быть обусловлено не только гиповолемией, но и снижением сократительной способности миокарда.

Результаты собственных исследований указывают на необходимость проведения дифференцированной медикаментозной терапии у больных флегмонами челюстно-лицевой области, направленной на коррекцию гемодинамических нарушений, улучшение метаболизма сердечной мышцы и повышение сократительной способности миокарда.

Литература (references)

1. Гайворонская Т.В. Оптимизация лечения больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... док. мед. наук. – М., 2008. – 37 с. [Gajvoronskaya T.V. *Optimizaciya lecheniya bol'nyh odontogennymi flegmonami chelyustno-licevoj oblasti (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie) (kand.diss)*. Optimization of treatment of patients with odontogenic phlegmon of the maxillofacial region (experimental clinical study) (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 2008. – 37 p. (in Russian)]
2. Губин М.А. Гемодинамические нарушения и их коррекция у больных с воспалительными процессами лица и шеи // *Стоматология*. – 1994. – №5. – С. 28-31. [Gubin M.A. *Stomatologiya*. Stomatology. – 1994. – N5. – P. 28-31. (in Russian)]
3. Грицук С.Ф., Безруков В.М., Шафронский А.П. Синдром системного воспалительного ответа и сепсис в клинике челюстно-лицевой хирургии // *Хирургия*. – 2000. – №1. – С. 47-53. [Gricuk S.F., Bezrukov V.M., SHafronskij A.P. *Hirurgiya*. Surgery. – 2000. – N1. – P. 47-53. (in Russian)]
4. Забелин А.С., Брылёв И.А., Семёнов С.А. Синдром эндогенной интоксикации у больных флегмонами лица и шеи // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2012. – Т.5, №2. – С. 398-400. [Zabelin A.S., Brylyov I.A., Semyonov S.A. *Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii*. Journal of Experimental and Clinical Surgery. – 2012. – V.5, N2. – P. 398-400. (in Russian)]
5. Калинина О.Ю., Гайков С.Н., Усанова Г.У. Диагностика и лечение абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области: общепринятые правила и собственный опыт // *Вестник клинической больницы*. – 2016. – №51. – С. 21-24. [Kalinina O.YU., Gajkov S.N., Usanova G.U. *Vestnik klinicheskoy bol'nicy*. Bulletin of Clinical Hospital. – 2016. – N51. – P. 21-24. (in Russian)]
6. Мишнёв О.Д., Щёголев А.И., Лысова Н.Л., Тинькова И.О. Печень и почки при эндотоксемии. М: РГМУ, 2003. – 210 с. [Mishnyov O.D., SHCHyogolev A.I., Lysova N.L., Tin'kova I.O. *Pechen' i pochki pri endotoksemii*. Liver and kidneys for endotoxemia. – Moscow: RGMU, 2003. – 210 p. (in Russian)]
7. Matilla K.Z. et al. Association between dental health and acute myocardial infarction // *British Medicine Journal*. – 1989. – V.25, N25. – P. 48-49.
8. Filiaci F., Riccardi E., Mitro V. et al. Disseminated necrotic mediastinitis spread from odontogenic abscess: our experience // *Annals of Stomatology*. – 2015. – V.6, N2. – P. 64-68.

Информация об авторах

Забелин Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача ОГБУЗ «Детская стоматологическая поликлиника». E-mail: zabelin_a_s@mail.ru

Шкитин Владимир Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vlshkitin@yandex.ru

УДК 616.314-08-039.71

14.01.14 Стоматология

ФТОРПРОФИЛАКТИКА КАРИЕСА КАК ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ СОТРУДНИЧЕСТВА РЕБЁНКА И СТОМАТОЛОГА

© Степанова Т.С., Кузьминская О.Ю., Фадеева О.М.

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

Цель. Повышение комплаентности ребёнка с врачом на стоматологическом приёме за счёт использования лака ProfluoridVarnish (Voco).

Методика. В дизайне простого открытого клинического исследования в амбулаторно-поликлинических условиях среди детей от 4 до 12 лет и их родителей была оценена роль фторпрофилактики лаком ProfluoridVarnish (VoCo) в достижении сотрудничества юных пациентов с врачом на стоматологическом приёме.

Результаты. Использование данного препарата в большинстве случаев оказывает благоприятное впечатление на ребёнка и помогает лечащему врачу в повышении комплаентности пациентов благодаря вкусовому разнообразию, приятному аромату и участию пациента в выборе вкуса. В 95% случаев дети соглашались на проведение чистки с последующим фторированием, а родители были мотивированы проводить данную процедуру на регулярной основе.

Заключение. Доказана эффективность использования лака ProfluoridVarnish (VoCo) для повышения комплаентности юного пациента и установлению позитивных отношений между стоматологом, ребёнком и родителями. Полученный опыт свидетельствует о том, что описанные выше неконтактные юные пациенты в дальнейшем легче взаимодействуют со стоматологом во время инвазивного лечения.

Ключевые слова: фтор, фторпрофилактика, гигиена, фторирование, детская стоматология

FLUORIDEPROPHYLAXIS OF CARIES AS AN IMPORTANT COMPONENT OF COOPERATION BETWEEN A CHILD AND A DENTIST

Stepanova T.S., Kuzminskaya O.Yu., Fadeeva O.M.

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

Objective. Increasing the child's compliance with the doctor at the dental appointment through the use of ProfluoridVarnish (Voco) varnish.

Methods. In the design of a simple open clinical study on an outpatient basis among children from 4 to 12 years old and their parents, the role of fluoroprophyllaxis with ProfluoridVarnish varnish (VoCo) in assessing the collaboration of young patients with a dentist was evaluated.

Results. The use of this drug in most cases makes a favorable impression on the child and helps the attending physician to increase patient compliance due to taste diversity, pleasant aroma and patient participation in the choice of taste. In 95% of cases, children agreed to cleaning followed by fluoridation, and parents were motivated to conduct this procedure on a regular basis.

Conclusion. The use of ProfluoridVarnish (VoCo) has been proven to increase the compliance of a young patient and establish a positive relationship between the dentist, the child and the parents. The experience gained indicates that the non-contact young patients described above later interact more easily with the dentist during invasive treatment.

Keywords: fluorine, fluoroprophyllaxis, hygiene, fluoridation, pediatric dentistry

Введение

Кариес зубов является актуальной проблемой современной стоматологии, представляющей серьезную угрозу состоянию стоматологического здоровья населения. По данным Кузьминой Э.М. (2009), распространенность данной патологии для временных зубов у детей 2 лет достигает 27,7%,

3 лет – 57,7%, 4 лет – 64,2%, 5 лет – 78,3%, 6 лет – 85,4. Те же показатели для постоянных зубов в 6 лет составляют 22%, в 12 лет – 73% [2].

В детском возрасте, ввиду анатомо-физиологических особенностей временных зубов, кариес развивается быстро, часто у ребёнка имеется недостаточное количество факторов, обуславливающих кариесрезистентность, а дентинные каналы широкие и короткие, что способствует скорому проникновению инфекционных агентов в полость зуба и развитию осложнений [1]. По мнению А.М. Соловьёвой (2009) один из наиболее эффективных способов предупреждения кариеса – это реминерализующая терапия с использованием фторидов, он признан врачами-стоматологами во всем мире [7]. Фториды способствуют рекристаллизации эмали, встраиванию и удержанию ионов кальция и фосфата. В результате образуется фторапатит, который повышает кислотоустойчивость эмали [3]. До недавнего времени считалось, что наибольший минерализующий и кариеспрофилактический эффект фторидов достигается при их поступлении в период формирования зубов до их прорезывания [3]. Однако, в настоящее время, понимание кариесстатических механизмов фторпрофилактики коренным образом изменилось. Кариеспрофилактический эффект фторидов связан с отложением в эмали фторапатитов, которые снижают проницаемость эмали и делают её более устойчивой к воздействию кислот [7].

В настоящее время принято выделять две стратегии фторпрофилактики (ВОЗ, 1994): 1) Постоянное неинтенсивное воздействие фтора путем создания его стабильной низкой концентрации в ротовой жидкости при использовании питьевой воды с оптимальной концентрацией фторида, искусственно фторированной соли, воды, молока, фторсодержащих таблеток, капель, витаминов, зубных паст и/или ежедневных полосканий полости рта его растворами низких концентраций. 2) Периодическое воздействие высококонцентрированных фторидов при проведении профессиональных или домашних аппликаций в виде геля, лака, пасты, раствора. Местную фторпрофилактику следует проводить 2-4 раза в год в зависимости от степени активности кариеса [1]. На рынке представлен большой выбор фторсодержащих препаратов с различным составом, формой выпуска, методикой применения: ClinproWhiteVarnish (3M ESPE), Bifluorid 12 (VoCo), Multifluorid (DMG), Фтор-Люкс (TehnoDent), Fluocalgel (Septodont), Белак-F (ВладМиВа). Для детского стоматологического приёма, на наш взгляд, весьма привлекательным вариантом для проведения фторирования является лак ProfluoridVarnish (VoCo), который мы использовали в своём исследовании. Он состоит из специальной смолы (колофоний) с содержанием 5% фторида натрия (22.600 ppm) и имеет пять приятных вкусовых вариаций: бабл-гам, вишня, мята, карамель со сливочным вкусом и дыня. Ребёнок может выбрать вкус, что помогает найти индивидуальный подход к каждому пациенту, в том числе и к детям с низкой комплаентностью. А также ProfluoridVarnish (VoCo) содержит оптимальное количество фторида натрия и ксилитол, который обладает кариесстатическим действием. При соприкосновении с ротовой жидкостью образуется плёнка, которая продолжительное время сохраняется на поверхности зубов. Препарат прозрачный, бесцветный, поэтому не оказывает отрицательного влияния на эстетику, что особенно важно при использовании у подростков. Лак имеет две формы выпуска: туба и унидозы. Последние наиболее удобны в использовании за счёт индивидуальной упаковки с необходимой порцией лака и кисточкой для его нанесения (рис. 1).

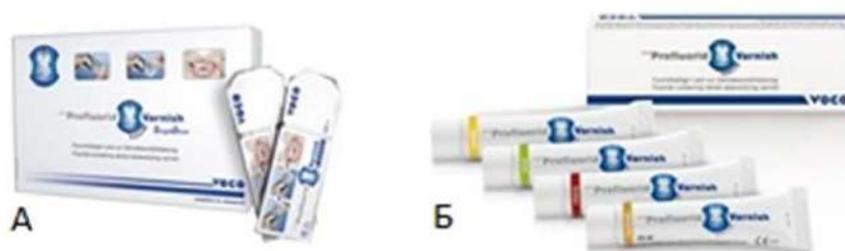


Рис. 1. ProfluoridVarnish (VoCo) в унидозах (А); в тубе (Б)

Цель исследования – повышение комплаентности ребёнка с врачом на стоматологическом приёме за счёт использования лака ProfluoridVarnish (VoCo).

В качестве задач исследования были определены следующие шаги: 1) изучить мнение родителей об отношении их ребенка к процедуре профессиональной чистки зубов с последующим их фторированием; 2) проанализировать впечатление детей от данной процедуры; 3) оценить степень сотрудничества ребенка с врачом-стоматологом при проведении профилактических мероприятий.

Методика

Работа проведена в дизайне простого открытого клинического исследования в амбулаторно-поликлинических условиях. В исследовании приняли участие 50 детей в возрасте от 4 до 12 лет и их родители, для них было составлено два вида анкет. Обследование пациентов включало: оценку гигиенического состояния рта, состояние твёрдых тканей зубов, оценка степени активности кариеса, состояние слизистой оболочки полости рта. Далее проводилась профессиональная чистка зубов с применением щёточек и паст, не содержащих фтора. Затем лак ProfluoridVarnish (VoCo) равномерно распределялся кисточкой из индивидуального комплекта – унидозы по всем поверхностям зубов, так, чтобы образовался тонкий его слой.

Для детей анкеты заполнялись врачом-стоматологом со слов ребёнка и оценивали следующие показатели: отношение пациента к посещению стоматологического кабинета, общее впечатление от чистки зубов, вкуса и запаха лака, влияние момента выбора вкуса препарата на расположение к процедуре, желание проведения повторной процедуры, что понравилось, а что нет.

Родители заполняли анкеты самостоятельно после приёма. Они включали следующие вопросы: реакцию ребёнка на процедуру профилактической чистки с последующим фторированием, оценку отношения ребёнка на нынешний приём, опрос о важности фторирования, его регулярности и влияния на дальнейшее сотрудничество ребёнка с врачом. Врач оценивал динамику готовности ребенка к сотрудничеству до и после процедуры профилактической чистки с последующим фторированием ProfluoridVarnish (VoCo).

Результаты исследования и их обсуждение

В своей работе Екимов Е.В., Сметанина А.А. (2018) отмечают, что низкой кариесрезистентности твёрдых тканей зубов способствуют следующие основные факторы: неудовлетворительный уровень гигиены полости рта, высокая доля простых углеводов в питании, низкая степень минерализации твёрдых тканей зубов у детей. Это со временем приводит к развитию кариеса [1]. По данным нашего исследования был определён уровень гигиенического состояния рта у всех участников. Так индекс гигиены по Фёдоровой-Володкиной был удовлетворительный у 5 человек (10%), неудовлетворительный у 34 обследованных (68%) и у 11 детей (22%) – плохой. Хорошего индекса не было выявлено ни у одного ребёнка. Также в результате плохой гигиены рта может развиваться воспаление со стороны тканей пародонта. У 40% детей был диагностирован хронический катаральный гингивит легкой степени тяжести. А тот факт, что на степень течения кариеса влияет низкая степень минерализации твёрдых тканей зубов подтверждено нашим исследованием. Степень активности кариеса: у 8% обследованных – низкая; 62% детей – средняя; 30% – высокая.

По мнению Е.В. Екимова и А.А. Сметанина (2018) отсутствие достаточных профилактических мероприятий кариеса повышает риск возникновения патологий постоянных зубов. Поэтому необходимы эффективные методы профилактики кариеса в различные периоды становления прикуса, особенно в период прорезывания и минерализации постоянных зубов, что подтверждают собственные исследования [1].

По данным А.С. Родионовой (2014) местные противокариозные мероприятия делятся на индивидуальные и профессиональные. Индивидуальные осуществляют пациенты самостоятельно, а профессиональные мероприятия включают тщательное удаление врачом-стоматологом или гигиенистом стоматологическим на зубного налета, в том числе из мест, не доступных для очистки в домашних условиях (фиссуры, апроксимальные поверхности зубов). При этом неотъемлемой частью профессиональных профилактических мероприятий является санитарно-просветительская работа с родителями и детьми, направленная на мотивацию к уходу за зубами и контроль гигиены рта, а также коррекцию питания [6]. Анкетирование родителей в рамках нашего исследования показало следующие результаты: 70% детей с волнением отнеслись к походу в стоматологический кабинет (со слов родителей), из них эмоциональное спокойствие после проведения профессиональной гигиены и фторирования было отмечено у 40%. Лунёва Н.А. отмечает (2009), что здоровье детей во многом зависит от родителей и модель санологичного поведения передаётся из поколения в поколение, как правило, по материнской линии [4]. Перед проведением профилактических мероприятий в нашем исследовании была проведена беседа с родителями, в которой им была донесена информация что оптимальной формой местной профессиональной фторпрофилактики является покрытие зубов фторидсодержащим лаком после удаления зубных отложений. Концентрация фторидов в лаке высока, благодаря этому, а также длительному удержанию пленки лака на поверхности зуба, лаки медленно выделяют фторид, обладая депонирующим эффектом. Зубные пасты же являются источником постоянного поступления в твёрдые ткани ионов фтора. Допустимая концентрация фторида в пастах 1500ppm, для детей

дошкольного возраста – 500ppm. Почти все родители в нашем исследовании считают процедуру фторирования необходимой (рис. 2А) и согласны проводить её на регулярной основе (50%). При этом 60% опрошенных считали посещение стоматолога эмоционально тяжёлым для своих детей (рис. 2Б), но все они (30 человек) изменили свое мнение после проведения процедуры профгигиены с последующим фторированием с использованием лака ProfluoridVarnish (VoCo).



Рис. 2. А – мнение родителей о необходимости процедуры фторирования зубов у детей; Б – мнение родителей об эмоциональной нагрузке на детей во время фторирования зубов

Анализ впечатлений детей от процедуры профессиональной чистки зубов с последующим их фторированием показал: 80% опрошенных положительно отозвались о проведённой процедуре (рис. 3А), особенно отмечая приятный вкус данного препарата (90%) и запах (рис. 3Б). Трое из 50-ти детей отказались выбрать вкус лака, остальные положительно отнеслись к возможности участия в процессе лечения, с удовольствием восприняли данный игровой момент и в дальнейшем захотели поделиться своим выбором с друзьями для сравнения вкусовых предпочтений. При этом 90% пациентов согласились совершить повторный визит к стоматологу и провести процедуру профессиональной гигиены рта с последующим фторированием, оставшиеся 10% детей не оценили вкуса и запаха данного препарата, и для них данная процедура была дискомфортна (со слов опрошенных).

Следует отметить, что все эти дети были с предыдущим резко негативным опытом общения со стоматологом. Несмотря на отсутствие явного положительного отношения к процедуре профилактической чистки с детьми нам удалось добиться сотрудничества при ее проведении: они выполняли команды врача, не проявляли негативных эмоций.



Рис. 3. А – отношение детей к выполненной профессиональной чистке зубов; Б – мнение детей о запахе лака, который использовался при процедуре фторирования

Врачи, проводившие процедуру профессиональной чистки зубов детям с последующим фторированием препаратом ProfluoridVarnish (VoCo) отметили положительное влияние вкусового сопровождения процедуры на отношение ребёнка к визиту. У 95% детей наблюдалась положительная динамика в настроении и готовности сотрудничать после предшествующей процедуры профессиональной чистки.

Работа с детьми требует от стоматолога знания особенностей психосоматики, т.к. чувство тревоги, страха требует психологической коррекции со стороны врача [5]. Благодаря вкусовому сопровождению препаратом ProfluoridVarnish (VoCo) данной процедуры был приобретён положительный опыт посещения стоматолога, как для детей, так и родителей, и в 50% случаев последние согласны проводить эту процедуру регулярно основе своим детям. Оценив результаты детских анкет, можно сделать вывод о том, что фторирование лаком

ProfluoridVarnish (VoCo) в большинстве случаев (>70%) оставило благоприятное впечатление именно за счет своих вкусовых свойств и возможности участия пациента в выборе вкуса. Выявлена высокая степень сотрудничества ребенка с его лечащим врачом после проведения процедуры фторирования. В 90% случаев маленький пациент был готов к повторному визиту к стоматологу.

Заключение

Несомненно, одним из наиболее эффективных способов профилактики кариеса у детей разного возраста является регулярное использование фторидов. Очень важно, чтобы пациенты с раннего возраста с удовольствием приходили к стоматологу. При этом, для укрепления положительных отношений между врачом, ребёнком и его родителями юному пациенту необходимы, по возможности, положительные впечатления от посещения стоматологического кабинета, проводимых манипуляций, особенно профилактических. Лак ProfluoridVarnish (VoCo) можно использовать как один из факторов повышения уровня комплаентности детей в условиях стоматологического приёма.

Полученный опыт свидетельствует о том, что описанные выше неконтактные юные пациенты в дальнейшем легче взаимодействуют со стоматологом во время инвазивного лечения.

Литература (references)

1. Екимов Е.В., Сметанин А.А. Повышение эффективности профилактических мероприятий кариеса зубов в детском возрасте с использованием реминерализующих средств (обзор литературы) // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. – №3. – С. 18-22. [Ekimov E.V., Smetanin A.A. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika*. Pediatric Dentistry and Prevention. – 2018. – N3. – P. 18-22. (in Russian)]
2. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Под редакцией проф. Э.М. Кузьминой. – М.: МГСУ, 2009. – 236 с. [Kuzmina E.M. *Stomatologicheskaya zaboлеваemost' naseleniya Rossii*. Dental morbidity in the Russian population. – Moscow: MGSU, 2009. – 236 p. (in Russian)]
3. Кузьмина Э.М., Кузьмина И.Н., Лапатина А.В., Смирнова Т.А. Роль фторидов в профилактике кариеса зубов: механизм действия, эффективность и безопасность (обзор литературы) // DENTAL FORUM. – 2013. – №5. С. 65-76. [Kuzmina E.M., Kuzmina I.N., Lapatina A.V., Smirnova T.A. DENTAL FORUM. – 2013. – N5. – P. 65-76. (in Russian)]
4. Лунева Н.А. Социологический анализ мотивации родителей к профилактике стоматологических заболеваний у детей // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2009. – №2. – С. 59-62. [Luneva N.A. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika*. Pediatric Dentistry and Prevention. – 2009. – N2. – P. 59-62. (in Russian)]
5. Луцкая И.К. Психологические аспекты лечения временных зубов // DENTAL MAGAZINE. – 2016. – №2. – С. 36-39. [Luckaja I.K. DENTAL MAGAZINE. – 2016. - N2. – P. 36-39. (in Russian)]
6. Родионова А.С. Современные аспекты применения местных фторидов для профилактики кариеса у детей // Институт стоматологии. – 2014. – №3. – С. 34-36. [Rodionova A.S. *Institut stomatologii*. Institute of Dentistry. – 2014. – N3. – P. 34-36. (in Russian)]
7. Соловьёва А.М. Основы противокариозного эффекта фторидов // Институт стоматологии. – 2009. – №4. – С. 32-34. [Solovyova A.M. *Institut stomatologii*. Institute of Dentistry. – 2009. – N4. – P. 32-34. (in Russian)]

Информация об авторах

Степанова Татьяна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tatastom@yandex.ru

Кузьминская Оксана Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kuzminskaya.ok@yandex.ru

Фадеева Ольга Михайловна – ординатор первого года кафедры детской стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fadeevaolia@rambler.ru

ОБЗОРЫ

УДК 616.379-008.64-053.2:616.12

14.01.08 Педиатрия

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Алимova И.Л.

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

Цель. Провести анализ основных результатов научных исследований кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО по проблеме кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Методика. Проведен анализ научной деятельности кафедры, публикаций, материалов докторской и кандидатских диссертации, выполненных на кафедре в течение последних 15 лет.

Результаты. Описаны метаболические нарушения и особенности углеводного обмена, сложности диагностики различных форм диабетической автономной нейропатии. Дана характеристика распространенности кардиоваскулярной формы и предложены критерии диагностики гастроинтестинальной формы по результатам суточной рН-метрии. Приведены результаты применения в комплексном лечении диабетической автономной нейропатии энерготропных препаратов. Отмечены достижения и указаны перспективы дальнейших исследований.

Заключение. Несмотря на проведенные исследования, полученные результаты и значительный вклад кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО в решении многих проблем, связанных с диабетической кардиальной автономной нейропатией, некоторые вопросы, касающиеся скрининга, диагностики и лечения данного осложнения у детей и подростков, остаются на сегодняшний день окончательно не решенными.

Ключевые слова: диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия, дети, подростки, диагностика, лечение

DIABETIC CARDIOVASCULAR AUTONOMOUS NEUROPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
Alimova I.L.*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To analyze the main results of scientific research of the Department of Hospital Pediatrics with a course of neonatology on the problem of cardiovascular autonomic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes.

Methods. The analysis of the scientific activities of the department, publications, materials of doctoral and master's theses performed at the department over the past 15 years.

Results. Metabolic disorders and features of carbohydrate metabolism, difficulties in diagnosing various forms of diabetic autonomic neuropathy are described. The prevalence of the cardiovascular form is characterized and the criteria for the diagnosis of gastrointestinal form are proposed according to the results of daily pH-metry. The results of the use of energetic drugs in the complex treatment of diabetic autonomic neuropathy are presented. Achievements are noted and prospects for further research are indicated.

Conclusion. Despite the studies, the results obtained and the significant contribution of the Department of Hospital Pediatrics neonatology course in solving many problems associated with diabetic cardiac autonomic neuropathy, some questions regarding the screening, diagnosis and treatment of this complication in children and adolescents remain today not resolved.

Keywords: diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, children, adolescents, diagnosis, treatment

Введение

До настоящего времени, несмотря на достижения и возможности современной медицины, создание системы диабетологической службы, разработку новых технологий лечения сахарного диабета, до конца не решенными остаются вопросы эффективной профилактики диабетических осложнений и коморбидных состояний, предупреждения инвалидизации и сохранения высокого качества жизни больных диабетом. Наиболее серьезным, но в то же время мало изученным осложнением является кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН), которая ассоциирована с синдромом внезапной сердечной смерти. На сегодняшний день сохраняется необходимость научных исследований по разработке подходов к диагностике, эффективной профилактике, лечению данного осложнения и ассоциированных с ним состояний, в том числе у детей и подростков.

Основные научные исследования кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО), которые проводились на протяжении последних 15 лет, по данной проблематике касались вопросов распространенности, особенностей метаболических процессов, оценки состояния сердечно-сосудистой, центральной нервной систем, патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта и разработки подходов к коррекции выявленных нарушений у детей с КАН.

Цель исследования – провести анализ основных результатов научных исследований кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО по проблеме кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Диагностика диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии

Кардиоваскулярная автономная нейропатия – одна из форм диабетической автономной нейропатии, при которой происходит нарушение регуляции сердечной деятельности и тонуса сосудов вследствие повреждения нервных волокон вегетативной нервной систем. Формирование данного осложнения сахарного диабета начинается в детском возрасте с преобладанием доклинической (бессимптомной) стадии. Сведения о частоте КАН у детей немногочисленны и противоречивы, приводятся цифры от 25% до 75% для разных клинических форм [16, 30, 39, 40]. Неоднозначность подобных противоречивых сведений зависит от когорты обследованных, а также является следствием разных подходов к диагностике и трактовке результатов инструментальных методов исследования.

На сегодняшний день установлена последовательность поражения автономной нервной системы при диабете: первоначальное нарушение парасимпатической, затем симпатической регуляции с формированием на далеко зашедших стадиях полной вегетативной блокады сердца, хотя в отношении хронологии нарушений единого мнения нет. В качестве критериев диагностики кардиоваскулярной нейропатии наиболее часто используются подходы, предложенные А.И. Vinik и D. Ziegler, заключающиеся в оценке 7 параметров variability сердечного ритма: показателей спектрального анализа (VLF – очень низкие волны, LF – низкочастотные волны, HF – высокочастотные волны) и результатов проб (с глубоким дыханием, 30/15, Вальсальвы, ортостатической) [41]. В других научных исследованиях предлагается использовать показатели частотного анализа (SDNN24 – стандартное отклонение всех нормальных синусовых RR интервалов, RMSSD – среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления), длительность скорректированного интервала QT [30]. Диагноз устанавливается при наличии отклонений от нормы в 2 или 3 из 5 или 7 изучаемых параметров. Интерпретация показателей variability сердечного ритма в ряде публикаций проводится в соответствии с различными рекомендациями, а в последние годы – согласно национальным российским рекомендациям по применению методики холтеровского мониторирования (ХМ) в клинической практике [31].

Для диагностики кардиоваскулярной нейропатии у пациентов с сахарным диабетом также применяется кардиоинтервалография (КИГ), в основном как скрининг-тест. В нашем исследовании по результатам КИГ-исследования оценивался показатель ΔX , с (вариационный размах), отражающий уровень активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы [1, 6]. Диагностически значимым считалось снижение этого показателя более 2 стандартных отклонений по отношению к возрастной норме. По результатам обследования 160 детей и подростков 7-17 лет с сахарным диабетом 1 типа длительностью 1-12 лет у 25,6% обследованных выявлено снижение variability сердечного ритма (ΔX). По результатам холтеровского мониторирования у данной группы обследованных пациентов анализ временных показателей ритма сердца, отражающих функцию разброса (SDNN) и функцию концентрации ритма (RMSSD), выявил у 30% больных снижение чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям, что свидетельствовало о наличии КАН. При сопоставлении

результатов разных методов обследования (КИГ и ХМ) признаки нарушения парасимпатической иннервации сердца по данным 2-х методов были обнаружены практически у всех пациентов. Окончательный диагноз устанавливался по результатам ХМ и распространенность данного осложнения составила 30%. Подобные результаты получены и в других исследованиях, основанных на анализе вариабельности ритма сердца с применением методики ХМ [30, 39, 40]. Однако проведенный анализ результатов исследования показал целесообразность (клиническую и экономическую) использования кардиоинтервалографического метода с применением компьютерных программ обработки данных для скрининг-диагностики кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии и отбора пациентов для дальнейшего проведения суточного мониторинга ЭКГ с целью подтверждающей диагностики.

Метаболический статус и углеводный обмен у пациентов с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией

Литературные данные о патогенетических механизмах диабетических осложнений свидетельствуют об их безусловной связи с дефицитом энергии на клеточном уровне [35, 38]. Энергетическая дисфункция при диабете типа 1 имеет сложный механизм развития и является следствием взаимодействия ряда факторов, наибольшее значение среди которых имеет хроническая гипергликемия. Несмотря на значительные достижения в области терапии сахарного диабета, современные методы лечения больных не позволяют добиться оптимального уровня компенсации (гликированный гемоглобин $HbA_{1c} < 7,5\%$) заболевания у большинства пациентов, особенно подросткового возраста [2, 3, 15], и остановить прогрессирование патологического процесса. При этом известно, что принятые критерии компенсации сахарного диабета по уровню HbA_{1c} не дают достаточно полного представления о состоянии метаболизма у больных сахарным диабетом, поэтому для достижения оптимального метаболического, а не только гликемического, контроля заболевания необходим поиск других дополнительных критериев состояния энергетического обмена.

Исследования кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО в этом направлении были проведены совместно с научно-исследовательской лабораторией общей патологии (зав. – д.м.н. проф. Сухоруков В.С.) Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Цитохимический анализ ферментного статуса лимфоцитов компьютерным методом морфометрии (пакет программ «Видеотест», методика В.С. Сухорукова, Е.В. Тозлиян) выявил выраженные признаки энергетической дисфункции в группе пациентов с КАН, даже имеющих показатели $HbA_{1c} < 9,0\%$ (состояние компенсации и субкомпенсации) [1, 12, 13]. Уменьшение в клетке количества (17,3±0,5 усл. ед., $p=0,035$), размеров (1,68±0,01 мкм², $p=0,28$) и оптической плотности гранул сукцинатдегидрогеназы (0,17±0,01 усл. ед., $p=0,034$) указывало на снижение интенсивности энергетического метаболизма, а увеличение гетерогенности гранул по оптической плотности (81,5±4,9 усл. ед., $p=0,045$) – о депрессии части митохондрий и компенсаторной гиперактивации других. Наиболее выраженное снижение функциональной активности энергетического аппарата клетки (оптической плотности гранул сукцинатдегидрогеназы) отмечалось у подростков (15-17 лет) по сравнению с детьми (10-14 лет) (0,17±0,03 усл. ед. и 0,24 ±0,02 усл. ед. соответственно, $p < 0,001$). Условия напряженной метаболической адаптации в период ускоренного физического и полового развития с повышением нагрузки на регуляторные нейро-эндокринные системы организма способствуют быстрому прогрессированию энергетической недостаточности у пациентов подросткового возраста.

При индивидуальном анализе более чем у половины больных с КАН (60,3%) активность сукцинатдегидрогеназы была сниженной. В этой же группе у 59,2% пациентов отмечалось повышение уровня общего холестерина и 20,4% из них имели прогностически неблагоприятные варианты дислипидемий за счет одновременного повышения уровня общего холестерина более 6,0 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности более 4,0 ммоль/л и снижения холестерина липопротеинов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л.

Исследование углеводного обмена методом непрерывного мониторинга гликемии с помощью системы i-Pro 2 «ММТ-7745» показало, что на сопоставимых режимах инсулинотерапии и самоконтроля пациенты с КАН в сравнении с больными без данного осложнения имели более длительные (350 и 95 мин., $p=0,008$) периоды гипогликемий и высокую ночную вариабельность гликемии (2,0 ммоль/л и 1,2 ммоль/л, $p=0,058$). Эпизоды ночной гипогликемии также чаще регистрировались у пациентов с КАН (73% и 26%, $p < 0,001$) и были более длительными (279 мин. (160-399) и 170 мин. (133-263), $p=0,051$). У 56% пациентов с КАН регистрировались клинически

значимые гипогликемии ($p=0,035$) с максимальной длительностью при уровне $<2,2$ ммоль/л (326 мин (280-372), $p=0,023$).

Бессимптомный характер гипогликемии также чаще имели пациенты с КАН (67% и 33%, $p=0,044$) и частота пролонгированных (более 120 мин.) бессимптомных гипогликемий $<3,0$ ммоль/л была у них выше (50% и 20%, $p=0,048$) [17, 21, 23].

Таким образом, у пациентов с КАН выявлены признаки клеточного энергетического дефицита при высокой вариабельности гликемии и частой регистрации длительных, клинически значимых бессимптомных пролонгированных гипогликемий в ночные часы.

Патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией

В условиях длительной метаболической декомпенсации наиболее подвержены развитию патологических изменений структуры тканей и органов, функционирование которых требует больших энергетических затрат, в первую очередь, это относится к сердечно-сосудистой системе. В собственном исследовании было показано, что кардиоваскулярная нейропатия способствует формированию диастолической дисфункции левого желудочка миокарда, которая была выявлена у 20% пациентов по данным эхокардиографии (значение показателя соотношения скоростей потоков в фазы раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка $\leq 1,0$) [1, 5, 6]. При анализе морфометрических показателей у больных с нарушенной диастолической функцией левого желудочка отмечались признаки гипертрофии миокарда на фоне повышения его диастолической ригидности: увеличение массы миокарда, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, уменьшение индекса конечного диастолического объема при наличии тенденции к увеличению размеров левого предсердия (табл. 1).

Таблица 1. Морфометрические параметры миокарда в зависимости от состояния диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) у больных кардиоваскулярной автономной нейропатией (КАН)

Показатель	Контрольная группа, n=25	Пациенты с КАН	
		С нарушенной ДФЛЖ, n=12	С нормальной ДФЛЖ, n=21
КДО/ППТ, Ме 25-75%	73,6 71,6-75,7	63,4* 54,9-71,2	66,8 63-73,8
ЛП, мм, Ме 25-75%	25,1 24,5-28,7	29,2 27,7-30	27,8 25,9-29
ТМЖП, мм, Ме 25-75%	6,5 5,3-7	7,4* 6,5-7,9	6,8* 5,5-6,2
ТЗСЛЖ, мм, Ме 25-75%	5,3 5,1-5,8	6,5* 6-7,5	6,1 5,2-6,6
ММЛЖ, г, Ме 25-75%	80,8 55,2-83	100,9* 87,6-142	89 77-98,7

Примечание: $p<0,05$ при сравнении показателей контрольной группы и пациентов с КАН; * – $p<0,05$ при сравнении показателей между группами больных КАН

Проведенный корреляционный анализ показал, что уменьшение парасимпатического влияния на сердце (SDNN) коррелирует со снижением скорости трансмитрального диастолического потока в фазу раннего наполнения ($r=+0,47$, $p=0,032$) и увеличением скорости трансмитрального диастолического потока в фазу позднего наполнения ($r=-0,51$, $p=0,025$). Полученные данные подтвердили мнение, что нарушение кардиальной иннервации непосредственно участвует в формировании дисфункции левого желудочка.

В настоящее время при развитии сахарного диабета 1 типа в детском возрасте продолжительность жизни больных остается ниже среднепопуляционной. Среди основных причин смерти взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа называется синдром внезапной смерти во сне (dead in bed syndrome), который связывают с удлинением интервала QT вследствие гипогликемии на фоне вегетативной нейропатии, а также возможных генетических влияний [29, 38].

Согласно результатам проведенного нами холтеровского мониторирования у пациентов с КАН жизнеугрожающие аритмии не были зарегистрированы, однако длительность среднесуточного интервала QTc, превышающая патологические значения (более 450 мс), отмечалась чаще (90%) в

сравнении с пациентами без КАН (60%), $p=0,003$). Такая же тенденция прослеживалась в дневные (90% и 54%, $p=0,001$) и ночные часы (87% и 40%, $p<0,001$). При этом у пациентов с КАН интервал QTc >450 мс чаще (50% и 20%, $p=0,041$) и с наибольшим временем регистрации (40 минут и 17 мин., $p=0,003$) отмечался при клинически значимой пролонгированной гипогликемии [4, 17, 20].

По результатам регрессионного анализа кардиоваскулярная автономная нейропатия, гипогликемии уровня $\geq 3,0$ и $\leq 3,9$ ммоль/л и $\geq 2,2$ и $< 3,0$ ммоль/л, длительность заболевания, женский пол являются статистически значимыми факторами риска, ассоциированными с удлинением интервала QTc. Однако шансы удлинения QTc увеличиваются более чем в 8 раз при наличии кардиоваскулярной автономной нейропатии и более чем в 9 раз при клинически значимой гипогликемии (табл. 2) [19, 22].

Таблица 2. Результаты многомерной логистической регрессии факторов риска удлинения QTc

Показатели	ОШ	95% ДИ	Коэффициент β	p
Возраст, лет	0,83	0,59-1,16	-0,19	0,278
Пол, м/ж	0,19	0,05-0,66	-1,66	0,009
HbA _{1c} , %	1,33	0,98-1,83	0,29	0,071
Длительность заболевания, годы	1,25	1,04-1,50	0,22	0,019
КАН	8,99	4,45-22,91	2,20	0,001
Гипогликемия $\geq 3,0$ и $\leq 3,9$ ммоль/л	1,74	1,88-11,96	1,56	0,001
Гипогликемия $\geq 2,2$ и $< 3,0$ ммоль/л	9,77	3,87-21,13	2,28	0,007
Гипогликемия $< 2,2$ ммоль/л	1,40	0,00-Н/Д	16,46	0,978
Гипогликемия $< 3,0$ ммоль/л длительностью ≥ 120 мин.	16,97	0,00-Н/Д	16,64	0,983

Примечание: данные представлены в виде отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (ДИ), регрессионных коэффициентов (β), Н/Д-недостовверные значения

Таким образом, полученные данные показали необходимость, с одной стороны, контроля сердечного ритма, а с другой – профилактики гипогликемических состояний у пациентов с КАН.

Изменения биоэлектрической активности мозга у пациентов с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией.

Учитывая то, что прогностически неблагоприятные состояния (бессимптомные пролонгированные гипогликемии, удлинение интервала QT) у пациентов с КАН регистрируются преимущественно в ночные часы, было проведено многофункциональное исследование ЭЭГ сна, ЭКГ и гликемии, которое позволяет оценить взаимосвязь функционального состояния ЦНС и сердечно-сосудистой системы в аспекте изменяющегося уровня гликемии [17, 18].

У пациентов с КАН нормальная ЭЭГ сна не регистрировалась, однако различные нарушения встречались чаще в сравнении с пациентами без КАН: гиперсинхронный ритм (100% и 25%, $p<0,001$), заостренные волны фоновой активности (100% и 40%, $p<0,001$) и легкие пароксизмальные нарушения (100% и 50%, $p=0,001$). При бессимптомной пролонгированной гипогликемии у пациентов с КАН чаще (25%, $p=0,032$) отмечались сочетанные изменения ЭЭГ сна. При проведении множественного корреляционного анализа у пациентов с КАН была установлена прямая корреляционная взаимосвязь частоты регистрации бессимптомной гипогликемии с частотой регистрации пароксизмальной активности ($r=+0,87$, $p<0,05$) гиперсинхронного ритма ($r=+0,63$, $p<0,05$). При этом при анализе частных коэффициентов корреляции взаимосвязь между частотой регистрации бессимптомной гипогликемии и изменений на ЭЭГ усиливалась при одновременной регистрации легких пароксизмальных нарушений и других изменений ЭЭГ. На рисунке представлен фрагмент ночного многофункционального исследования у пациента с кардиоваскулярной автономной нейропатией.

Диагностика состояния вегетативной регуляции сердечного ритма по данным ХМ у пациентов с КАН показала высокую активность симпатического звена вегетативной нервной системы (амплитуда моды, АМо), не меняющуюся при различных показателях гликемии (при гипогликемии – 65% (40-78), оптимальной гликемии – 50% (40-70), гипергликемии – 55% (40-65), $p=0,112$) и тяжести гипогликемии. При проведении корреляционного анализа между показателями АМо на участках бессимптомной гипогликемии и частотой регистрации различных изменений на ЭЭГ сна достоверной корреляционной взаимосвязи не получено ($p>0,05$), что подтверждает отсутствие интегрированной адаптационно-компенсаторной реакции сердечно-сосудистой и центральной нервной систем на гипогликемию у пациентов с КАН [17, 23].

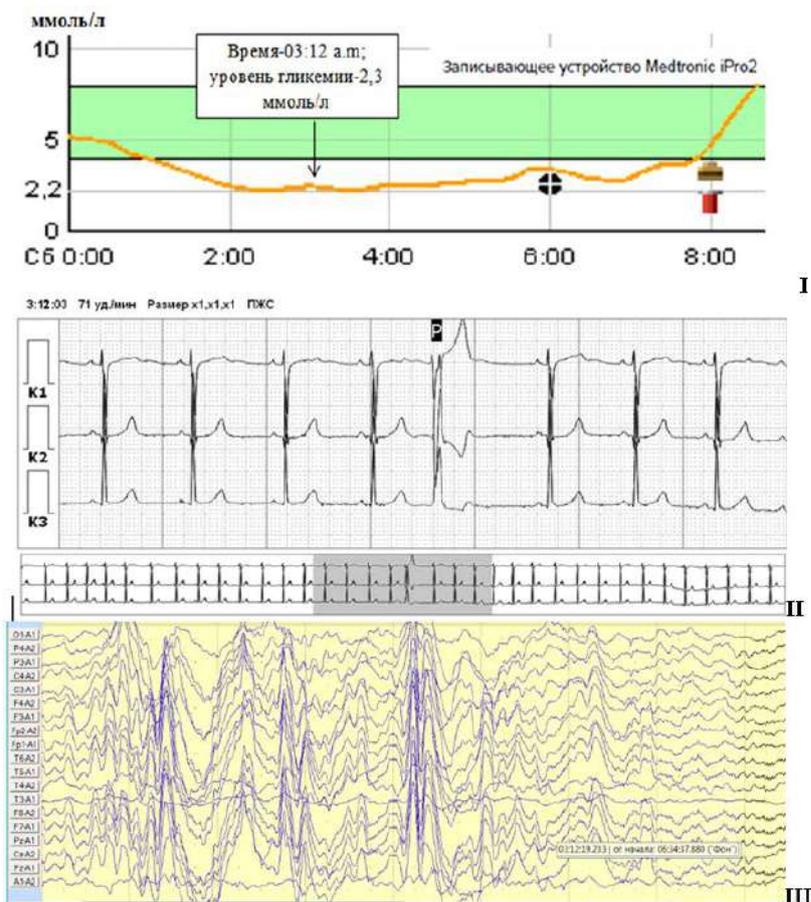


Рис. 1. Пациент М., 15 лет. Диагноз: Сахарный диабет 1 тип. Осложнения: дистальная сенсомоторная нейропатия, кардиоваскулярная автономная нейропатия. На фрагменте I (непрерывный мониторинг гликемии) регистрируется гипогликемия 2,3 ммоль/л. Фрагмент II (ХМ): регистрируется синусовый ритм с ЧСС 71 уд/мин, длительностью QTc 458 мс, желудочковая экстрасистола. Фрагмент III (мониторинг ЭЭГ сна): регистрируется 3-я стадия сна, гиперсинхронный ритм

По результатам проведенного многофункционального исследования были предложены критерии диагностики синдрома нарушенного распознавания гипогликемии у пациентов с КАН: пролонгированная (более 120 мин.) бессимптомная гипогликемии ($<3,0$ ммоль/л), сочетанные нарушения ЭЭГ сна, отсутствие повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией.

Следует признать, что поражение вегетативной нервной системы при сахарном диабете носит системный характер и не ограничивается изолированным повреждением вегетативных проводников, регулирующих сердечный ритм. Известно, что гастроинтестинальные симптомы встречаются у больных сахарным диабетом чаще, чем в общей популяции. Среди них наиболее изученными являются нарушения эвакуации пищи из желудка в тонкую кишку (диабетический гастропарез). К методам исследования пищеварительной системы, косвенно подтверждающим наличие у больных сахарным диабетом моторно-эвакуаторных нарушений вследствие диабетической автономной нейропатии, относятся эндоскопический метод, ультразвуковая диагностика, рентгеноконтрастные методы исследования, электрогастроэнтерография и другие, которые, однако, не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. До сих пор «золотым стандартом» определения скорости опорожнения желудка остается скинтиграфия с пищей, в которую введен изотоп технеция-99. Необходимо отметить, что такой метод исследования доступен только в отдельных крупных специализированных научных центрах, так

же как и методика исследования гастро-дуоденального транзита с использованием дыхательного теста с ¹³C-каприловой кислотой. В литературе имеются единичные сведения о применении этих методов исследования у детей [34, 38].

Сложность гастроинтестинальных функций определяется многоуровневой формой организации системы пищеварения, поэтому проявления автономной нейропатии могут иметь множество клинических форм. К ним, кроме нарушений гастродуоденальной проходимости, относятся нарушения глотания, гастроэзофагеальный рефлюкс, двигательные нарушения желчевыводящих путей, запоры, диарея, анальное недержание.

В собственном исследовании изучали частоту встречаемости и клинико-функциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у 52 подростков в возрасте 12-17 лет с сахарным диабетом 1 типа, у 14 из которых была диагностирована кардиоваскулярная форма автономной нейропатии [9, 24-26]. По результатам комплексного использования с применением метода суточной рН-метрии установлены малосимптомный характер течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога у 11,5% больных), высокая частота рефлюкс-эзофагита (42,8%, $p=0,024$) и патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса (78,5%, $p=0,018$) выраженной интенсивности и сохранение патологической рефлюксной активности в ночной период времени (96%, $p=0,034$) (рис. 2).

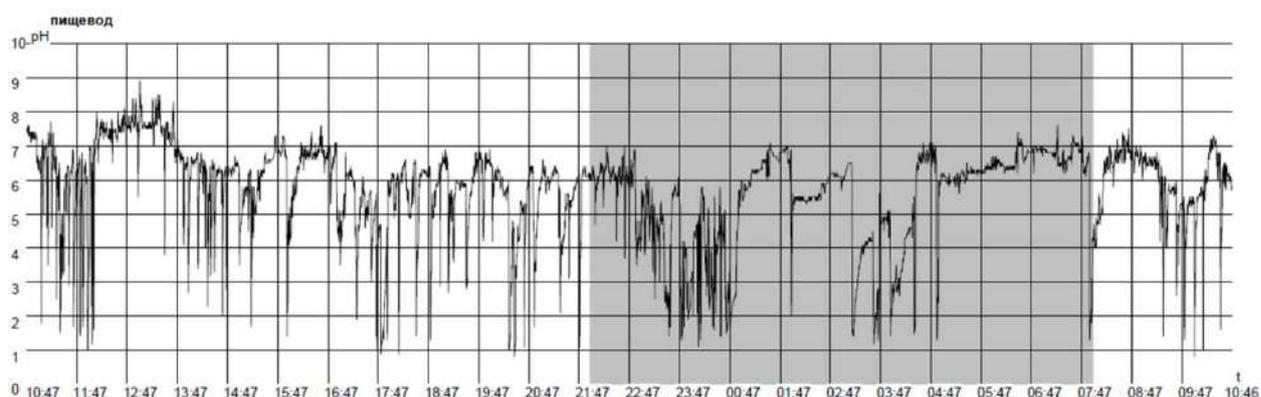


Рис. 2. Суточная рН-грамма пищевода пациентки В., 16 лет. Диагноз: сахарный диабет 1 типа. Осложнения: дистальная сенсомоторная нейропатия, кардиоваскулярная автономная нейропатия. В дневной и ночной (темный участок рН-граммы) периоды отмечаются патологические кислые ГЭР различной интенсивности и продолжительности

По мере нарастания тяжести кардиоваскулярной нейропатии наблюдалось увеличение рефлюксной интенсивности, что показал корреляционный анализ, выявивший обратную взаимосвязь показателей, характеризующих парасимпатическую активность блуждающего нерва (ΔX) с рН-метрическими характеристиками кислого гастроэзофагеального рефлюкса (г с количеством рефлюксов в ночные часы $=-0,50$; $p=0,002$). Кроме того, сильная взаимосвязь показателя вариабельности гликемии установлена с количеством кислых гастроэзофагеальных рефлюксов длительностью более 5 мин. ($+0,80$, $<0,001$) и продолжительностью наиболее длительного кислого гастроэзофагеального рефлюкса ($+0,77$ $<0,001$). Другими словами, по мере увеличения вариабельности гликемии кислый гастроэзофагеальный рефлюкс приобретает и усиливает свои патологические свойства (рис. 3).

На основании данных логистической регрессии было построено уравнение вероятности развития патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса в ночной период с учетом совместного влияния факторов риска: КАН и вариабельности гликемии (рис. 4) с чувствительностью прогнозирования 100,0% и специфичностью 84,2% [24, 27].

Учитывая установленную другими авторами высокую степень корреляции между признаками двух форм диабетической автономной нейропатии (кардиоваскулярной и гастроинтестинальной), исследование было проведено, в том числе, и с целью разработки критериев диагностики гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии по результатам суточной рН-метрии.

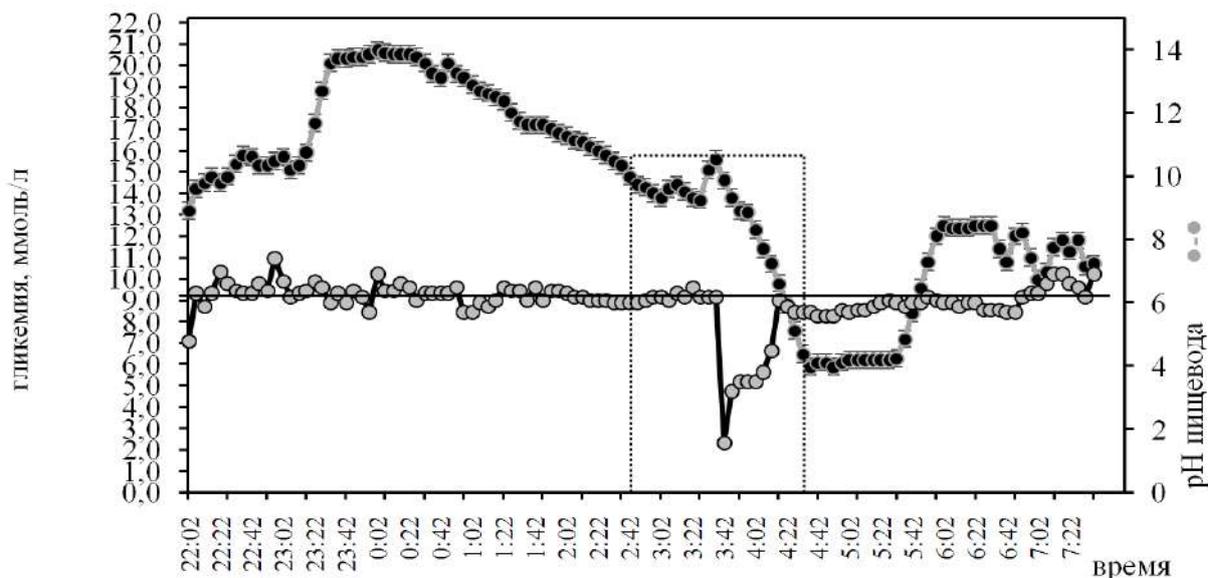


Рис. 3. Пациент Н, 15 лет. Диагноз: сахарный диабет 1 типа. Осложнения: дистальная сенсомоторная нейропатия, сердечно-сосудистая автономная нейропатия. Бифункциональный мониторинг гликемии и pH пищевода в ночной период. В ночной период наблюдается высокая вариабельность гликемии: σ гликемии 4,49 ммоль/л и 3 эпизода высоких экскурсий гликемии > 10,0 ммоль/л. В момент снижения гликемии с 15 ммоль/л до 6 ммоль/л регистрируется эпизод кислого патологического гастроэзофагеального рефлюкса длительностью около 40 мин.

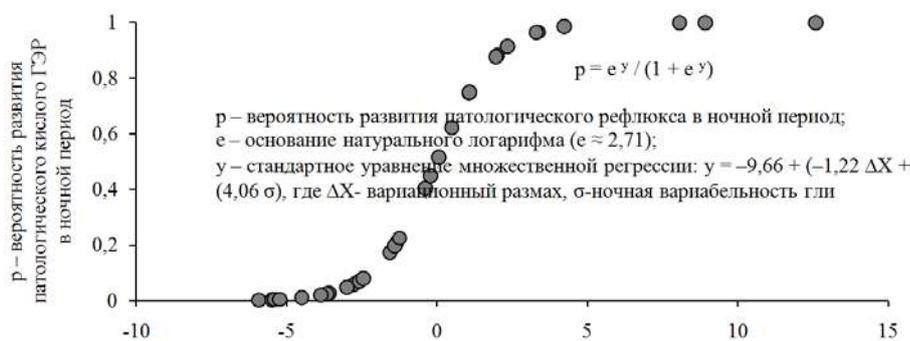


Рис. 4. График уравнения вероятности развития патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса в ночной период

Представленные результаты позволили рассматривать количество ночных кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в качестве наиболее вероятного маркера гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии. С целью подтверждения данного предположения и выделения оптимального порогового значения количества рефлюксов был проведен анализ операционной характеристической (ROC) кривой количества кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в ночной период. Из полученных данных следует, что количество кислых рефлюксов в ночной период является достоверным тестом, имеющим хорошую информативность ($AUC=0,75$) для выявления моторных нарушений пищевода, ассоциированных с диабетической автономной нейропатией. Максимально точное пороговое значение соответствовало количеству патологических рефлюксов в ночной период больше 13 (чувствительность – 90,9%; специфичность – 64,2%). Данный показатель следует принимать во внимание у пациентов с верифицированным диагнозом сердечно-сосудистой формы диабетической автономной нейропатии для решения вопроса о наличии других ее проявлений, тем более что развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подавляющего большинства больных не сопровождалось типичными пищеводными жалобами [7, 8, 24]. Таким образом, вопрос о патогенетических факторах развития моторных нарушений пищевода, как и в целом всего

желудочно-кишечного тракта, при сахарном диабете и КАН далеко не решён окончательно. При этом предложенные методы исследования с конкретной интерпретацией результатов, оценивающие непосредственное влияние блуждающего нерва на моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, могут быть использованы в клинической практике. Диабетической автономной нейропатии наряду с длительностью заболевания, хронической декомпенсацией углеводного обмена, аутоиммунными процессами, микроангиопатией отводится ведущая роль в развитии хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Одним из методов, позволяющим наиболее точно охарактеризовать состояние слизистой оболочки желудка и уточнить патогенетические механизмы ее повреждения, лежащие в основе хронического гастрита, является морфометрическое исследование гастробиоптатов, которое в нашем исследовании было выполнено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ старшим научным сотрудником к.м.н. С.М. Баженовым. Исследования в этом направлении имеют определенное значение, так как стандартизированная терапия хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter Pylori*, не учитывает весь комплекс патологических изменений в слизистой оболочке желудка при сахарном диабете и не может полностью создать условия, направленные на полноценное обеспечение местных репаративных процессов.

По результатам стандартного гистологического исследования биоптатов антрального отдела желудка у пациентов с КАН морфологическая верификация хронического поверхностного гастрита (40,0%) и обсемененность *H.Pylori* слабой и умеренной степени (66,7%) были сопоставимы с данными пациентов без КАН ($p>0,05$). Однако у пациентов с нейропатией контаминация *H.Pylori* во всех случаях сочеталась с наличием дуодено-гастрального рефлюкса (18,1%; $p=0,013$). При этом клиническая картина хронического гастрита характеризовалась малосимптомностью и неспецифичностью жалоб, болевой синдром отмечался только у трети обследованных. При стандартном морфологическом исследовании биоптатов статистически значимых особенностей активности, выраженности воспалительного процесса при хроническом поверхностном гастрите у пациентов с КАН не получено.

По данным морфометрического исследования состояния эпителия слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных КАН хронический поверхностный гастрит сопровождался нарушением процессов дифференцировки (уменьшение высоты поверхностного эпителия) и снижением функциональной активности поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка (менее интенсивное окрашивание внутриклеточных гранул фуксином) в условиях нарушенной микроциркуляции (уменьшение площади и количества капилляров в 1000 мкм² валика) и эндотелиальной дисфункции (увеличение клеток эндотелия в капилляре), а также увеличением общей клеточности собственной пластинки с преобладанием плазмочитов относительно лимфоцитов (1:2,4) (табл. 3), что свидетельствовало о длительно текущем воспалительном процессе в слизистой оболочке желудка в условиях персистенции *Helicobacter Pylori* и воздействия дуодено-гастрального рефлюкса и отчасти было обусловлено поздней диагностикой хронического гастрита в связи со стертой клинической картиной заболевания у пациентов с КАН [11, 28].

Таблица 3. Морфометрические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и группы сравнения при хроническом поверхностном гастрите

Морфометрические показатели, Me (25-75%)	КАН+	КАН-	Группа сравнения	P
	1	2	3	
Высота поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка, мкм	23 (22;26)	25 (24;26)	26 (24;28)	P1-3=0,043 P 1-2=0,047 P2-3>0,05
Площадь капилляров в 1000 мкм ² валика, мкм ²	76 (51;92)	91(63;147)	95 (89;126)	P1-3=0,051 P 1-2=0,049 P2-3>0,05
Количество капилляров в 1000 мкм ² валика	6,0 (4,9;7,6)	6,9 (4,9;10,4)	8,5 (7,6;11,1)	P1-3=0,003 P 1-2=0,034 P2-3>0,05
Количество клеток эндотелия в 1 капилляре	16 (13;19)	15 (13;18)	13 (11;14)	P1-3=0,013 P 1-2>0,05 P2-3>0,05
Общая клеточность стромы на 1 мкм ² валиков	2,4 (2,1;2,7)	2,1 (1,9;2,3)	1,8 (1,7;2,0)	P1-3<0,001 P 1-2=0,007 P2-3>0,05

Подходы к лечению диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии

На сегодняшний день основным патогенетически оправданным и клинически подтвержденным методом профилактики и лечения КАН является достижение и поддержание оптимального гликемического контроля с отсутствием высокой вариабельности гликемии.

В исследовании DCCT было показано, что качественный контроль гликемии более эффективен как профилактический, но не как лечебный метод диабетической нейропатии и при долгосрочных проявлениях нейропатии её обратное развитие даже после достижения стойкой компенсации углеводного обмена сомнительно [36, 37]. При этом существующая теория «метаболической памяти» настраивает на необходимость «жесткого» гликемического контроля, начиная с самых ранних этапов заболевания, прежде всего, за счет совершенствования препаратов инсулина, методов инсулинотерапии и самоконтроля.

Таким образом, необходимость изучения проблем, связанных с диагностикой гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии, диктуется возрастающим числом больных сахарным диабетом и КАН, имеющих как клинические, так и бессимптомные формы гастроинтестинальных расстройств. В свою очередь, гастроэнтерологические нарушения негативно влияют на течение диабета и осложняют эффективное ведение больного с точки зрения достижения целевых значений гликемии.

В собственном исследовании 13 пациентам с КАН, у которых при исходном обследовании регистрировались высокая ночная вариабельность гликемии и патологической ночной гастроэзофагеальный рефлюкс, были переведены на помповую инсулинотерапию, при этом медикаментозное лечение выявленных моторных нарушений пищевода пациенты не получали [24]. При динамическом бифункциональном мониторинге рН пищевода и гликемии достижение стабильной ночной гликемии установлено у 9 (69,2%) пациентов. Уменьшение вариабельности гликемии до значений, характерных для стабильной гликемии в ночной период (2,2 (2,1-3,0) ммоль/л и 1,6 (1,1-1,9) ммоль/л, $p=0,019$) приводило к существенному снижению и нормализации рН-метрических характеристик кислого гастроэзофагеального рефлюкса в ночной период исследования (табл. 4).

Таблица 4. Показатели рН-метрии при исходном и динамическом обследовании пациентов, достигших стабильной ночной гликемии

Параметры рН-метрии	Исходно		В динамике		p
	Me	25-75%	Me	25-75%	
Длительность рН пищевода <4,0, %	5,0	4,0-49,0	1,0	0-3,5	0,007
Общее количество кислых рефлюксов, шт.	4,0	2,0-17,0	3,0	0-5,0	0,374
Количество кислых рефлюксов >5 мин, шт.	1,0	1,0-8,0	0	0-0	0,007
Время наиболее длительного кислого рефлюкса, мин.	28,0	12,0-186,0	1,3	0-2,4	0,007

При индивидуальном анализе частота встречаемости патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса в ночной период у пациентов, достигших стабильной гликемии, значительно снизилась и составила 22,2% (у 2 из 9, $p=0,001$). У четырех пациентов, несмотря на весь комплекс лечебных мероприятий, вариабельность гликемии в ночной период оставалась высокой. При динамическом обследовании частота встречаемости ночного патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса у них не изменилась.

У 55% детей с КАН достижение компенсации углеводного обмена ($HbA_{1c}<7,5\%$) не сопровождалось положительной динамикой показателей структурно-функционального состояния ССС ($p>0,05$) [1, 6]. Поэтому важным для клинической практики является вопрос о возможности путем медикаментозной коррекции, помимо инсулинотерапии, подвергнуть обратному развитию начальные проявления КАН и ассоциированные с ней патологические состояния.

Результаты проведенных клинических исследований ряда препаратов (вазоактивные средства, ингибиторы альдозредуктазы, ингибиторы протеинкиназы) не позволяют рассматривать их в качестве необходимой терапевтической группы, имеющей значительное воздействие на течение диабетической нейропатии. В директивных документах, касающихся терапии сахарного диабета и его осложнений, в основном речь идет о симптоматическом лечении болевой формы диабетической нейропатии с применением антидепрессантов, противосудорожных средств и опиоидов.

В то же время в научной литературе предлагается использование препаратов тиоктовой кислоты, витаминов группы В, витамина Е, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов альдостерона, блокаторов кальциевых каналов для стабилизации или улучшения диабетической нейропатии. Многие авторы высказывают мнение о том, что необходимой составляющей лечения диабетической нейропатии является метаболическая терапия, ведущее место в которой занимают препараты тиоктовой кислоты. В отечественной литературе имеются публикации об эффективности и безопасности применения этих лекарственных средств у детей и подростков для лечения диабетической нейропатии [14, 32, 33].

В собственном исследовании у 54 пациентов с установленным диагнозом КАН применялись препараты тиоктовой кислоты per os по схеме 600 мг 1 раз в сут. в течение 2 мес. При динамическом обследовании через 2 мес. на фоне энерготропной терапии цитохимические показатели активности сукцинатдегидрогеназы пришли к норме у 88,2% пациентов ($p=0,045$). В группе пациентов, не принимавших рекомендованные энерготропные препараты, за данный промежуток времени показатели активности сукцинатдегидрогеназы не изменились [1, 12, 13].

Следует подчеркнуть, что улучшение показателей активности сукцинатдегидрогеназы на фоне приема энерготропных препаратов сопровождалось снижением уровня HbA_{1c} ($10,9\pm 0,6\%$ и $9,8\pm 0,4\%$ соответственно, $p=0,049$) и тенденцией к увеличению количества детей в состоянии оптимальной компенсации углеводного обмена (22,9% и 31,2% соответственно, $p>0,05$), хотя статистически значимых различий по уровню HbA_{1c} исходно и после завершения лечения между сравниваемыми группами не получено. В динамике не произошло статистически значимого изменения суточной дозы инсулина ($0,89\pm 0,04$ ЕД/кг и $0,87\pm 0,08$ ЕД/кг соответственно, $p>0,05$), поэтому положительные изменения показателей углеводного обмена, по-видимому, связаны с улучшением качества самоконтроля заболевания.

Динамика показателей КИГ и ХМ свидетельствовала об уменьшении дисбаланса в соотношении активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. При индивидуальном анализе улучшение вариабельности сердечного ритма отмечено у 68% пациентов ($p=0,054$). Эффективность применения энерготропной терапии у детей с признаками поражения миокарда подтверждалась нормализацией скоростных показателей трансмитрального диастолического потока (Е/А 1,41 при 1,57 в контроле, $p>0,05$) за счет снижения скорости потока в фазу предсердного диастолического наполнения левого желудочка (60 см/сек при 55 см/с в контроле, $p>0,05$). Подобная динамика наблюдалась у 77% детей ($p=0,047$). Кроме того, улучшение диастолического наполнения левого желудочка происходило на фоне увеличения конечного диастолического индекса (68,8 при 73,6 в контроле, $p>0,05$), вероятно, за счет уменьшения ригидности миокарда в фазу диастолы. Наблюдалось также уменьшение массы миокарда левого желудочка (92 г при 80,8 г в контроле, $p>0,05$), толщины задней стенки левого желудочка (6,2 мм при 5,3 мм в контроле, $p>0,05$) и межжелудочковой перегородки (6,8 мм при 6,5 мм в контроле, $p>0,05$), хотя различие не достигло статистической достоверности по сравнению с исходным уровнем [1, 2, 6, 10].

Применение препаратов альфа-липоевой кислоты в комплексной терапии хронического поверхностного гастрита у 20 детей и подростков с КАН без изменения метода инсулинотерапии и самоконтроля углеводного обмена также способствовало уменьшению клинико-эндоскопических симптомов, морфологических воспалительных изменений (исходно 2 «+» (1;2); повторно 0 (0;1); $p<0,001$) и активности (исходно 1 «+» (0;1); повторно – не выявлено; $p = 0,028$) в слизистой оболочке антрального отдела желудка [11, 28].

Таким образом, комплексное лечение пациентов с КАН с применением энерготропной терапии на фоне оптимизации гликемического контроля приводит к улучшению показателей клеточного энергообмена и параметров внутрисердечной гемодинамики, уменьшению дисбаланса в соотношении активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, что способствует улучшению морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей, больных сахарным диабетом 1 типа. Безусловно, следует признать, что в формирование ассоциированных с КАН патологических состояний, помимо описанных нарушений энергетического обмена и вегетативной дисрегуляции, вносят свой вклад и другие патогенетические механизмы. Однако полученные результаты позволяют рекомендовать применение энерготропных препаратов для лечения и профилактики прогрессирования кардиальной автономной нейропатии и ассоциированных с ней патологических состояний.

Заключение

Таким образом, несмотря на проведенные исследования, полученные результаты и значительный вклад кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО в решении многих проблем, связанных с диабетической кардиальной автономной нейропатией, некоторые вопросы, касающиеся скрининга, диагностики и лечения данного осложнения у детей и подростков, остаются на сегодняшний день окончательно не решенными. Среди них необходимо выделить наиболее важные, требующие продолжения дальнейших научных исследований: определение четких показаний (возраст, длительность заболевания) для начала скрининга диабетической автономной нейропатии; уточнение методов диагностики и критериев постановки диагноза диабетической автономной нейропатии; унифицирование подходов к трактовке результатов инструментальных методов исследования для диагностики диабетической автономной нейропатии; принятие рекомендаций по применению тиоктовой кислоты для лечения диабетической автономной нейропатии у детей и подростков с указанием дозы, длительности применения и критериев эффективности, а также оценка прогноза восстановления автономных нарушений у детей и подростков.

Литература (references)

1. Алимova И.Л. Формирование сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 1 типа у детей и их коррекция: Дис.....докт. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 300 с. [Alimova I.L. *Formirovanie serdechno-sosudistyh oslozhenij pri saharnom diabete 1 tipa u detej i ih korrekciya (doctoral dis.)*. Formation of cardiovascular complications of type 1 diabetes in children and their correction. (Doctoral Thesis). – Smolensk, 2004. – 300 p. (in Russian)]
2. Алимova И. Л. Диабетическая нейропатия у детей и подростков: нерешенные проблемы и новые возможности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61, №3. – С. 114-123. [Alimova I.L. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – V.61, N3. – P.114-123. (in Russian)]
3. Алимova И.Л. Достижения и проблемы клинической практики детской диабетологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – №2. – С. 4-11. [Alimova I.L. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2013. – N2. – С. 4-11. (in Russian)]
4. Алимova И.Л., Демяненко А.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от уровня гликемии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, №5. – С. 69–74. [Alimova I.L., Demyanenko A.N. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2018. – V.63, N5. – P. 69-74. (in Russian)]
5. Алимova И.Л., Козлова Л.В., Куманькова И.Н. Взаимосвязь нарушений клеточного энергообмена и морфофункционального состояния миокарда при сахарном диабете 1 типа у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2004. – Т.83, №5. – С. 30-35. [Alimova I.L., Kozlova L.V., Kuman'kova I.N. *Pediatrija.Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. – 2004. – V.83, N5. – P. 30-35. (in Russian)]
6. Алимova И.Л., Козлова Л.В., Сухоруков В.С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете 1 типа у детей и их коррекция // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – №4. – С. 24-29. [Alimova I.L., Kozlova L.V., Suhorukov V.S. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2004. – N4. – P. 24-29. (in Russian)]
7. Алимova И.Л., Костяков С.Е. Взаимосвязь вариабельности гликемии и кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. – 2013. – №1. – С. 43-47. [Alimova I.L., Kostyakov S.E. *Saharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2013. – N1. – P. 43-47. (in Russian)]
8. Алимova И.Л., Костяков С.Е. Возможности суточной рН-метрии пищевода при диагностике гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №3. – С. 32-37. [Alimova I.L., Kostyakov S.E. *Smolenskij medicinskij al'manah*. Smolensk medical almanac. – 2016. – N3. – P. 32-37. (in Russian)]
9. Алимova И.Л., Костяков С.Е. Бифункциональное суточное мониторирование гликемии и рН-метрии пищевода у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 28-31. [Alimova I.L., Kostyakov S.E. *Voprosy detskoj dietologii*. Child Nutrition Issues. – 2014. – V.12, N3. – P. 28-31. (in Russian)]
10. Алимova И.Л., Лабузова Ю.В. Диабетическая полинейропатия у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. –Т.54, №6. – С. 64-68. [Alimova I.L., Labuzova Ju.V. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2009. – V.54, N6. – P. 64-68. (in Russian)]
11. Алимova И.Л., Лабузова Ю.В., Баженов С.М. Клинико-морфологическое обоснование и эффективность применения α -липоевой кислоты при хроническом гастрите у детей и подростков с диабетической

- нейропатией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т.54, №4. – С. 38-43. [Alimova I.L., Labuzova YU.V., Bazhenov S.M. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2009. – V.54, N4. – P. 38-43. (in Russian)]
12. Алимova И.Л., Романкова Т.М. Сухоруков В.С. Нарушения клеточного энергообмена при заболеваниях эндокринной системы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, №4-2. – С. 94-98. [Alimova I.L., Romankova T.M. Suhorukov V.S. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2012. – V.57, N4-2. – P. 94-98. (in Russian)]
 13. Алимova И.Л., Сухоруков В.С., Козлова Л.В. Нарушения клеточной энергетики при сахарном диабете 1 типа у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – Т.48, №4. – С. 35-39. [Alimova I.L., Suhorukov V.S., Kozlova L.V. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2003. – V.48, N4. – P. 35-39. (in Russian)]
 14. Галкина Г.А., Афонин А.А., Комкова М.В. и др. Современные представления о диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков: патогенетические аспекты и возможности терапии. РМЖ. – 2014. – №13. – С. 988-991. [Galkina G.A., Afonin A.A., Komkova M.V. i dr. *RMZH. RMG*. – 2014. – N13. – P. 988-991. (in Russian)]
 15. Дедов И.И., Петеркова В.А., Карпушкина А.В. и др. Качество медицинской помощи, оказываемой детям с сахарным диабетом 1-го типа. Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т.61, №4. – С. 29-42. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Karpushkin aA.V. i dr. *Problemy endokrinologii*. Problems of Endocrinology. – 2015. – V.61, N4. – P. 29-42. (in Russian)]
 16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации // Сахарный диабет. – 2019. – Т.22, №S1. – С. 1-209. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. *Saharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2019. – V.22, NS1. – P. 1-209. (in Russian)]
 17. Демяненко А.Н. Взаимосвязь клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой, центральной нервной систем и показателей гликемии у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа: Дисс....канд. мед. наук. – Смоленск, 2019. – 124 с. [Demyanenko A.N. *Vzaimosvyaz' kliniko-funktional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoj, central'noj nervnoj sistem i pokazatelej glikemii u detej podrostkovogo vozrasta s saharnym diabetom 1 tipa (kand. dis.)*. The relationship of the clinical and functional state of the cardiovascular, central nervous systems and glycemia indicators in adolescent children with type 1 diabetes (Candidate Thesis). – Smolensk, 2019. – 124 p. (in Russian)]
 18. Демяненко А.Н., Алимova И.Л. Особенности ночного ЭЭГ- мониторинга сна у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от уровня гликемии // Сахарный диабет. – 2018. – Т.21, №3. – С. 186-192. [Demyanenko A.N., Alimova I.L. *Saharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2018. – V.21, N3. – P. 186-192. (in Russian)]
 19. Демяненко А.Н., Алимova И.Л. Кардиоваскулярная автономная нейропатия и гипогликемия как независимые предикторы удлинения интервала QTc в ночные часы у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1-го типа: когортное исследование // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 264-269. [Demyanenko A.N., Alimova I.L. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. Questions of modern pediatrics. – 2019. – V.18, N4. – P. 264-269. (in Russian)]
 20. Демяненко А.Н., Алимova И.Л. Длительность интервала QT у детей с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией в зависимости от тяжести гипогликемии по данным сочетанного мониторинга ЭКГ и гликемии // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2019. – Т.18, №3. – С. 204-210. [Demyanenko A.N., Alimova I.L. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2019. – V.18, N3. – P. 204-210. (in Russian)]
 21. Демяненко А.Н., Алимova И.Л. Возможности применения систем суточного мониторирования гликемии в оценке компенсации углеводного обмена у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №2. – С. 26-32. [Demyanenko A.N., Alimova I.L. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2013. – V.12, N2. – P. 26-32. (in Russian)]
 22. Демяненко А.Н., Алимova И.Л. Способ прогнозирования риска возникновения жизнеугрожающих аритмий у детей с сахарным диабетом 1 типа // Патент РФ на изобретение №2707050. Опубликовано 21.11.2019. Бюллетень №33. [Demyanenko A.N., Alimova I.L. *Sposob prognozirovaniya riska vzniknoveniya zhizneugrozhayushchih aritmij u detej s saharnym diabetom 1 tipa*. Method for predicting the risk of life-threatening arrhythmias in children with type 1 diabetes // Patent of Russian Federation N2707050. Publication 21.11.2019. Bulletin №33. (in Russian)]
 23. Демяненко А.Н., Алимova И.Л. Синдром нарушенного распознавания гипогликемии у детей подросткового возраста с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией // Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции. Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием. – 2019. – С. 26. [Demyanenko A.N., Alimova I.L. *Saharnyj diabet, ego oslozheniya i khirurgicheskie infekcii*. Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием. – 2019. – С. 26. (in Russian)]

- oslozheniya i hirurgicheskie infekcii. Diabetes, its complications and surgical infections.* – 2019. – P. 26. (in Russian)]
24. Костяков С.Е. Клинико-функциональные особенности нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта у подростков, больных с ахарным диабетом I типа: Дисс.....канд.мед.наук. – Смоленск, 2015. – 123 с. [Kostyakov S.E. *Kliniko-funktional'nye osobennosti narushenij motoriki verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u podrostkov, bol'nyh s aharnym diabetom I tipa (kand. dis.)*. Clinical and functional features of disorders of the motility of the upper gastrointestinal tract in adolescents, patients with type I diabetes (Candidate Thesis). – Smolensk, 2015. – 123 p. (in Russian)]
 25. Костяков С.Е., Алимова И.Л. Особенности кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии // Сахарный диабет. – 2014. – №4. – С. 93-98. [Kostjakov S.E., Alimova I.L. *Sakharnyj diabet. Diabetes mellitus.* – 2014. – N4. – P. 93-98. (in Russian)]
 26. Костяков С.Е., Алимова И.Л. Клинико-функциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подростков с сахарным диабетом I типа // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т.58, №5. – С. 65-70. [Kostjakov S.E., Alimova I.L. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2013. – V.58, N5. – P. 65-70. (in Russian)]
 27. Костяков С.Е., Алимова И.Л. Способ прогнозирования патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с сахарным диабетом I типа // Патент РФ на изобретение №2476882. Опубликовано 27.02.2013. Бюллетень №6. [Kostjakov S.E., Alimova I.L. *Sposob prognozirovaniya patologicheskogo kislogo gastroezofageal'nogo refluksa u pacientov s saharnym diabetom I tipa*. Method for predicting pathological acid gastroesophageal reflux of patients with type 1 diabetes // Patent of Russian Federation N2476882. Publication 27.02.2013. Bulletin N6. (in Russian)]
 28. Лабузова Ю.В. Особенности течения и коррекция патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей и подростков с диабетической полинейропатией: Дисс.....канд.мед.наук. – Смоленск, 2009. – 140 с. [Labuzova YU.V. *Osobennosti techeniya i korrekciya patologii verhnih otdelov pishchevaritel'nogo trakta u detej i podrostkov s diabeticheskoj polinejropatiej (kand. dis.)*. Features of the course and correction of the pathology of the upper digestive tract in children and adolescents with diabetic polyneuropathy (Candidate Thesis). – Smolensk, 2009. – 140 p. (in Russian)]
 29. Лаптев Д.Н. Связь гипогликемии и вариабельности гликемии с автономной дисфункцией у детей и подростков с сахарным диабетом I типа // Сахарный диабет. – 2014. – Т.17, №4. – С. 87-92. [Laptev D.N. *Sakharnyj diabet. Diabetes mellitus.* – 2014. – V.17, N4. – P. 87-92. (in Russian)]
 30. Лаптев Д.В., Рябыкина Г.В. Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторинговании ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом I типа // Сахарный диабет. – 2013. – Т.16, №4. – С. 66-71. [Laptev D.V., Ryabykina G.V. *Sakharnyj diabet. Diabetes mellitus.* – 2013. – V.16, N4. – P. 66-71. (in Russian)]
 31. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т.106, №2. – С. 6-71. [Nacional'nye rossijskiere komendacii po primeneniyu metodiki holterovskogo monitorirovaniya v klinicheskoy praktike. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Journal of Cardiology Russian Journal of Cardiology. – 2014. – V.106, N2. – P. 6-71. (in Russian)]
 32. Светлова Г.Н., Кураева Т.Л., Ходжамирян Н.Л., Петеркова В.А. Результаты применения Тиоктацида БВ в лечении диабетической периферической сенсомоторной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом I типа // Сахарный диабет. – 2007. – №1. – С. 37-41. [Svetlova G.N., Kuraeva T.L., Hodzhamirjan N.L., Peterkova V.A. *Sakharnyj diabet. Diabetes mellitus.* – 2007. – N1. – P. 37-41. (in Russian)]
 33. Сивоус Г.И. Лечение диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков // Лечащий врач. – 2002. – №5. – С.12-16. [Sivous G.I. *Lechashhij vrach. Therapist.* – 2002. – N5. – P.12-16. (in Russian)]
 34. Хеннесси Е.О. Серологические маркеры целиакии и нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка у детей и подростков с сахарным диабетом I типа: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – М., 2012. – 26 с. [Hennessi E.O. *Serologicheskie markery celiakii i narushenie motorno-evakuatornoj funkcii zheludka u detej i podrostkov s saharnym diabetom I tipa (kand. dis.)*. Serological markers of celiac disease and disruption of the stomach motor and evacuation function in children and adolescents with type 1 diabetes (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2012. – 26 p. (in Russian)]
 35. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению сахарного диабета у детей и подростков // Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – С.7-40. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po vedeniyu detej s endokrinnyimi zabolevaniyami / Pod red. I.I. Dedova, V.A. Peterkovej. Federal clinical guidelines (protocols) for diagnosis and treatment of diabetes mellitus in children and adolescents / Ed. I.I. Dedov, V.A. Peterkova. – Moscow: Praktika, 2014. – P. 7-40. (in Russian)]
 36. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al. Effect of Prior Intensive Insulin Treatment During the Diabetes

- Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes During the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study // *Diabetes care.* – 2010. – V.33, N5. – P. 1090-1096.
37. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial // *Annals of Neurology.* – 1995. – N38. – P. 869-880.
38. DiMeglio L.A., Acerini C.L., Codner E. et al. SPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes // *Pediatric Diabetes.* – 2018. – V.19, N27. – P.105-114.
39. Verrotti A., Loiacono G., Mohn A. et al. New insights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents // *European Journal of Endocrinology.* – 2009. – V.161, N6. – P. 811-818.
40. Vinik A.I., Erbas T, Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease // *Journal of Diabetes Investigation.* – 2013. – V.4, N1. – P. 4-18.
41. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy // *Circulation.* – 2007. – V.115, N3. – P. 387-397.

Информация об авторах

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

УДК 616.126-002 + 615.33

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© Данилов А.И., Козлов С.Н., Николина Е.А.

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

Цель. Представить результаты исследований, описывающих особенности диагностики и терапии инфекционного эндокардита.

Методика. Работа выполнена в рамках изучения проблемы инфекционного эндокардита в клинической практике. В ходе подготовки использовались данные, опубликованные в современной научной литературе.

Результаты. В последние десятилетия увеличение регистрируемых случаев инфекционного эндокардита отмечается во многих странах. Главной причиной данной тенденции является увеличение количества и изменение соотношения основных факторов риска, среди которых наибольшее значение в большинстве стран в настоящее время имеет инъекционная наркомания и другие условия, способствующие систематическому нарушению целостности периферического сосудистого русла. Несмотря на успехи, достигнутые при ведении пациентов с инфекционным эндокардитом, летальность при этом заболевании остается достаточно высокой, составляя по данным отдельных источников более 20%.

Заключение. Возбудителями инфекционного эндокардита могут быть многие микроорганизмы, большинство из которых являются грамположительными бактериями. Вместе с тем, за последние десятилетия в этиологической структуре описываемой нозологии произошли существенные изменения. Основным из них является выход на ведущую этиологическую роль *Staphylococcus aureus*, что определяет острое течение инфекционного процесса и значительное количество потенциальных осложнений.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, факторы риска, микробиологическая диагностика, эхокардиография, антимикробная терапия

INFECTIVE ENDOCARDITIS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Danilov A.I., Kozlov S.N., Nikolina E.A.

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

Objective. Topresent the results of studies describing the features of diagnosis and therapy of infective endocarditis.

Methods. The work was performed in the framework of studying the problem of infectious endocarditis in clinical practice. During the study,published data in the scientific literature were used.

Results. In recent decades, an increase in reported cases of infective endocarditis has been observed in many countries. The main reason for this trend is an increase in the number and change in the ratio of the main risk factors, among which the most important in most countries is currently injecting drug addiction and other conditions that contribute to the systematic violation of the integrity of the peripheral vascular bed. Despite the success achieved in the management of patients with infective endocarditis, the mortality rate for this disease remains quite high, amounting to more than 20% according to individual sources.

Conclusions. Infective endocarditis can be caused by many microorganisms, most of which are gram-positive bacteria. However, over the past decades, significant changes have occurred in the etiological structure of the described nosology. The main one is the emergence of the leading etiological role of *Staphylococcus aureus*, which determines the acute course of the infectious process and a significant number of potential complications.

Keywords: infective endocarditis, risk factors, microbiological diagnostics, echocardiography, antimicrobial therapy

Введение

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) остро стоит во многих странах мира. Согласно данным современных исследований, заболеваемость ИЭ составляет до 10 случаев на 100 тыс. человек в год. При этом, несмотря на использование современных методов диагностики, установленные алгоритмы проведения бактериологического исследования крови, применение схем рациональной антимикробной терапии (АМТ), летальность при данной патологии остается высокой, составляя более 20% [1, 5].

В течение последних десятилетий увеличилось количество и изменилось соотношение основных факторов риска ИЭ. Наиболее важную роль стали играть инъекционная наркомания, кардиохирургические операции и инвазивные медицинские манипуляции (длительная катетеризация вен, гемодиализ) [2].

В этиологической структуре ИЭ ведущую роль играют грамположительные микроорганизмы. Среди них наиболее часто выделяют *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, коагулазонегативные стафилококки и *Enterococcus* spp. Преобладание *S. aureus* в структуре возбудителей ИЭ обуславливает острый характер инфекционного процесса и высокую частоту развития осложнений [8].

Следует подчеркнуть, что в настоящее время отмечается рост резистентности большинства возбудителей к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике. В случае ИЭ основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA), а также штаммы *Enterococcus* spp. с высокой устойчивостью к аминогликозидам I и II поколения [9].

Цель публикации – представить результаты исследований, описывающих особенности диагностики и терапии инфекционного эндокардита.

Диагностика инфекционного эндокардита

В настоящее время при ведении пациентов с ИЭ активно используются различные методы визуализации, в том числе мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, радиоизотопные методы исследования, ключевую роль среди которых принадлежит эхокардиографии [6, 11]. Разрешающая диагностическая способность трансторакальной двухмерной эхокардиографии (ТТЭ) с использованием доплеровской техники составляет 80%. Применение трансэзофагеальной эхокардиографии (ТЭЭ) повышает чувствительность метода до 94%, поскольку при этом устраняется преграда для ультразвукового сигнала в виде подкожно-жирового слоя, ребер, воздуха в легких, а также обеспечивается непосредственная близость от исследуемого участка [4].

Согласно современным рекомендациям эхокардиографию следует выполнять во всех случаях, когда есть подозрение на ИЭ. Выбор метода исследования (ТТЭ или ТЭЭ) зависит от конкретной клинической ситуации (табл.) [9].

Таблица. Роль эхокардиографии в диагностике инфекционного эндокардита

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
ТТЭ рекомендуется как способ визуализации первого выбора при подозрении на ИЭ	I	B
ТЭЭ рекомендуется всем пациентам с подозрением на ИЭ и негативной/неинформативной ТТЭ	I	B
ТЭЭ рекомендуется пациентам с клиническим подозрением на ИЭ при наличии протеза клапана или внутрисердечного устройства	I	B
Повторная ТТЭ и/или ТЭЭ в течение 5-7 дней рекомендуется в случае изначально отрицательного результата при наличии клинических симптомов, не позволяющих исключить ИЭ	I	C
Вопрос проведения эхокардиографии следует рассмотреть в случае наличия бактериемии с выделением <i>S. aureus</i>	IIa	B

ТТЭ рекомендуется как средство визуализации первой линии при вероятном ИЭ, а также после завершения АМТ для оценки функции пораженного клапана. Вместе с тем, ТЭЭ рекомендуется

проводить у пациентов с сочетанием высокой клинической вероятности ИЭ и отсутствием обнаружения патологических изменений в ходе проведения ТТЭ, а также в случае инфекционного поражения протезированных клапанов [9].

Самым распространенным морфологическим проявлением ИЭ, визуализируемым в ходе проведения эхокардиографии, является формирование бактериальных вегетаций, наиболее характерным признаком которых является обнаружение грубых, нерегулярных Эхо-сигналов на створках клапанов [7, 9].

В последние годы увеличилось количество публикаций, свидетельствующих о потенциальной роли в диагностике ИЭ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Вместе с тем, на сегодняшний день данные методы исследования не вошли в рутинную практику и их применение при ИЭ в основном ограничено диагностикой тромбоэмболических осложнений, а также поиском истинного диагноза при лихорадке неясного генеза [3].

Характеризуя практику проведения бактериологического исследования крови в Российской Федерации, следует отметить достаточно низкий уровень выделения этиологически значимых возбудителей. Так, в многоцентровом исследовании МАЭСТРО этиология установлена в 35,5% случаев ИЭ. Ключевое значение в данной ситуации имеет тот факт, что у подавляющего большинства пациентов, взятие образцов крови проводится после назначения АМТ [1].

Терапия инфекционного эндокардита

Основной АМТ пациентов с ИЭ является как можно более раннее и длительное назначение лекарственных средств. При этом гораздо более предпочтительным считается применение препаратов с бактерицидной активностью [7]. Одними из последних и широко используемых в настоящее время при ведении пациентов с ИЭ являются рекомендации Европейского общества кардиологов 2015 г., согласно которым АМТ данной нозологии должна как можно быстрее носить этиотропный характер. В ходе назначения стартовой АМТ и при отрицательном результате бактериологического исследования крови, необходимо принимать во внимание наличие соответствующих факторов риска [9].

Несмотря на отсутствие на сегодняшний день четких доказательств преимущества комбинированной терапии ИЭ над монотерапией, в ряде случаев именно рациональное сочетание антимикробных препаратов имеет принципиально важное значение. Согласно ряду литературных источников, комбинированный характер АМТ способствует профилактике рецидивов ИЭ и снижению длительности терапии. Вместе с тем, в соответствии с результатами исследования МАЭСТРО, комбинированная стартовая АМТ назначалась лишь в 41% случаев ИЭ [1, 9].

Наиболее частыми комбинациями антимикробных препаратов при терапии пациентов с ИЭ являются сочетания β-лактамов антибиотиков и гликопептидов с аминогликозидами. В условиях того, что пациенты с ИЭ имеют потенциально полиорганную недостаточность, в том числе почечную, данные схемы вызывают опасения, связанные с риском развития нефропатии. Подтверждением этому служит тот факт, что в последнее время в медицинской литературе появляется все больше работ, в которых доказывается эффективность и снижение риска возникновения нежелательных лекарственных реакций при применении потенциально более безопасных комбинаций, прежде всего сочетания ампициллина с цефтриаксоном в отношении *Enterococcus faecalis* [13].

В связи с повышением роли *S. aureus* в этиологической структуре ИЭ и увеличением частоты бактериемии, вызванной MRSA, проведено большое количество исследований, затрагивающих вопрос сравнения одной из стандартных схем (ванкомицин + гентамицин) и даптомицина. Согласно большинству из них, даптомицин не уступает по эффективности стандартной схеме и его назначение при бактериемии, вызванной MRSA является вполне оправданным. К его дополнительным преимуществам относятся отсутствие потенциальной нефротоксичности, а также гораздо меньший уровень резистентности *S. aureus* по сравнению с ванкомицином. Вместе с тем, высокая стоимость даптомицина и отсутствие дженериков на сегодняшний день существенно ограничивают частоту его назначения. Еще одним способом снижения риска развития нефротоксичности, закрепленным в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 г., является практика однократного введения суточной дозы аминогликозидов [9].

Следует отметить, что несмотря на многообразие факторов риска, грамотрицательные микроорганизмы, за исключением бактерий группы НАСЕК, являются нетипичными возбудителями ИЭ. В случае же выделения последних препаратом выбора является цефтриаксон, длительность назначения которого при поражении нативных клапанов составляет 4 недели, при поражении протезированных клапанов – 6 недель [9].

Длительность АМТ пациентов с ИЭ составляет 4-6 недель, в ряде случаев достигает 8 недель. Вместе с тем, не всегда имеется возможность столь длительной госпитализации пациента. В связи с этим, появились данные о возможности применения парентеральной АМТ в амбулаторных условиях [12].

Парентеральный путь введения антимикробных препаратов при терапии ИЭ более предпочтительный. Однако, в ряде случаев, например, у лиц, длительно имеющих в анамнезе инъекционную наркоманию, этот путь введения может быть затруднен из-за генерализованного поражения сосудистого русла [10].

Заключение

ИЭ может возникнуть в любом возрасте, в том числе у детей. В то же время, в большинстве современных исследований отмечена тенденция постепенного увеличения количества пожилых пациентов с большей предрасположенностью лиц мужского пола. Принципиально важным является увеличение числа внутригоспитальных случаев ИЭ в результате проведения инвазивных диагностических и лечебных манипуляций. Согласно данным ряда исследований, частота подобных случаев ИЭ приближается к 30%.

Современная диагностика ИЭ основывается на предложенных в 1994 г. и впоследствии дополненных Duke-критериях, согласно которым ключевая роль в установлении диагноза ИЭ отводится визуализирующим и микробиологическим методам. Следует подчеркнуть, что эхокардиография зачастую становится методом, определяющим лечебную тактику. Так, обнаружение абсцесса фиброзного кольца, фистул между камерами сердца, раннего ИЭ протезированного клапана, гемодинамически значимых парапротезных фистул или признаков частичного отрыва протеза служит показанием к проведению хирургического вмешательства.

Открытие антибиотиков и последующее их введение в клиническую практику позволило кардинально сократить смертность и улучшить прогноз при ИЭ. Однако при этом следует отметить, что существующая практика назначения АМТ при ИЭ в Российской Федерации не всегда соответствует современным рекомендациям.

Литература (references)

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, №1-2. – С. 7-11. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Deknich A.V. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]
2. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 113-117. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 113-117. (in Russian)]
3. Bertagna F., Giubbini R., Treqlia G. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: suggestions to increase diagnostic accuracy // Journal of the American College Cardiology. – 2014. – V. 63, N4. – P. 378-379.
4. Branham R., Finley A.C., Abernathy J.H. Using transesophageal echocardiography to assess cardiovascular implantable electronic device endocarditis // Anesthesia and Analgesia. – 2015. – V.120, N5. – P. 1008-1010.
5. Dayer M.J., Jones S., Prenderqast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // Lancet. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
6. Durack D., Lukes D.K., Briqht D.K. et. al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // American Journal of Medicine. – 1994. – V.96, N3. – P. 200-209.
7. Erwin J.P., Otto C.M. Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn // Heart. – 2014. – V.100, N13. – P. 996-998.
8. Fitzsimmons K., Bamber A.I., Smalley H.B. Infective endocarditis: changing aetiology of disease // British Journal of Biomedical Science. – 2010. – V. 67, N1. – P. 35-41.
9. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et. al. 2015 ESC Guidelines for the management of infecive endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

- endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // European Heart Journal. – 2015. – V.36(44). – P. 3075-3128.
10. Iversen K., Host N., Bruun N.E. et. al. Partial oral treatment of endocarditis // American Heart Journal. – 2013. – V.165, N2. – P. 116-122.
11. Li J., Sexton D.J., Mick N. et. al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // Clinical Infectious Disease. – 2000. – V.30, N4. – P. 633-638.
12. Partridge D.G., Partridge D.G., Chapman A.L. et. al. Outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a review of 4 years' experience at a UK centre // Postgraduate Medical Journal. – 2012. – V.88, N1041. – P. 377-381.
13. Pericas J.M., Cervera C., del Rio A. et. al. Changes in the treatment of Enterococcus faecalis infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone // Clinical Microbiology and Infection. – 2014. – V.20, N12. – P. 1075-1083.

Информация об авторах

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

Козлов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: snk@antibiotic.ru

Николина Елена Александровна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

УДК 616-053.2+613.22

14.01.08 Педиатрия

РОЛЬ МАКРО- И МИКРОНУТРИЕНТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ

© Яйленко А.А.

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

Цель. Представить данные о роли макро- и микронутриентов в профилактике и коррекции когнитивных расстройств у детей.

Методика. Анализ современных научных данных отечественных и зарубежных авторов по данной тематике.

Результаты. Факторы питания и метаболизма в особые ограниченные периоды раннего развития человека, чувствительные к их воздействию, могут оказать долговременный программирующий эффект на здоровье, самочувствие и жизнеспособность в более поздние периоды жизни. К настоящему времени накопилось достаточная научная база о роли нутритивной профилактики и коррекции когнитивных нарушений, одной из причин формирования которых может быть количественная или качественная дефицитарность питания.

Заключение. Когнитивные нарушения у детей являются значимой медико-социальной проблемой, требующей активных действий. Подавляющее число случаев когнитивных нарушений, если уже появились, имеют склонны к прогрессированию. Формирование когнитивных расстройств часто является последствием количественной или чаще качественной дефицитарности питания, начиная с внутриутробного периода, поэтому их профилактика и коррекция должны быть комплексными с соблюдением количественных и качественных параметров диеты в пределах физиологических потребностей и возможностей усвоения с дотацией микронутриентов наряду с социальными, педагогическими, медикаментозными методами.

Ключевые слова: дети, критические периоды, когнитивные нарушения, макро-микронутриенты, профилактика, коррекция

ROLE OF MACRO- AND MICRONUTRIENTS IN THE PREVENTION AND CORRECTION OF COGNITIVE DISORDERS IN CHILDREN

Yaylenko A.A.

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

Objective. To provide data on the role of macro and micronutrients in the prevention and correction of cognitive disorders in children.

Methods. Analysis of modern scientific data of domestic and foreign authors on this topic.

Results. Nutrition and metabolism factors during the special limited periods of early human development, sensitive to their effects, can have a long-term programming effect on health, well-being and vitality in later periods of life. To date, there is a sufficient scientific basis on the role of nutritional prevention and correction of cognitive impairment, one of the reasons for the formation of which may be quantitative or qualitative malnutrition.

Conclusion. Cognitive impairment in children is a significant medical and social problem that requires active action. The vast majority of cases of cognitive impairment, if already appeared, are prone to progression. The formation of cognitive impairment is often a consequence of quantitative or more often qualitative malnutrition, starting with the intrauterine period, so their prevention and correction should be comprehensive in compliance with quantitative and quality parameters of the diet within the physiological needs and possibilities of assimilation with the subsidy of micronutrients along with social, pedagogical, medical methods.

Keywords: children, critical periods, cognitive impairment, macro-micronutrients, prevention, correction

Введение

Когнитивные функции являются важной частью деятельности нервной системы, которая отвечает за понимание, восприятие и переосмысление любой информации, непрерывным потоком поступающей в мозг из внешнего мира. Когнитивные нарушения являются актуальной проблемой в детском возрасте и встречаются у 20% детей и подростков [8]. В случае когнитивных расстройств страдают: память, внимание, восприятие, интеллект (от лат. *Intellectus* – познание, понимание, рассудок).

До настоящего времени программы оценки интеллекта (тесты измерения IQ), чрезвычайно широко распространенные на Западе и в несравнимо меньшей степени в России, по существу, превратились в стандартный измерительный инструмент повседневного использования. В XX в. уровень интеллекта населения планеты по данным многих авторов характеризовался ростом примерно на 3 балла каждые 10 лет – «эффект Флинна». В последнее время по данным центра экономических исследований Рагнера Фриша в Норвегии среди молодых людей, родившихся после 1975 г., средний результат тестов IQ снижается на 7 баллов каждое поколение. В то же время концептуальные основы предмета, в том числе пути совершенствования его составляющих, отошли на второй план. В настоящее время растет число детей, имеющих сложности при обучении в школе. Частота пограничных психических расстройств среди детей всех возрастов, воспитанников и учащихся различных образовательных учреждений колеблется (по разным регионам нашей страны от 25 до 71%). Во многом из-за этого до 70% учащихся учреждений общего среднего образования испытывают значительные трудности в усвоении базовой школьной программы обучения [10]. Увеличивается удельный вес детей с различными психоневрологическими нарушениями (синдром гиперактивности и дефицита внимания/дефицита внимания с гиперактивностью, астеноневротический/цереброастенический, синдром когнитивного дефицита, аутизм). В промышленно развитых странах нарушения нервно-психического развития выявляется у одного из шести детей. Когнитивные нарушения являются значимой медико-социальной проблемой, так как склонны к прогрессированию. В мире, по данным ВОЗ, около 15% детей в возрасте от 3 до 15 лет имеют ту или иную степень умственной отсталости. Из них 30 млн. страдают глубокой умственной отсталостью.

Цель – проанализировать современные научные данные о роли макро- и микронутриентов в критические периоды развития организма ребенка и возможности нутритивной профилактики и коррекции когнитивных нарушений.

Нутритивные факторы и механизмы их влияния на когнитивные способности ребенка

В соответствии с общепринятой точкой зрения интеллект зависит от генов [29]. В последние годы ученые-генетики активно работают над поиском генов, отвечающие за интеллектуальные способности человека, а также за отклонения в работе мозга. Выдающему английскому биологу, нобелевскому лауреату по физиологии и медицине 1960 г. Питеру Медавара принадлежит афоризм «Генетика предполагает, эпигенетика располагает». Эпигенетика (др.греч. – над, выше) изучает изменения фенотипа или экспрессии генов, не связанные с последовательностями ДНК, которые не исчезают в ряде митотических делений соматических клеток и могут быть переданы следующим поколениям (наследование паттерна экспрессии генов). Геном относительно консервативная структура, пока произойдут те или иные мутации, сработает естественный отбор и человек обретет устойчивость к изменениям внешней среды. Эпигенетические механизмы носят практически мгновенный адаптивный характер, помогая быстро изменить фенотип в ответ на непрерывно трансформирующиеся средовые факторы и тем самым повысить шанс на выживание. Нутритивная эпигенетика отражает механизмы влияния нутриентов либо непосредственным образом, нарушая клеточную пролиферацию, меняя анатомическую структуру различных органов, либо через гормональное воздействие на экспрессию генов.

Экспрессия генов – процесс считывания генетической информации с гена и превращения ее в фактически действующий продукт – рибонуклеиновую кислоту или белок. Все процессы в организме человека происходят благодаря экспрессии генов. Известно несколько механизмов, способных менять активность генов, «включать» или «выключать» их. Раскрытие механизмов регуляции экспрессии генов – может стать ключом ко многим медицинским проблемам. По оценке ряда исследователей, в младенчестве наследственность определяет когнитивные способности человека лишь на 20%, в детстве – на 40%, во взрослом состоянии на 60% [32, 33]. Кроме генетического дрейфа широко обсуждается роль в нарушении здоровья и умственного развития детей, так называемого, биологического программирования, которое получило следующее определение: «индукция, исчезновение или нарушение развития постоянной соматической структуры или «условий существования» физиологической системы, при действии первичных стимулов или повреждений в период «особо чувствительный к их воздействию», что

приводит к долговременным последствиям для функционирования организма [31]. К настоящему времени определен ряд состояний, которые формируют высокий риск развития интеллектуальной недостаточности. К ним относятся: ПП ЦНС, пороки развития головного мозга, воздействие токсинов во время беременности (табак, алкоголь), гипербилирубинемия новорожденных, неврологические заболевания с ранним дебютом, нейроинфекции, гипотиреоз. Многие острые и хронические заболевания могут сопровождаться транзиторными или стойкими нарушениями познавательной (когнитивной) сферы. Давно известна роль социальной депривации (лишение родительской заботы, ласки). К настоящему времени накопилось достаточная научная база о роли нутритивной профилактики и коррекции когнитивных нарушений, формирование которых может быть следствием не только количественной, но и качественной дефицитарности питания.

Факторы питания и метаболизма в особые ограниченные периоды раннего развития человека, чувствительные к их воздействию, могут оказать долговременный программирующий эффект на здоровье, самочувствие и жизнеспособность в более поздние периоды жизни. Концепция метаболического программирования долговременного здоровья подтверждается физиологическими, эпидемиологическими и клиническими исследованиями [29-31]. Биологическое программирование получило следующее определение: «индукция, исчезновение, нарушение развития постоянной соматической структуры или «условий существования» физиологической системы, при действии первичных стимулов или повреждений в период, «особо чувствительный к их действию», что приводит к долговременным последствиям для функционирования организма [31]. Питание является первым негенетическим фактором, определяющим развитие мозга. Экспериментальными исследованиями установлено, что дефицитарность питания беременной в 3-м триместре приводит к снижению объема головного мозга плода, количества нейронов, синапсов, дендритов и реактивных зон, не устраняемые последующей «питательной реабилитацией». Многочисленные отечественные и зарубежные эпидемиологические исследования показали, что неполноценность питания во внутриутробном периоде может привести к тяжелым последствиям – выкидышу, преждевременным родам, рождению ребенка с различными внутриутробными дефектами, отставанию в физическом и нервно-психическом развитии, а также к изменению когнитивных функций, настроения и поведения детей.

Совместные открытия генетиков и нутрициологов показали, что нутриенты и биоактивные вещества пищи – это не пассивные «строительные» элементы. Выявлена их уникальная способность активно взаимодействовать с генами, изменять их экспрессию и структуру ДНК. Выявлены конкретные гены, реагирующие с определенными нутриентами, очерчены последствия этого реагирования. Список пищевых веществ и продуктов питания, влияющих на активацию генов, быстро расширяется. В нутрициологии появились новые направления – нутригеномика и нутригенетика. Нутригеномика изучает влияние нутриентов на обмен веществ и генетику, нутригенетика – влияние генотипа на развитие заболеваний, связанных с метаболизмом [14, 15]. Концепция раннего метаболического программирования гласит, что питание, получаемое в первые 1000 дней жизни (включая внутриутробный период), способно модифицировать эпигеном, который определяется как совокупность известных к настоящему времени эпигенетических маркеров (метильных, ацетильных и фосфатных групп, углеводных остатков, а также микро-РНК и гистонов), влияющих на экспрессию генов в клетке.

Одной из возможных причин детских когнитивных расстройств является количественная или качественная неполноценность питания во внутриутробном периоде развития, который является критическим периодом развития основных систем организма, включая и ЦНС. На эпигенетическое программирование оказывает влияние даже слабая или умеренная недостаточность поступления к плоду пищевых веществ, в т.ч., микронутриентов, при этом масса тела и рост новорожденного могут не выходить за пределы стандартов. Не меньшее влияние питание оказывает на функциональное состояние ЦНС детей грудного и раннего возраста, у которых головной мозг в этом периоде постнатального онтогенеза интенсивно развивается. Известно, что наиболее быстрый рост головного мозга отмечается во внутриутробном периоде и продолжается до 2-3-летнего возраста, хотя его объем достигает такого у взрослых лишь к 5 годам. Питание в этом возрасте, играет важную роль в изменении экспрессии генов, что отражается на состоянии здоровья в более поздние периоды жизни. Важнейшим постнатальным фактором программирования здоровья и долголетия является грудное молоко (ГМ), которое выполняет роль «ретранслятора между материнским геномом и ДНК ребенка» [16]. Эписомы ГМ, представляющие собой своеобразные «транспортные контейнеры», содержащие мРНК, проникают в кровь и регулируют экспрессию (активность) генов в клетках всего организма. При получении любого «заменителя» ГМ экспрессия генов происходит без адаптивной и направляющей поддержки со стороны матери, что осложняет развитие нервной, иммунной систем, формирование обменных процессов в дальнейшей жизни.

Альтернативы естественному вскармливанию не существует, любой заменитель не просто хуже, а может быть опаснее. В систематическом обзоре 18 исследований грудное вскармливание, по крайней мере в течение 3-4 мес. ассоциируется со снижением у детей частоты кондуктивных и поведенческих расстройств. Получены убедительные доказательства прямой связи ряда компонентов грудного молока с эпигенетическими механизмами. Например, лактоферрин снижает экспрессию гена NF-каппа В (nuclear factor kappa B – ядерный фактор каппа В), что уменьшает вероятность развития неспецифического энтероколита и нарушения иммунной системы. Простагландин I усиливает экспрессию PPAR-гамма гена, что приводит к уменьшению вероятности развития ожирения и связанных с ним нарушений. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) грудного молока, в частности омега-3, повышая экспрессию одних генов и снижая экспрессию других, предотвращают развитие жировой болезни печени. Наличие холестерина в грудном молоке вызывает снижение уровня ГМГ(3-гидрокси-3-метилглутарил) – CoA-редуктазы, тем самым предотвращается повышение уровня холестерина в зрелом возрасте. Олигосахариды грудного молока (ОГМ) являются неконъюгированными гликанами, которые не перевариваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и не имеют нутритивной ценности. Прямое действие ОГМ обеспечивает максимальную защиту новорожденного в отношении ряда патогенов, оказывает иммуномодулирующее действие и влияют на экспрессию очень большого количества генов, предупреждая развитие патологических изменений в организме. Таким образом, нутриенты грудного молока, влияя на экспрессию генов без изменения нуклеотидной последовательности ДНК, способны положительно менять фенотип и исходы развития, даже при наличии у ребенка генетической предрасположенности к определенному заболеванию.

Роль макронутриентов (Б, Ж, У) в оптимизации формирования и функционального состояния нервной системы

Нутритивная профилактика и терапия занимает ведущее место в комплексном лечении наследственных энзимопатий (фенилкетонурия, галактоземия, лактазная недостаточность, дисахаридазная недостаточность, целиакия и др.). Накопленные знания относительно влияния диет, питательных веществ и режимов питания на состояние и функции нервной системы в различных клинических ситуациях послужило предпосылкой для появления отдельного направления в науке о питании – «нейродиетологии», имеющего своей целью оптимизацию терапии неврологических заболеваний посредством качественного/количественного манипулирования составом рационов питания и алиментарную профилактику болезней нервной системы [21, 22]. Несколько позже появились данные, обосновывающие влияние нутритивных, регуляторных, сенсорных и иных свойств пищи на интеллект. Это стало основанием для выделения нового научного направления в нутрициологии – «нейропсихонутрициологии», предметом изучения которой считается интегральная оценка взаимосвязи направленного действия компонентов пищи (как макро-, так и микронутриентов) на процессы высшей нервной деятельности, скорость умственных реакций, оперативное и абстрактное мышление и, в конечном итоге, на уровень интеллекта. Это направление имеет своей целью оптимизацию психомоторного развития и интеллектуальных функций, реабилитацию психоневрологических нарушений.

Последние достижения молекулярной биологии стали материальной основой для дополнительного обоснования, с позиций нейропсихонутрициологии, постулата об особой важности сбалансированности питания и, прежде всего, его белковой составляющей. При рассмотрении роли белка в качестве одного из средств оптимизации психомоторного развития важным аспектом является вопрос о его биоусвояемости, складывающейся из множества компонентов при ведущем значении двух из них: способности белка легко расщепляться и всасываться, а также соответствия его аминокислотного состава потребностям организма. Детерминированность биоусвояемости белка в большей степени выражена у детей, поскольку у них в течение первых лет жизни протекают закономерные этапы формирования морфосубстрата поджелудочной железы и становления ее физиологических функций. Происходит формирование и развитие микробиоты кишечника, что в свою очередь отражается на недостаточной функциональной активности кишечных пептидаз и, в конечном итоге, на биоусвояемости белка. Имеющаяся научная база представляет веские основания для того, чтобы предполагать достаточно аргументированно с нейрофизиологических позиций связь между белковым метаболизмом, сбалансированностью по аминокислотному составу поступающего в организм с пищей белка и состоянием интеллектуальных характеристик индивидуума. Качество белкового компонента оценивается по аминокислотному составу, содержанию так называемых, эссенциальных (незаменимых) аминокислот. Для новорожденных детей помимо традиционных незаменимых аминокислот (триптофан, лизин, фенилаланин, треонин, валин, метионин, лейцин и изолейцин), эссенциальными считаются еще две аминокислоты: гистидин и аргинин. Незаменимые

аминокислоты являются источником синтеза ряда пептидных гормонов (β -эндорфин, динорфин, лейэнкефалин и метэнкефалин, дофамин, пептид, вызывающий дельта-сон и др.). Более того, аминокислоты активно участвуют не только в обеспечении синаптической активности клеток ЦНС, но и способствуют созданию оптимальных условий роста нейрона за счет формирования микроокружения.

Многие аминокислоты являются предшественниками медиаторов ЦНС. Например, α -глутамат и α -аспартат являются возбуждающими медиаторами в клетках как коры головного мозга, так и нейронов спинного мозга, мозжечка, таламуса, гиппокампа, причем, глутамат является самым распространенным медиатором ЦНС. Глицин, γ -амино-масляная кислота, образующаяся в результате декарбоксилирования L-глутамата, напротив, являются тормозными медиаторами ЦНС. Незаменимая аминокислота триптофан служит источником для синтеза серотонина, который в тканях шишковидной железы в результате последовательных реакций ацетилирования и метилирования используется для синтеза мелатонина, который принимает активное участие в поддержании суточных и сезонных биоритмов человеческого организма. Кроме того, исследования последних лет указывают и на значительное влияние мелатонина на функциональную активность клеток коры головного мозга, где, вероятно, он выступает как нейропептид, потенцирующий действие нейромедиаторов.

Хорошо известен факт, согласно которому, дефицит триптофана в употребляемой пище отрицательно сказывается на функционировании серотонинэргических механизмов, что значительно повышает риск первичного возникновения депрессии или обострения уже существующего заболевания. Отличительной особенностью метаболизма растительных и животных белков, поступающих с пищей в виде натуральных продуктов, является то, что эти белки, вполне закономерно не повторяют аминокислотную последовательность человеческого организма (хотя и приближаются к таковой), и их утилизация требует активации процессов переаминирования. Не менее важная роль белкового метаболизма состоит в участии аминокислот в синтезе белков и гликопротеидов мембраны нейронов. Кроме того, известна роль белка в формировании ионных каналов, обеспечивающих основные функции нейрона – проводимость и возбудимость, и роль интегральных белков, образующих мембранные рецепторные комплексы. Между тем обновление белков мембраны нейрона происходит в течение 2-5 дней. С той же активностью происходит процесс обновления гликопротеидов гематоэнцефалического барьера, а, следовательно, организм, прежде всего в детском возрасте, нуждается в постоянном поступлении легкоусвояемого белка. Открытие способа кодирования генетической информации в ДНК (генетической памяти) и успешное изучение иммунологической памяти стало основой для поиска молекулярной обусловленности нейронной памяти. Изучение структурных изменений нейронов в ходе формирования нейронной памяти дало основание предполагать ключевую роль синтеза белка в консолидации памяти, т.е. переводе информации из кратковременной в долговременную форму хранения [22].

Липиды являются не только важнейшими структурными компонентами ЦНС, но и важнейшими участниками ее функциональной активности. Чрезвычайно важен жирнокислотный состав липидного компонента питания, в котором различают насыщенные, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты. Основной интерес из полиненасыщенных жирных кислот представляют ω 3 – линолевая и ω 6 – линоленовая ПНЖК. Эти кислоты под влиянием фермента дельта-6-десатуразы способны объединяться в длинноцепочные полиненасыщенные жирные кислоты (ДПНЖК): ω 6 – арахидоновую, ω 3 – эйкозопентаеновую и докозогексаеновую (ДГК). Не менее 35% всей жировой ткани мозга приходится на ДПНЖК, которые как структурные элементы клеточных мембран необходимы для обеспечения их текучести и проницаемости, адекватного транспорта ионов и нейромедиаторов в нейрон и во вне. Адекватное поступление ДПНЖК стимулирует нейрогенез, синаптогенез, миграцию нейронов и миелинизацию [3]. Дефицит ДПНЖК в рационе сопровождается уменьшением размеров нервных клеток, снижением остроты зрения и нарушением способностей к обучению. Накопление ДПНЖК в человеческом мозге – длительный и непрерывный процесс. Один из критических периодов накопления приходится на III триместр беременности и первые месяцы внеутробной жизни ребенка. Причем в конце беременности мозг плода содержит больше арахидоновой кислоты и меньше ДГК, а после рождения содержание последней возрастает, и именно она становится основной ДПНЖК в структуре мозга.

Наибольший эффект на развитие мозга оказывает совместное обогащение рациона ДГК и холином. В настоящее время изучается роль в поддержании работы ЦНС особых мембранных липидов – ганглиозидов (сфинголипидов, содержащих сиаловую кислоту). Эти соединения есть в структуре всех клеток организма позвоночных, но особенно их много в нервной ткани. В ходе онтогенеза (особенно в первые два триместра внутриутробного развития) концентрация этих специфических липидов возрастает многократно. Они чрезвычайно важны не только для формирования, но и для адекватного функционирования нервной ткани, так как входят в

структуру рецепторов, служащих для межклеточных взаимодействий, регулируют регенерацию аксонов и способствуют выживанию нейронов при токсических повреждениях [40]. Фосфолипиды 5 классов, ганглиозиды, содержащиеся в мембране жировых глобул, влияют на рост нейронов и их миелинизацию, оказывают положительное влияние на когнитивные функции мозга [27]. В настоящее время большинство производителей молочных смесей для искусственного вскармливания детей, лишенных грудного молока, вводят в их состав важный элемент в развитии ребенка липидный комплекс- мембраны жировых глобул и молочный жир (MFGM & MILK FAT), который ранее был полностью заменен на растительные жиры в целях снижения холестерина, который необходим для формирования нервной ткани и серотониновых рецепторов головного мозга. Молекулы холестерина придают необходимую жесткость клеточным мембранам, входят в состав мембран Т-лимфоцитов, необходимы для преобразования в клетки памяти при накоплении клеточного иммунитета.

Известно, что длительный дефицит ПНЖК в питании беременных женщин приводит в будущем к нарушению интеллекта у их детей. Использование в питании беременных женщин пищевых добавок, содержащих омега-3 и омега-6 эссенциальных жирных кислот, впоследствии сопровождалось улучшением ряда неврологических функций и показателей психомоторного развития у детей. Изучение липидного состава коры головного мозга подтверждает дефицит ДПНЖК у младенцев, получавших стандартные молочные смеси, содержавшие только $\omega 3$ – линолевою и $\omega 6$ – линоленовую ПНЖК, по сравнению с детьми, находящимися на грудном вскармливании. В этой связи вопрос о введении ДЦПНЖК с нейромодулирующей целью в заменители грудного молока для недоношенных детей, у которых практически в 100% случаев отмечаются признаки перинатального поражения нервной системы (ППНС), в настоящее время решен положительно. Продолжает обсуждаться необходимость аналогичного шага применительно к смесям для доношенных детей. ПНЖК определяют настроение и поведение детей, а также участвуют в формировании предпочтений и привычек. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования с участием детей 6-12 лет указывают на то, что отставание в учебе у них можно успешно сократить специфической диетотерапией с повышенным содержанием витаминов, минеральных веществ и ПНЖК [38]. По итогам другой работы, включавшей 468 детей, установлено, что асоциальное поведение несовершеннолетних правонарушителей школьного возраста поддается коррекции ПНЖК в рационе [39].

Остается менее изученной в психонейронутрициологии роль многочисленных и разнообразных пищевых углеводов. При комплексной оценке сбалансированности рационов питания и особенностей высшей нервной деятельности, включая скорость умственных процессов, обработку и усвоение информации и уровень интеллекта в целом необходимо учитывать, что умственный процесс является энергоемким и требует энергии макроэргических соединений, подтверждением чему служит увеличение потребления глюкозы при повышении активности коры полушарий с 12% до 59%. При этом основное питание мозга осуществляется за счет аэробного окисления глюкозы, а при стрессовых состояниях или заболеваниях (сахарный диабет, гипертиреоз и др.) в поддержании энергоресурсов мозга может принимать участие окисление кетоновых тел и свободных жирных кислот, однако не более чем на 20% и на очень короткий промежуток времени. Вместе с тем в этих условиях белок является строго необходимой и даже в определенной степени лимитирующей составляющей. Причина заключается в особенностях функционирования механизмов, обеспечивающих поступление глюкозы из крови в головной мозг. Прохождение глюкозы через гематоэнцефалический барьер осуществляется в основном путем активного транспорта через формирующиеся в раннем детском периоде белковые каналы, и лишь на 5% – путем пассивной диффузии [41]. Имеются немногочисленные данные, что чистые углеводы могут способствовать доставке триптофана в головной мозг, оказывая ему предпочтение в конкуренции с другими аминокислотами.

Уже в периоде новорожденности дети демонстрируют положительные реакции на пищевые продукты, имеющие сладкий вкус. Пища с горьким (или горьковатым) вкусом вызывает у них отрицательные эмоции. Поскольку грудное молоко имеет сладковатый вкус, а токсины естественного происхождения – горький, вполне естественно, что предпочтение, оказываемое сладкой пище с рождения, сохраняется у детей и в последующие годы. В экспериментальных условиях неоднократно демонстрировалось, что сладкая пища, а также рационы питания с высоким содержанием жиров стимулируют высвобождение в организме эндорфинов (эндогенных опиоидов), что и определяет вкусовые предпочтения. По достижении определенного возраста многие дети любят шоколад, обычно оказывающий положительное влияние на их настроение, хотя достоверного научного обоснования этому феномену пока нет. Все попытки продемонстрировать, что именно психоактивные вещества, присутствующие в шоколаде (теобромин, гистамин, триптофан, серотонин, фенилаланин, тирамин и др.), ответственны за описываемое действие, не увенчались успехом. Наиболее приемлемое объяснение описываемого

эффекта шоколада – это влияние входящих в его состав сахара и жиров, поскольку именно они представлены в этом продукте в оптимальном соотношении, что, по-видимому, способствует высвобождению эндогенных эндорфинов. Углеводная составляющая грудного молока представлена лактозой, которая в процессе метаболизации расщепляется на глюкозу и галактозу, которые необходимы для нормального формирования и функционирования головного мозга. В современных адаптированных молочных смесях для искусственного вскармливания младенцев в качестве углеводной составляющей используется преимущественно лактоза или мальтодекстрин вместо сахарозы, используемой ранее.

Влияние «минорных» компонентов пищи на здоровье и интеллект

Помимо количества и качества основных пищевых нутриентов (Б, Ж, У), важны микронутриенты (минеральные вещества, витамины, микроэлементы). Они не являются источником энергии, но участвуют в усвоении пищи, регуляции функций, осуществлении процессов роста, адаптации и развития организма, но именно микронутриенты необходимы для обеспечения нормального психомоторного развития детей [3, 35, 36]. Если говорить о «минорных» компонентах пищи, способных оказать влияние на интеллектуальные функции, то к таковым, прежде всего, следует отнести адекватность обеспечения витаминами и витаминоподобными веществами. Детский организм является особенно чувствительным к дефициту витаминов. По образному выражению академика В.А. Энгельгардта, «витамины проявляют себя не своим присутствием, а своим отсутствием».

Помимо изолированных и клинически манифестных гиповитаминозов (цинга, болезнь бери-бери, пеллагра и др.), которые в настоящее время мало известны детским врачам, дефицит витаминов и/или минеральных элементов может приводить к развитию и других специфических болезней, являющихся проявлением гиповитаминозов или дисэлементозов. Большинство этих патологических состояний описаны в доступной медицинской литературе [2-7]. Врачам хорошо известны такие гиповитаминозы, как макроцитарная (пернициозная) гиперхромная анемия (дефицит витамина В₁₂ – цианокобаламина), геморрагическая болезнь новорожденных (дефицит витамина К – менадиона), рахит (дефицит витамина D – кальциферола). В современных условиях уже нет речи об авитаминозах того или иного витамина, скорее, на практике встречаются гиповитаминозные состояния, при которых наблюдается снижение запасов витаминов в организме, сопровождающееся возникновением ряда микросимптомов витаминной недостаточности.

Еще чаще встречается субнормальная обеспеченность витаминами (маргинальная или биохимическая форма витаминной недостаточности) – доклиническая стадия дефицита витаминов, проявляющаяся в нарушении метаболических реакций, в которых участвует тот или иной витамин. В частности, признаками сезонных поливитаминодефицитных состояний можно считать следующие: повышенная утомляемость или возбудимость, плаксивость, снижение аппетита, нарушения сна и т.д. В ряде случаев признаками сочетанного витаминного дефицита служат снижение в крови уровня гемоглобина, различные изменения слизистых оболочек и кожных покровов, частичное снижение остроты зрения, нарушения нормального функционирования желудочно-кишечного тракта [19].

В последние годы накапливаются данные о том, что полигиповитаминозы могут снижать умственные способности и сопровождаться задержкой нервно-психического и интеллектуального развития детей. Считается, что наибольшее влияние на процессы запоминания, усвоения, переработки информации, память и внимание оказывает достаточный уровень употребления витаминов В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианкобаламин). D. Benton и соавт. подчеркивают влияние регулярного приема витаминов на когнитивные функции, а тиамин – и на когнитивные функции, и на настроение [25]. Детским неврологам и неонатологам также знакомо состояние, получившее название «пиридоксин-зависимых судорог» (пароксизмы, вызванные потребностью в витамине В₆).

Проводимые в течение последних лет фундаментальные и клинические исследования позволили установить взаимосвязи между дефицитом витамина D, снижением способности к обучению, памяти у детей и подростков, алекситимией (затруднение определения и описания собственных эмоций и эмоций других людей). При дефиците витамина D у детей значительно чаще развивается целый спектр таких неврологических нарушений, как головная боль, повышение давления, обморочные состояния, сложности становления речи и памяти, эпилепсия и димиелизирующие заболевания, рассеянный склероз с более высокой частотой рецидивов и большей площадью поражения [12, 13].

Достаточно широко описаны в литературе основные клинические проявления при недостаточности минеральных веществ в различные периоды детства [3, 7, 9]. Имеется представительная группа систематических обзоров, представленная в международной базе данных библиотеки Cochrane, свидетельствующая о значении для нормального функционирования ЦНС целого ряда микронутриентов, таких как: кальций (Ca), фосфор (P), магний (Mg), натрий (Na), калий (K), медь (Cu), хром (Cr), кадмий (Cd), фтор (F), йод (I), железо (Fe), свинец (Pb), марганец (Mn), никель (Ni), селен (Se), цинк (Zn), олово (Sn), кремний (Si) и бор (B). Особенности психического, двигательного и эмоционального развития детей, а также состояние нервной системы в целом и когнитивных функций в значительной мере определяют, так называемые, эссенциальные (незаменимые) микроэлементы (I, Fe, Zn, Se). В частности, дефицит йода в период внутриутробного развития способствует нарушению развития и формирования мозговых структур плода. Как свидетельствует Г.А. Герасимов, координатор Международного Совета по контролю за йододефицитными заболеваниями по странам Восточной Европы [6], в большинстве российских регионов сохраняется йододефицит.

В России 98 млн человек (свыше 70%) имеют риск развития йододефицитных заболеваний или страдают эндемическим зобом. Дефицит йода в пище приводит к снижению функциональной активности щитовидной железы, что оказывает отрицательное влияние на формирование ЦНС и процессы высшей нервной деятельности в детском возрасте. Отсюда вполне закономерной является возможность нарушения умственного развития ребенка на фоне йододефицита и снижения функции щитовидной железы. Дефицит йода неблагоприятно влияет на ЦНС и интеллект во все возрастные периоды. Дефицит йода у беременной, у детей раннего возраста ведет к задержке психомоторного развития вплоть до кретинизму, в подростковом возрасте к снижению развития умственных способностей. В то же время адекватное восполнение йододефицита у детей сопровождается смещением медианы IQ в сторону более высоких значений.

О крайне отрицательном действии недостаточного обеспечения детей железом на когнитивную сферу свидетельствуют многочисленные научные исследования и клинические наблюдения. Концентрация железа в головном мозге до 20 лет ежегодно нарастает и составляет в среднем 21, 3 мг на 100 г ткани, тогда как в печени, органе, депонирующем железо, его содержание составляет 13-14 мг на 100 г ткани. При дефиците железа функциональное состояние головного мозга нарушается не только из-за снижения снабжения клеток мозга кислородом и снижения активности ферментов тканевого дыхания, что проявляется отклонениями в поведении детей. Это обусловлено также тем, что на фоне недостаточного потребления железа нарушается синтез и метаболизм нейромедиаторов (допамин, серотонин, катехоламины), синтез миелина и других веществ, необходимых для поддержания активной работы центральной нервной системы. Железо имеет важнейшее значение для роста и ветвления нейронов. Проявляется дефицит железа обеднением эмоциональной сферы детей, преобладанием у них плохого настроения, инертности в играх, раздражительности, плаксивости. Они позже начинают говорить, ходить, овладевать навыками общения.

С позиций нейрогенеза коррекция дефицита железа крайне важна в раннем возрасте. Грудное молоко, содержащее высокобиодоступное железо, при исключительно грудном вскармливании способно обеспечить ребенка всеми необходимыми питательными веществами, в том числе железом [26, 34]. Многочисленные исследования, проведенные в течение последних 20 лет во многих странах мира убедительно подтвердили наличие и более отдаленных неблагоприятных воздействий недостатка железа. У детей более старшего возраста дефицит железа сопровождается быстрой утомляемостью, снижением эмоционального тонуса, ослаблением концентрации внимания, ухудшением других когнитивных функций, ограничением социальных контактов, ссорами со сверстниками, неспособностью к точным наукам. Многие из детей, в прошлом имевших дефицит железа, оставались на повторный год обучения и обращались за дополнительной помощью в учебе. Родители и учителя оценивали их поведение, как более проблемное, отмечали у них беспокойство или депрессию, отсутствие должного внимания и трудности в общении.

Доказано, что подростки, имевшие в младенческом возрасте тяжелый и хронический дефицит железа, получали при тестировании их умственной и двигательной активности более низкие баллы. Это касалось выполнения арифметических и письменных заданий, моторной активности, а также оценки пространственной и избирательной памяти. Уникальна роль цинка для высших психических функций, что обусловлено присутствием его в составе всех известных классов ферментов и участием в обмене белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, в механизмах памяти. Есть данные, что дефицит цинка может иметь отсроченную клиническую манифестацию нарушений со стороны нервной системы. Нередко в таких случаях провоцирующим фактором являются неадекватные условия воспитания, сложные семейные взаимоотношения и ограничение контактов с матерью. [9, 28].

Поскольку многие витамины и минеральные вещества являются антистрессорными факторами, препятствующими дезадаптации, то есть одновременно выполняют и роль адаптогенов, то эти свойства описываемых микронутриентов нашли применение в современной нейронутрициологии. Рядом авторов подчеркивается один из актуальнейших аспектов детской психоневрологии, а именно, роль микронутриентов в противостоянии острым и хроническим стрессам различного генеза [2, 5, 21]. Детские неврологи назначают витаминные, минеральные и комплексные препараты при широком спектре заболеваний центральной нервной системы (эпилепсия, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, рассеянный склероз и др.), а также при соматоневрологической патологии [2, 5, 35]. В неонатальной неврологии практически отсутствуют виды патологии, при которых не было бы показано использование тех или иных витаминов с профилактической или терапевтической целью. Именно витамины и минеральные вещества относятся к так называемым микронутриентам, обеспечивающим в человеческом организме множество физиологических функций, сопряженных с деятельностью нервной, эндокринной, иммунной и других систем.

Проблема дефицита витаминов и/или минеральных веществ у детей не утрачивает своей актуальности до настоящего времени. К сожалению, приходится признать, что обеспечение поступления в организм всех микронутриентов с пищей остается малодостижимой перспективой. Поэтому необходимые детям витамины и минеральные вещества следует дотировать. Это положение, считавшееся в прошлом дискуссионным, сегодня уже является аксиомой [12]. Для восполнения алиментарного дефицита микронутриентов должны использоваться ВМК, являющиеся важным инструментом психонейронутрициологии, которая направлена на качественное и количественное манипулирование составом рационов питания, а также на алиментарную профилактику нарушений со стороны ЦНС и оптимизацию психомоторного, эмоционального и психологического развития детей. По утверждению разработчика современной научно-практической доктрины сущности интеллекта Г.Ю. Айзенка, попытки повлиять на интеллект посредством использования социальных, педагогических, экологических (улучшение условий окружающей среды) усилий оказались безрезультатными [1]. В то же время единственно возможным способом преодоления стагнации такого рода, по мнению Г.Ю. Айзенка, явилось улучшение питания за счет дополнительного включения в рационы витаминов, микроэлементов и других нутриентов.

Заключение

Когнитивные нарушения, несомненно, являются очень значимой медико-социальной проблемой. Подавляющее число случаев когнитивных нарушений, если уже появились, будут склонны к прогрессированию. Отмечая необходимость диетотерапии и диетопрофилактики когнитивных нарушений в детском возрасте необходимо помнить, что их формирование часто являются последствием количественной и/или качественной дефицитарности питания в критический период формирования головного мозга (в первые 1000 дней жизни, включая внутриутробный период). Особого внимания требует организация питания детей при наличии других факторов риска когнитивных нарушений (недоношенность, ПП ЦНС, пороки развития головного мозга, воздействие токсинов во время беременности (табак, алкоголь), гипербилирубинемия новорожденных, неврологические заболевания с ранним дебютом, нейроинфекции, гипотиреоз и др.). Главным условием профилактики и коррекции когнитивных нарушений в детском возрасте является выявление и устранение факторов риска, начиная с внутриутробного периода развития плода, рациональное беременной, кормящей женщины и ребенка с дотацией ВМК.

Литература (references)

1. Айзенк Г. Ю. Супертесты IQ. – М.: «Эксмо». – 2004. – 208 с. [Ajzenk G. Ju. *Supertesty IQ*. Supertests IQ. – Moscow: «Exmo». – 2004. – 208 p. (in Russian)]
2. Балканская С.В., Студеникин В.М., Шелковский В.И. Результаты применения поливитаминных комплексов в психоневрологическом отделении // Современная педиатрия. – 2007. – №2. – С. 194-197. [Balkanskaja S.V., Studenikin V.M., Shelkovskij V.I. *Sovremennaya pediatriya*. Modern Pediatrics. – 2007. – N2. – P. 194-197. (in Russian)]
3. Бентон Д. Микроэлементы, познание и поведение, проблемы в детстве // Европейский журнал по питанию. – 2008. – Т47, №3. – с.38-50. [Benton D. *Evropeyskiy zhurnal po pitaniyu*. European Journal of Nutrition. – 2008. – V.47, N3. – P. 38-50. (in Russian)]

4. Боровик Т.Э., Грибакин С.Г., Звонкова Н.Г. Питание и развитие мозга: роль длинноцепочных полиненасыщенных жирных кислот // Педиатрия. – 2011. – Т.91, №2. – С. 67-73. [Borovik T. Je., Gribakin S.G., Zvonkova N.G. *Pediatriya*. Pediatrics. – 2012. – V.91, N2. – P. 67-73. (in Russian)]
5. Витамины в нейропедиатрии, как антистрессорные факторы. Справочное пособие для врачей / под ред. В.М. Студеникина. – М., 2006. – 32 с. [*Vitaminy v nejropediatricii, kak antistressornye faktory. Spravochnoe posobie dlja vrachej / pod red. V.M. Studenikina*. Vitamins in neuropsychiatry as anti-stressor factors. Reference manual for doctors. – Moscow, 2006. – 32 p. (in Russian)]
6. Герасимов Г.А. Йодный дефицит в странах Восточной Европы и Азии – состояние проблемы в 2003 г. // Клиническая тиреоидология. – 2003. – Т.1, №3. – С. 5-13 [Gerasimov G.A. *Klinicheskaya tireoidologiya*. Clinical thyroidology. – 2003. – V.1, N3. – P. 5-13. (in Russian)]
7. Гусель В.А., Марков И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. – М: Медицина. – 198 с. [Gusel V.A., Markov I.V. *Spravochnik pediatra po klinicheskoy farmakologii*. Pediatric Seasinian In Clinical Pharmacology. – Moscow: Medicine. – 198 p. (in Russian)]
8. Коррекция когнитивных нарушений у детей и подростков. Методические рекомендации департамента здравоохранения г. Москвы. – 2016. – 49 с. [*Metodicheskie rekomendatsii departamenta zdravookhraneniya g. Moskvy*. Methodical Recommendations from the Moscow Department of Health. – 2016. – 49 p.]
9. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. Серия: «Обучающие программы ЮНЕСКО». – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – 304 с. [Kudrin A.V., Gromova O.A. *Mikrojelementy v nevrologii. Serija: «Obuchajushhie programmy JuNESKO»*. Micronutrients in Neurology. Series: UNESCO Training Programs. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2006. – 304 p. (in Russian)]
10. Менделевич Б.Д., Яковлева Т.В., Альбицкий В.Ю. Медико-социальные проблемы психического здоровья детей в России // Социальная педиатрия. Выпуск 11. – Москва. – 2010. – 217 с. [Mendelevich B.D., Jakovleva T.V., Al'bickij V.Ju. *Social'naja pediatrija*. Social pediatrics. Iss.11. – Moscow. – 2010. – 217 p. (in Russian)]
11. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. М.: ИД Медпрактика.– 2002. – 28 с. [*Metabolizm magnija i terapevticheskoe znachenie ego preparatov*. The metabolism of magnesium and the therapeutic value of its drugs. – Moscow: ID Medical Practice. – 2002.– 28 p. (in Russian)]
12. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. – М.: ПедиатрЪ, 2017. – 151 с. [*Nacional'naja programma po optimizacii obespechennosti vitaminami i mineral'nymi veshhestvami detej Rossii*. A national program to optimize the supply of vitamins and minerals for children in Russia. – Moscow: Pediatrician, 2017. – 151 p. (in Russian)]
13. Национальная программа недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 95 с. [*Nacional'naja programma nedostatochnost' vitamina D u detej i podrostkov Rossijskoj Federacii: sovremennye podhody k korrekcii*. National vitamin D deficiency program in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction.– Moscow: Pediatrician, 2018. – 95 p. (in Russian)]
14. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012.– №6. – С. 58-64. [Netrebenko O.K. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. – 2012. – N6. – P. 58-64. (in Russian)]
15. Новиков П.В. Нутригенетика и нутригеномика – новые направления в нутрициологии в постнеонатальный период // Вопросы детской диетологии. – 2012.– №1.– С. 44-52. [Novikov P.V. *Voprosy detskoj dietologii*. Children's nutrition issues. – 2012. – N1. – P. 44-52. (in Russian)]
16. Орлова С.В., Макарова С.Г., Грибакин С.Г. Белый кардинал. Грудное молоко как эпигенетический модулятор жизни, здоровья и долголетия // Status Presens. Педиатрия и неонатология. – №2. – С. 47-56. [Orlova S.V., Makarova S.G., Gribakin S.G. *Status Presens. Pediatrija i neonatologija*. Status Presens. Pediatrics and Neonatology. – N2.– P. 47-56. (in Russian)]
17. Питание здорового и больного ребенка. Пособие для врачей / под редакцией В.А. Тутельяна, И.Я. Коня, Б.С. Каганова. – Москва. – 2007. – 54 с. [*Pitanie zdorovogo i bol'nogo rebenka. Posobie dlja vrachej / pod redakciej V.A. Tutel'jana, I.Y. Konja, B.S.Kaganova*. Nutrition of a healthy and sick child. A manual for doctors / edited by V.A. Tutellyan, I.Y. Konya, B.S. Kaganov. – Moscow. – 2007. – 54 p. (in Russian)]
18. Принципы организации питания детей первых двух лет жизни. Учебно-методическое пособие / под ред. В.А. Тутельяна. – М.: ГУ Институт питания РАМН / ГОУ ДПО РМАПО Росздрава / ГУ НЦЗД РАМН, 2007. – 20 с. [*Principy organizacii pitaniya detej pervyh dvuh let zhizni. Uchebno-metodicheskoe posobie / pod redakciej V.A. Tutel'jana*. Principles of catering for children of the first two years of life. Educational and methodological manual / edited by V.A. Tutelyan. – Moscow: GU Institute of Nutrition RAMN / GOU DPO RMAPO Roszdrava / GU NCDD RAMN, 2007. – 20 p.]
19. Студеникин В.М. Гиповитаминозы // Лечащий Врач. – 2002. – №5.– С. 52-55. [Studenikin V.M. *Lechashchiy Vrach*. Doctor. – 2002. – N5. – P. 52-55. (in Russian)]
20. Студеникин В.М., Николаев А.С., Акоев Ю.С., Балканская С.В. Витамины и применение поливитаминных препаратов в педиатрии // Справочник педиатра. – 2006. – №6. – С. 68-88. [Studenikin

- V.M., Nikolaev A.S., Akoev Ju.S., Balkanskaja S.V. *Spravochnik pediatria*. Pediatrician's Handbook. – 2006. – N6. – P. 68-88. (in Russian)]
21. Студеникин В.М., Балканская С.В., Курбайтаева Э.М., Высоцкая Л.М. Поливитаминные комплексы для здоровых и больных детей // Практика педиатра. – 2007. – №5. – С. 12-14. [Studenikin V.M., Balkanskaja S.V., Kurbajtaeva Je.M., Vysockaja L.M. *Praktika pediatria*. Practice pediatrics. – 2007. – N5. – P. 12-14. (in Russian)]
 22. Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Балканская С.В., Боровик Т.Э. Нейродиетология: концепция и основные понятия (часть 1) // Справочник педиатра. – 2007. – №3. – С. 41-58. [Studenikin V.M., Kurbajtaeva Je.M., Balkanskaja S.V., Borovik T.Je. *Spravochnik pediatria*. Pediatrician's Handbook. – 2007. – N3. – P. 41-58. (in Russian)]
 23. Щеплягина Л.А., Нестеренко О.С., Курмачева Н.А., Марченко Т.К. Профилактика и коррекция витаминной и минеральной недостаточности у детей и матерей. Информационное письмо. – М., 2000. – 17 с. [Shhepljagina L.A., Nesterenko O.S., Kurmacheva N.A., Marchenko T.K. *Profilaktika i korrekcija vitaminnoj i mineral'noj nedostatochnosti u detej i materej*. Prevention and correction of vitamin and mineral deficiency in children and mothers. Information letter. – Moscow, 2000. – 17 p. (in Russian)]
 24. Фишман М.Н. Интегративная деятельность мозга детей в норме и патологии. – М.: Медицина, 1989. – 27 с. [Fishman M.N. *Integrativnaja dejatel'nost' mozga detej v norme i patologii*. Integrative Brain Activity of Children in Normal and Pathology. – Moscow: Medicina, 1989. – 27 p. (in Russian)]
 25. Benton D. Micro-nutrient supplementation and intelligence of children // *Neuroscience and Biobehavioral Review*. – 2001. – V.25. – P. 297-309.
 26. Butte N.F., Lopez-Alarcon M.G., Garsa C. Nutrient Adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life. – Geneva: WHO, 2002. – 47 p.
 27. Carolei A., Fieschi C., Bruno R., Toff G. Monosialoganglioside GM1 in cerebral ischemia // *Cerebrovascular and broin Metabolism Review*. – 1991. – N3. – P.134-157.
 28. Gupta S. Brain food: Clever eating // *J. Nature*. – 2016. – V.531. – P. 12-13.
 29. Kaput J., Rodriguer R.L. Nutritional genomics: The next frontier in the postgenomic era // *Physiologicae genomics*. – 2004. – V.16. – P. 166 -177.
 30. Koletzko B., Dodds P., Akerblom H., Ashwell M. Perinatal Programming of Adult Health – EC Suhorted Research Series. – Berlin, Springer. – 2005. – P. 91.
 31. Lucas A. Programming by early nutrition in man // *Ciba Foundation Symposium* – 1991. – V.156. – P. 38-50.
 32. Okbay A. et al. Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment // *Journal of Nature*. – 2016. – V.533, N7604 – P. 539-542.
 33. Plomin R., Deary I.J. Genetics and intelligence differences: five special findings // *Molecular Psychiatry*. – 2015. – V.20, N1. – P. 98-108.
 34. Qasem W.A., Friel J.K. An overview of iron in term breast-fed infants // *Clinical Medical Insights Pediatr*. – 2015. – V.9 – P. 79-84.
 35. Ranganathan L.N., Ramaratnam S. Vitamins for epilepsy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2005, N2. – CD004304.
 36. Ronald L.S., Gerardy-Schahn R., Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration // *Physiological Reviews*. – 2014. – V.94, N2. – P. 461-518.
 37. Symonds M.E., Gardner D.S. Experimental evidence for early nutritional programming of later health in animals // *Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2006. – N9. – P. 278-283.
 38. Schoenthaler S.J., Bier I.D., Young K. The effect of vitamin-mineral supplementation on the intelligence of American schoolchildren: A randomized double-blind placebo-controlled trial // *Journal of Altern and Complementary Medicine*. – 2000. – V.6, N1. – P. 19-29.
 39. Schoenthaler S.J., Bier L.D. The effect of vitamin-mineral supplementation on juvenile delinquency among American schoolchildren: A randomized double-blind placebo-controlled trial // *Journal Altern and Complementary Medicine*. – 2000. – V.6, N1. – P. 7-17.
 40. Timby N., Domellof E., Hernell O. et al. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: A randomized controlled trial // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2014. – V.99, N4. – P. 860-868.
 41. Vanucci S.J. Dendritic spine loss in hippocampus of aged rats. // *Neurobiology of Aging*. – 1987. – V.8. – P. 501-510.

Информация об авторе

Яйленко Анна Андриановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ya.kafedra2012@yandex.ru

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.21

14.04.01 Технология получения лекарств

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ГОМОГЕНАТЕ ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

© Лосенкова С.О., Новиков В.Е.

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

Цель. Оценка состояния процессов свободно-радикального окисления (СРО) липидов и антиоксидантной активности в ткани головного мозга крыс при черепно-мозговой травме (ЧМТ) и на фоне ее фармакологической коррекции трансдермальным этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 30 мг/кг с применением экспресс-метода, основанного на методике регистрации индуцированной хемилюминесценции с помощью биохемилуминометра.

Методика. У 20 крыс (равное соотношение самцов и самок) исследованы показатели индуцированной биохемилюминесценции в ткани головного мозга крыс при ЧМТ, а также на фоне фармакологической коррекции этилметилгидроксипиридина сукцинатом (мексидол) при его трансдермальном введении в дозе 30 мг/кг в форме трансдермальной терапевтической системы (ТДТС) и внутрибрюшинном введении в дозе 15 мг/кг в сравнительном аспекте.

Результаты. При фармакологической коррекции отека-набухания головного мозга животных доказана церебропротекторная активность этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидол) при его трансдермальном (чрескожном) введении, проявляющаяся не только в уменьшении содержания общей и свободной воды, в повышении содержания связанной воды и коэффициента гидратации, но и снижении активности процессов свободно-радикального окисления в гомогенате ткани головного мозга при курсовом трансдермальном введении в течение 5 дней до черепно-мозговой травмы и 3-х дней после травмы в дозе 30 мг/кг с периодичностью замены трансдермальной терапевтической системы 1 раз через 3 дня.

Заключение. Результаты исследования указывают на то, что сохраняется фармакологическая активность этилметилгидроксипиридина сукцината при его трансдермальном (чрескожном) введении. Трансдермальный этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 30 мг/кг при курсовом введении снижает активацию процессов свободно-радикального окисления (СРО) в гомогенате ткани головного мозга.

Ключевые слова: антиоксиданты/антигипоксанты, черепно-мозговая травма, свободно-радикальное окисление липидов, трансдермальный этилметилгидроксипиридина сукцинат

EXPERIMENTAL STUDY OF TRANSDERMAL ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE SUCCINATE IMPACT ON FREE RADICAL OXIDATION PROCESSES IN THE TISSUE HOMOGENATE OF RATS BRAIN

Losenkova S.O., Novicov V.E.

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

Objective. The aim of this study was to assess the state of free-radical oxidation lipid processes and antioxidant activity in the brain tissue of rats in traumatic brain injury and against the background of its pharmacological correction of transdermular ethylmethylhydriptide succinate in a dose of 30 mg/kg using an express method based on registration of the biochemiluminometer.

Methods. In 20 rats (equal ratio of males and females) the indicators of induced biochemiluminescence in the brain tissue of rats at traumatic brain injury, and against the background of pharmacological

correction of ethylmethylhydripyridine succinate (mexidol) at its transdermal intake in a dose of 30 mg/kg in the form of transdermal therapeutic system (TDTs) were assessed and intra-abdominal administration in a dose of 15 mg/kg in a comparative aspect was given.

Results. At pharmacological correction of edema-swelling of brain of animals cerebroprotective activity of ethyl methylhydroxypyridine succinate (mexidol) is proved at transdermal (percutaneous) introducing, which manifests itself not only in the reduction of the content of total and free water, increase in the content of bound water and coefficient of hydration, but also in decrease the activity of free radical oxidation processes in the tissue homogenate of brain in the course of transdermal introduction for 5 days prior to the traumatic brain injury and 3 days after the injury in a dose of 30 mg/kg with intervals of replacement of transdermal therapeutic system 1 time in 3 days.

Conclusion. The results of the study indicate that the pharmacological activity of ethylmethylhydroxypyridine succinate during its transdermal (perskin) introduction is maintained. Transdermal ethylmethylhydroxypyridine succinate at a dose of 30 mg/kg during course administration reduces the activation of free-radical oxidation (SRO) processes in the homogenate of brain tissue.

Keywords: antioxidants/antihypoxants, craniocerebral injury, free radical oxidation of lipids, transdermal ethyl methyl hydroxypyridine succinate

Введение

Нарушение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при различных патологических состояниях является основным метаболическим синдромом, формирующим развитие многочисленных морфофункциональных изменений. Свободные радикалы являются активными участниками большого числа химических реакций, протекающих в клетках. Как правило, уже на начальной стадии любого заболевания, происходит резкая активация ПОЛ с последующим угнетением антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови. Результаты исследований последних лет убедительно продемонстрировали ведущую роль свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты в тканях сердечной мышцы в патогенезе сердечной недостаточности, развития поражений сосудов, других органов и тканей [1, 4, 6]. Головной мозг является идеальной средой для протекания процессов липидной пероксидации, поскольку имеет все необходимые условия: высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, низкая активность ферментных антиоксидантов. Кроме того, в ткани головного мозга протекают интенсивные обменные процессы с высоким потреблением кислорода, являющимся инициатором и основным участником СРО.

Целью исследования явилась оценка состояния процессов свободно-радикального окисления (СРО) липидов и антиоксидантной активности в ткани головного мозга крыс при черепно-мозговой травме (ЧМТ) и на фоне ее фармакологической коррекции трансдермальным этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 30 мг/кг с применением экспресс-метода, основанного на методике регистрации индуцированной хемилюминесценции с помощью биохемилюминометра.

Методика

В эксперименте участвовало 40 крыс с приблизительно равным соотношением самцов и самок массой 220-230 г. Все животные были разбиты на 4 группы: группа интактных животных (без моделирования черепно-мозговой травмы (ЧМТ)), контрольная группа животных с моделированием ЧМТ, опытная группа животных, которым накладывали трансдермальную терапевтическую систему (ТДТС) матриксного типа с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на кожу, предварительно депилированную в области между лопатками за сутки до эксперимента.

ТДТС, полученную авторами согласно патенту площадью 25 см² с содержанием в 1 см² 4 мг ЛС [5], накладывали на 5 дней до ЧМТ и 3 дня после травмы в дозе 30 мг/кг веса животного с определенной площадью (1,7-1,8 см²). Спектр исследуемых автором доз ТДТС в целом включал дозы 10, 20, 30, 50, 100 мг/кг веса крысы. Кожу животного предварительно обрабатывали раствором 20% этанола. За 30 мин. до ЧМТ трансдермальную терапевтическую систему удаляли с поверхности кожи и после операции (в момент пробуждения животного) накладывали новую еще на 3 дня. Степень высвобождения этилметилгидроксипиридина сукцината из ТДТС по

результатам предварительно проведенных биофармацевтических исследований *in vitro* методом диализа составила 56,7%.

Согласно литературным данным этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозах 10-50 мг/кг веса животного проявляет в эксперименте церебропротекторную, гастропротекторную активность, при этом более эффективны его профилактические или лечебно-профилактические схемы введения.

Животным группы сравнения в/б вводили фармацевтическую субстанцию этилметилгидроксипиридина сукцината (ООО «Бион», г. Обнинск) после растворения ее *ex tempore* в дозе 15 мг/кг массы тела животного в стерильном физиологическом растворе натрия хлорида (5,0мл/кг) на протяжении 5 дней до операции и 3 дней после ЧМТ. Последнюю инъекцию осуществляли за 30 мин. до забоя животных. Доза этилметилгидроксипиридина сукцината в группе сравнения была взята в количестве, эквивалентном терапевтической дозе взрослого человека с учетом коэффициента межвидового переноса.

Черепно-мозговую травму моделировали следующим образом: крысу усыпляли под эфирным наркозом, голову животного прочно фиксировали в специальном станке, не сдавливая сосуды и не нарушая дыхательную функцию. Стерильным инструментом рассекали мягкие ткани головы, освобождая доступ к левой теменной кости черепа. С помощью зубоврачебной бормашины типа БЕРП-10 (Россия) производили трепанацию этой кости в области, расположенной на 2 мм сзади от лобной кости и на 1,5 мм латеральнее сагиттального шва, выпиливая костную пластинку размером 4,4 мм. Для нанесения дозированной травмы мозговой ткани на одинаковую глубину использовали специальную градуированную иглу. Через отверстие в черепе последовательно наносили 20 уколов в мозговую ткань на глубину 4 мм. Дефект костной ткани закрывали мягкими тканями и зашивали. В качестве антисептика для обработки операционного поля и операционной раны использовали спиртовой раствор йода. После операции по выходе животных из наркоза им накладывали ТДТС с определённой площадью.

Через 3 сут. ТДТС удаляли с поверхности кожи и животных декапитировали под лёгким эфирным наркозом. С целью определения содержания фракций воды в гомогенате мозговой ткани после декапитации черепную коробку животного освобождали от мягких тканей, а затем вскрывали через большое затылочное отверстие. После этого мозжечок отсекали от полушарий. Из теменной доли левого (травмированного) полушария в перифокальной к месту травмы области вырезали кусочек мозговой ткани массой 75-100 мг так, чтобы в нем содержалось серое и белое вещество, и с помощью лабораторного гомогенизатора готовили гомогенат. К 500 мг гомогената ткани мозга прибавляли 5,0 мл фосфатного буфера и центрифугировали. Далее проводили исследование супернатанта на биохемилюминометре 3606М (Россия) по методике, представленной в литературе [3]. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием пакета StatGraphics Plus (ver. 5.1), Statpoint Technologies, США.

Наиболее простым и объективным является экспресс-метод оценки антиоксидантной активности, основанный на методике регистрации индуцированной хемилюминесценции с помощью биохемилюминометра, данный метод использован в работе с целью исследования состояния процессов СРО в ткани головного мозга при ЧМТ и на фоне её фармакологической коррекции.

О состоянии процессов свободно-радикального окисления в ткани головного мозга, а также о состоянии антиоксидантной системы делали вывод, сравнивая следующие показатели индуцированной биохемилюминесценции: максимальная интенсивность хемилюминесцентного свечения (F_{max}) или величина индуцированной вспышки хемилюминесценции после введения в систему 3% раствора перекиси водорода, характеризующая количество субстрата (фосфолипидов), способного вступать в реакции СРО; величина светосуммы хемилюминесценции или площадь под кривой хемилюминесценции (S_{int}), отражающая интенсивность образования свободных радикалов и участие в процессе СРО антиоксидантных систем; тангенс угла подъёма быстрой вспышки (Ltg), отражающий скорость окисления липидов, содержащихся в модельной системе на момент добавления 3% раствора пероксида водорода; тангенс угла спада быстрой вспышки (Rtg), характеризующий скорость уменьшения количества промежуточных продуктов СРО, способных индуцировать новые реакции; время достижения максимума (T_{max}) или длительность быстрой вспышки, характеризующая скорость протекания индуцированной реакции. Замедление быстрой вспышки во времени, как правило, свидетельствует о высокой антиоксидантной активности. Определяли соотношение F_{max}/S , характеризующее общую антиоксидантную активность. Исследуемые показатели представлены в относительных единицах.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (t) и критерия χ^2 при 5% уровне значимости. Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена на персональном компьютере с использованием программы «MS Excel».

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изучения состояния процессов свободнорадикального окисления в биосубстрате в динамике посттравматического периода и на фоне фармакологической коррекции трансдермальным этилметилгидроксипиридина сукцинатом при наложении ТДТС площадью 1,7-1,8 см² (в 1 см² – 4 мг ЛС), а также при внутривенном введении ЛС в дозе 15 мг/кг, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты исследования процессов свободно-радикального окисления (СРО) в ткани головного мозга крыс на фоне фармакологической коррекции ЧМТ, (M±m)

Название параметра / группы	Ф _{max} . (усл.ед.)	S _{qr} (усл.ед.)	Ф _{max} /S (усл.ед.)	L _{tg} (усл.ед.)	R _{tg} (усл.ед.)	T _{max} (сек.)
Интактная	1355,0± 146,43	25841,7± 2203,64	0,052±0,006	137,95±7,94	37,82±2,85	8,38±0,99
Контрольная (ТДТС без ЛС)	1989,42± 143,60	45542,41± 3510,12	0,044±0,003	153,14±17,28	26,47±3,96	8,97±0,78
Опытная (ТДТС с с дозой ЛС 30 мг/кг)	1323,75± 90,70 p1<0,0001	26188,80±2 860,65 p1<0,0001	0,051±0,009 p1<0,01	92,77±8,93 p <0,0001; p1< 0,0001	31,42±3,71 p < 0,05; p2<0,01	26,29±5,84 p <0,0001; p1< 0,0001; p2<0,0001
Контроль-ная (физ. раствор 5,0 мл/кг)	1944,29± 119,14	39570,0± 2116,97	0,049±0,003	138,44±8,03	20,65±2,63	8,14±0,64
Группа сравнения (внб в дозе 15 мг/кг)	1307,29± 98,14 p1< 0,0001	26411,40± 1259,18 p1< 0,0001	0,051±0,006	94,54±8,03 p <0,0001 p1< 0,0001	36,98±2,58 p1< 0,0001	22,50±13,15 (50%) p <0,0001 p1< 0,0001 8,50±0,92 (50%)

Примечание: p<0,05 – достоверность различий по отношению к показателям интактной группы; p1<0,05 – достоверность различий по отношению к показателям контрольной группы; p2<0,05 – достоверность различий по отношению к показателям группы сравнения. В таблице указан процент случаев

В ткани головного мозга наблюдалась выраженная интенсификация процессов липидной пероксидации в динамике ЧМТ в контрольной группе животных при наложении трансдермальной ТДТС без этилметилгидроксипиридина сукцината: увеличение значений максимальной интенсивности хемилюминесцентного свечения на 46,85% по сравнению с интактом (p<0,0001), принятым за 100%, величины светосуммы хемилюминесценции на 76,24% (p<0,0001), значения тангенса угла подъема быстрой вспышки на 14,46% (p<0,001), а также уменьшение значения Ф_{max}/S на 15,38% (p<0,001) и тангенса угла спада быстрой вспышки на 6,94% (p>0,05), что прямо указывало на выраженный дисбаланс в системе ПОЛ-АОС головного мозга и, косвенно, на нарастание вторичного повреждения нервной ткани, спровоцированных гипоксией и локальной ишемией ткани головного мозга в ответ на первичное повреждение.

Столь выраженная интенсификация процессов ПОЛ, на наш взгляд, обусловлена наличием всех необходимых условий для протекания реакций СРО в мозговой ткани, а именно, высокое содержание ненасыщенных жирных кислот, в первую очередь фосфолипидов клеточных мембран. При этом ткань головного мозга особенно богата фракциями легкоокисляемых фосфолипидов, таких как фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин. Кроме того, для ткани головного мозга характерны относительно низкая активность ферментных антиоксидантов – каталазы и глутатионпероксидазы и высокая интенсивность обменных процессов с высоким потреблением кислорода, основного инициатора и участника СРО. Даже легкая ЧМТ способна спровоцировать выраженное и продолжительное снижение содержания в мозговой ткани таких естественных биоантиоксидантов как каталаза, супероксиддисмутаза, церулоплазмин, α-токоферол после кратковременного повышения содержания некоторых из них, что может свидетельствовать о несостоятельности механизмов антирадикальной адаптации. Все это, а также другие факторы, определяющие вторичное, необратимое повреждение нервных клеток при краниocereбральных травмах определяют высокий уровень течения процессов ПОЛ в поврежденных участках головного мозга [3].

В контрольных группах животных при моделировании ЧМТ также отмечали выраженные изменения в содержании общей воды и соотношении её структурных фракций в гомогенате мозга в виде увеличения общей и свободной воды при одновременном снижении связанной воды.

Антиоксидант с антигипоксантами свойствами этилметилгидросипиридина сукцинат способен снижать активность реакций СРО, о чем свидетельствуют многочисленные литературные источники. Так в экспериментах на модели 18-часовой иммобилизации животных в определенном спектре доз доказана гастропротекторная активность трансдермального этилметилгидросипиридина сукцината, проявляющаяся не только в уменьшении количества дефектов слизистой оболочки желудка (СОЖ), общей площади её поражения, но и в снижении скорости реакций СРО в гомогенате СОЖ, увеличении активности антиоксидантной системы организма. При этом трансдермальный этилметилгидросипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг (в 1 см² – 4 мг ЛВ) при его профилактическом 5-дневном применении до стрессорной иммобилизации, а также в момент воздействия стресса по своей гастропротекторной активности не уступал, а в некоторых дозах даже превышал активность этилметилгидросипиридина сукцината при его внутрижелудочном введении в дозе 20 мг/кг [2].

Литературные данные свидетельствуют также о способности этилметилгидросипиридина сукцината в дозе 50 мг/кг при его профилактическом внутрижелудочном введении в течение 7 дней до моделирования острого иммобилизационно-болевого стресса, достоверно снижать патологически завышенные показатели индуцированной биохимиллюминесценции в гомогенате миокарда крыс [2].

При исследовании церебропротекторной активности трансдермального этилметилгидросипиридина сукцината лечебно-профилактическое трансдермальное введение этилметилгидросипиридина сукцината в течение 5 дней до ЧМТ и 3-х дней после травмы в дозе 30 мг/кг веса животного способствовало уменьшению значения максимальной интенсивности хемиллюминесцентного свечения, величины светосуммы, обратно пропорциональной общей антиоксидантной активности, на 33,55% ($p_1 < 0,0001$) и 42,43% ($p_1 < 0,0001$) соответственно относительно контрольных значений и достоверно не отличались от показателей интактной группы животных и группы сравнения ($p_1, p_2 > 0,05$).

Трансдермальное введение этилметилгидросипиридина сукцината в дозе 30 мг/кг способствовало достоверному увеличению значения отношения Φ_{\max}/S , прямо пропорционального общей антиоксидантной активности, относительно показателя контрольной группы на 15,91% ($p < 0,001$) и не отличался от интактного показателя и показателя группы сравнения ($p_1, p_2 > 0,05$).

Трансдермальный этилметилгидросипиридина сукцинат в дозе 30 мг/кг способствовал достоверному снижению значения тангенса угла подъёма быстрой вспышки, характеризующего скорость уменьшения количества промежуточных продуктов СРО, на 32,75% ($p < 0,0001$) по отношению к интакту и на 41,83% ($p_1 < 0,0001$) по отношению к показателю контрольной группы. При этом значение данного показателя достоверно не отличалось от показателя группы сравнения ($p_2 > 0,05$).

Значение тангенса угла спада быстрой вспышки, характеризующего скорость уменьшения количества промежуточных продуктов СРО, в опытной группе с дозой трансдермального этилметилгидросипиридина сукцината 30 мг/кг, было достоверно меньше интактного показателя и показателя группы сравнения на 16,92% ($p < 0,05$) и 15,04% ($p_2 < 0,01$) соответственно и достоверно превышало контрольный показатель на 24,93% ($p_1 < 0,001$).

При применении трансдермального этилметилгидросипиридина сукцината в дозе 30 мг/кг в 100% случаев наблюдали отсроченное время достижения максимума быстрой вспышки, составляющей $26,29 \pm 5,84$ с. Значение данного показателя достоверно превышало интактный, контрольный показатель, а также T_{\max} группы сравнения в 3,14 раза ($p_1 < 0,0001$), в 2,94 раза ($p_1 < 0,0001$), в 3,09 раза ($p_2 < 0,0001$) соответственно. Отсроченное время достижения максимума, как правило, свидетельствует о высокой антиоксидантной активности препарата.

Таким образом, в эксперименте установлено, что через 3 сут. после нанесения травматического повреждения в мозговой ткани контрольных животных в отличие от опытных отмечали выраженную активацию процессов СРО. На фоне фармакологической коррекции ЧМТ трансдермальным этилметилгидросипиридина сукцинатом в дозе 30 мг/кг степень активации процессов СРО была достоверно меньше контрольной группы и по ряду показателей достоверно не отличалась от группы сравнения. При этом отношение Φ_{\max}/S в опытной группе с дозой 30 мг/кг, обратно пропорциональное СРО и характеризующее общую антиоксидантную активность, достоверно превышало контрольный показатель и не имело отличий от группы сравнения.

Результаты экспериментов по исследованию динамики изменений в содержании общей воды, свободной и связанной фракции, значения коэффициента гидратации указывают на то, что трансдермальный этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 30 мг/кг оказывает положительное дозозависимое влияние различной степени выраженности на процессы гидратации в ткани головного мозга на модели ЧМТ: при курсовом лечебно-профилактическом применении проявляет церебропротекторную активность в дозе 30 мг/кг, проявляющуюся в уменьшении общей воды, ее свободной фракции и увеличении содержания связанной воды и значения коэффициента гидратации.

Заключение

Результаты исследования указывают на то, что сохраняется фармакологическая активность субстанции этилметилгидроксипиридина сукцината при его трансдермальном (чрескожном) введении. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в форме ТДТС в дозе 30 мг/кг не только нивелирует патологически завышенные или заниженные показатели гидратации в ткани головного мозга при курсовом лечебно-профилактическом введении в течение 5 дней до ЧМТ и 3 дней после, но и достоверно снижает активацию процессов свободно-радикального окисления (СРО) в гомогенате ткани головного мозга, достоверно не отличаясь по эффективности от группы сравнения с внутрибрюшинным введением раствора этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 15 мг/кг.

Литература (references)

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). – Санкт-Петербург: ДЕАН, 2001. – 400 с. [Abramchenko V.V. *Antioxidanti i antigipoksanti v akusherstve (Oksidativnij stress v akusherstve i ego terapij antioksidantami i antigipoxantami)*. Antioxidants and antihypoxants in obstetrics (Oxidative stress in obstetrics and its therapy with antioxidants and antihypoxants). – Saint Petersburg: DEAN, 2001. – 400 p. (in Russian)]
2. Крикова А.В., Лосенкова С.О., Новиков В.Е. Протекторные эффекты современных антиоксидантов и антигипоксантов. – Смоленск: Изд. «Принт Экспресс», 2016. – 202 с. [Krikova A.V., Losenkova S.O., Novikov V.E. *Protectornii effekti sovremennich antioksidantov i antigipoksantov*. Protectective effects of current antioxidants and antihypoxants. – Smolensk: Publishing House, 2016. (in Russian)]
3. Кулагин К.Н. Фармакодинамика производных 3-оксипиридина при черепно-мозговой травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2005. – 22 с. [Kulagin K.N. *Farmakodinamica proizvodnih 3-oksiipiridina pri cherepno-mozgovoï travme (cand.dis.)*. Pharmacodynamics of derivatives of 3-hydroxypyridine in head injury (Author's Abstract of Candidats Thesis). – Smolensk, 2005. – 22 c. (In Russian)]
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010. – Т.10. – №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novicov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terpii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2010. – V.10, N3. – P. 3-12. (in Russian)]
5. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф., Новиков В.Е. Трансдермальный пластырь // Патент РФ на изобретение № 2445123. Опубликовано 20.03.2012. Бюллетень №8. [Losenkova S.O., Stepanova E.F., Novicov V.E. *Transdermalnij plaster*. Transdermal patch // Patent of Russian Federation №2445123. Publication 20.03.2012. Bulluten N8. (In Russian)]
6. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509. [Novicov V.E. *Psihofarmakolgiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2007. – V.7, N2. – P. 1500-1509. (in Russian)]

Информация об авторах

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

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

ОБЗОРЫ

УДК 615.014:616.12-053.2

14.04.03 Организация фармацевтического дела 14.01.08 Педиатрия

ОБЗОР ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩЕЙ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ© Козлова Л.В.¹, Крикова А.В.², Михайлова О.С.²¹Смоленская детская областная клиническая больница, Россия, 214019, Смоленск, пр. Маршала Конева, 30в²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Анализ нормативно-правовой документации, регламентирующей аспекты оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Методика. Методом контент-анализа была изучена нормативно-правовая база, регулирующая порядок оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Результаты. В результате проведенного контент-анализа нормативно-правовой базы, регламентирующей охрану здоровья и порядок оказания медицинской, фармацевтической помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями на федеральном и региональном уровне было установлено, что Российское законодательство представляет собой структуру, деятельность которой направлена на сохранение жизни и здоровья детей, снижение распространенности заболеваний и инвалидизации в дальнейшем трудоспособном возрасте.

Заключение. Законодательство Российской Федерации по охране здоровья детей представлено Федеральными законами, Указами и Распоряжениями Президента РФ, Постановлениями и Распоряжениями Правительства РФ. Вышеупомянутые документы регулирует отношения, возникающие в сфере охраны здоровья граждан, в том числе детей, подростков и определяют правовые, организационные и экономические основы охраны здоровья, права и обязанности человека в сфере охраны здоровья, гарантии реализации этих прав, полномочия и ответственность органов государственной власти Российской Федерации.

Ключевые слова: нормативно-правовое регулирование, дети и подростки, медицинская и фармацевтическая помощь

REVIEW OF THE LEGISLATIVE FRAMEWORK REGULATING ASPECTS OF MEDICAL AND PHARMACEUTICAL CARE FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASESKozlova L.V.¹, Krikova A.V.², Mikhailova O.S.²¹Smolensk children's regional clinical hospital, 30v, Marshal Konev Ave., 214019, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. Analysis of normative and legal documentation regulating aspects of medical and pharmaceutical care for children and adolescents with cardiovascular diseases.

Methods. The content-analysis method was applied to study the legal framework regulating the provision of medical and pharmaceutical care to children and adolescents with cardiovascular diseases.

Results. As a result of the content analysis of the regulatory framework regulating health care and the procedure for providing medical and pharmaceutical care to children and adolescents with cardiovascular diseases at the Federal and regional level, it was found that the Russian legislation is a structure which activities are aimed at preserving the life and health of children, reducing the prevalence of diseases and disability in the future working age.

Conclusion. Russian legislation on the protection of children's health is represented by Federal Laws, Decrees and Orders of the President of the Russian Federation, Resolutions and Orders of the Government of the Russian Federation. The above-mentioned legal sources regulate the relations arising

in the sphere of health protection of citizens, including children, teenagers and define legal, organizational and economic bases of health protection, the rights and duties of the person in the sphere of health protection, guarantees of realization of these rights, powers and responsibility of public authorities of the Russian Federation.

Keywords: legal regulation, children and adolescents, medical and pharmaceutical care

Введение

Указом Президента Российской Федерации в целях совершенствования государственной политики в сфере защиты детства 2018-2027 гг. объявлены в России Десятилетием детства [1, 2]. Государство уделяет особое внимание охране материнства и детства. Средствами правового регулирования осуществляется обеспечение и охрана интересов матерей и детей. Защищенное состояние требует совместных действий государственных и общественных институтов, рационального использования политических, экономических средств как на международном уровне, так и во внутренней деятельности государства. Принцип приоритета охраны здоровья детей означает, что дети независимо от их семейного и социального благополучия подлежат особой охране, включая заботу об их здоровье и надлежащую правовую защиту в сфере охраны здоровья, и имеют приоритетные права при оказании медицинской помощи (ст. 7) [3]. Необходимость особой правовой защиты несовершеннолетних обусловлена, в первую очередь, их физической и умственной незрелостью, а также вытекающей из этого потребностью в охране и заботе, обеспечении условий для нормального развития и образования.

Целью исследования явился анализ нормативно-правовой документации, регламентирующей аспекты оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Методика

Методом контент-анализа была изучена нормативно-правовая база, регулирующая порядок оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Результаты исследования

На начальном этапе исследования нами была изучена нормативно-правовая база охраны здоровья детей на международном и государственном уровне регулирования. Правовое регулирование охраны материнства и детства закладывается в обществе с принятия в 1948 г. Всеобщей декларации прав человека. Международно-правовая защита детства формируется с принятия Декларации прав ребенка 20 ноября 1959 г. Генеральной Ассамблеей ООН. Она включает в себя 10 принципов и принимает во внимание, что ребенок, ввиду его физической и умственной незрелости, нуждается в специальной охране и заботе, включая надлежащую правовую защиту, как до, так и после рождения. «Ребенку должно принадлежать право на здоровые рост и развитие; с этой целью специальные уход и охрана должны быть обеспечены как ему, так и его матери, включая надлежащий дородовой и послеродовой уход» [4, 5].

Генеральной Ассамблеей ООН 20 ноября 1989 г. была одобрена «Конвенция о правах ребенка». Для целей настоящей Конвенции ребенком является каждое человеческое существо до достижения 18-летнего возраста, если по закону, применимому к данному ребенку, он не достигает совершеннолетия ранее. Государства-участники признают право ребенка на пользование наиболее совершенными услугами системы здравоохранения и средствами лечения болезней и восстановления здоровья. Государства принимают необходимые меры для: снижения уровней смертности младенцев и детской смертности; обеспечения предоставления необходимой медицинской помощи и охраны здоровья всех детей с уделением первоочередного внимания развитию первичной медико-санитарной помощи; борьбы с болезнями в рамках первичной медико-санитарной помощи (ст. 24) [6].

Конституция Российской Федерации была принята и вступила в действие 25 декабря 1993 г. и стала государственной мерой по обеспечению прав семьи в системе здравоохранения «Каждый имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь. Медицинская помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения оказывается гражданам бесплатно за счет средств соответствующего бюджета, страховых взносов, других поступлений. В

Российской Федерации финансируются федеральные программы охраны и укрепления здоровья населения, принимаются меры по развитию государственной, муниципальной, частной систем здравоохранения, поощряется деятельность, способствующая укреплению здоровья человека, развитию физической культуры и спорта, экологическому и санитарно-эпидемиологическому благополучию» (ст. 41) [7].

В соответствии с принятыми положениями Конституции Российской Федерации государственную политику в области охраны здоровья детей утвердил федеральный закон 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации». «В целях обеспечения прав детей на охрану здоровья, в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, в медицинских организациях государственной системы здравоохранения и муниципальной системы здравоохранения осуществляются мероприятия по оказанию детям бесплатной медицинской помощи, предусматривающей оздоровление детей, профилактику, диагностику и лечение заболеваний, в том числе диспансерное наблюдение, медицинскую реабилитацию детей-инвалидов и детей, страдающих хроническими заболеваниями, и санаторно-курортное лечение детей» (ст. 10) [8], с принятым во внимание Федеральным законом от 25.11.2013 №317-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу отдельных положений законодательных актов Российской Федерации по вопросам охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [9].

Указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 года №1351 была утверждена «Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года», в которой дается оценка современной демографической ситуации в Российской Федерации и тенденций ее развития. Одной из главных задач Концепции, направленных на развитие демографии является укрепление здоровья населения, создание условий и формирование мотивации для ведения здорового образа жизни, снижение уровня социально значимых заболеваний. Решение данной задачи включает в себя: создание эффективной системы профилактики социально значимых заболеваний, предупреждения факторов их развития; формирование у различных групп населения, особенно у подрастающего поколения, мотивации для ведения здорового образа жизни путем повышения информированности граждан через средства массовой информации о влиянии на здоровье негативных факторов и возможности их предупреждения, привлечения к занятиям физической культурой, туризмом и спортом, организации отдыха и досуга независимо от места жительства, а также разработку механизмов поддержки общественных инициатив, направленных на укрепление здоровья населения; внедрение комплексных оздоровительных и реабилитационных программ по сокращению сроков восстановления здоровья после перенесенных заболеваний и травм, развитие услуг, предоставляемых санаторно-курортными организациями и оздоровительными учреждениями [10].

В настоящее время основополагающим законом в области здравоохранения населения является федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В данном законе отражены принципы: приоритет охраны здоровья детей, доступность и качество медицинской помощи, приоритет профилактики в сфере охраны здоровья (ст.4) [3].

Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 г. (ред. от 13.07.2012) № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих», болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением относятся к социально значимым заболеваниям. В связи с этим, каждый гражданин имеет право по медицинским показаниям на консультации без взимания платы по вопросам наличия социально значимых заболеваний и в целях предупреждения возможных наследственных и врожденных заболеваний у потомства (ст. 51) [3].

Медицинское вмешательство несовершеннолетним в возрасте младше пятнадцати лет подразумевает дачу и оформление информированного добровольного согласия одного из родителей или законного представителя (ст. 20) [3, 12].

В сфере охраны здоровья несовершеннолетние имеют право на [3]: 1) прохождение медицинских осмотров, в том числе профилактических медицинских осмотров, в связи с занятиями физической культурой и спортом, прохождение диспансеризации, диспансерного наблюдения, медицинской реабилитации, оказание медицинской помощи; 2) оказание медицинской помощи в период оздоровления и организованного отдыха; 3) санитарно-гигиеническое просвещение, обучение и труд; 4) медицинскую консультацию без взимания платы при определении профессиональной пригодности; 5) получение информации о состоянии здоровья в доступной для них форме.

Прохождение медицинских осмотров: данные о проведении профилактического осмотра вносятся в историю развития ребенка и учетную форму №030-П/О/у-17 «Карта профилактического

медицинского осмотра несовершеннолетнего» в соответствии с Порядком заполнения учетной формы N 030-ПО/у-17 «Карта профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего», утвержденным настоящим Приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 10.08.2017 г. №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

На основании результатов профилактического осмотра врач, ответственный за проведение профилактического осмотра определяет группу здоровья несовершеннолетнего в соответствии с Правилами комплексной оценки состояния здоровья несовершеннолетних, предусмотренными приложением №2 [13].

Таблица 1. Группы несовершеннолетних в зависимости от состояния здоровья

Группа здоровья	Характеристика
I группа здоровья	здоровые несовершеннолетние, имеющие нормальное физическое и психическое развитие, не имеющие анатомических дефектов, функциональных и морфофункциональных нарушений
II группа здоровья	у которых отсутствуют хронические заболевания (состояния), но имеются некоторые функциональные и морфофункциональные нарушения; реконвалесценты, особенно перенесшие инфекционные заболевания тяжелой и средней степени тяжести; с общей задержкой физического развития в отсутствие заболеваний эндокринной системы (низкий рост, отставание по уровню биологического развития), с дефицитом массы тела или избыточной массой тела; часто и (или) длительно болеющие острыми респираторными заболеваниями; с физическими недостатками, последствиями травм или операций при сохранности функций органов и систем организма
III группа здоровья	страдающие хроническими заболеваниями (состояниями) в стадии клинической ремиссии, с редкими обострениями, с сохраненными или компенсированными функциями органов и систем организма, при отсутствии осложнений основного заболевания (состояния); с физическими недостатками, последствиями травм и операций при условии компенсации функций органов и систем организма, степень которой не ограничивает возможность обучения или труда
IV группа здоровья	страдающие хроническими заболеваниями (состояниями) в активной стадии и стадии нестойкой клинической ремиссии с частыми обострениями, с сохраненными или компенсированными функциями органов и систем организма либо неполной компенсацией функций; с хроническими заболеваниями (состояниями) в стадии ремиссии, с нарушениями функций органов и систем организма, требующими назначения поддерживающего лечения; с физическими недостатками, последствиями травм и операций с неполной компенсацией функций органов и систем организма, повлекшими ограничения возможности обучения или труда
V группа здоровья	страдающие тяжелыми хроническими заболеваниями (состояниями) с редкими клиническими ремиссиями, частыми обострениями, непрерывно рецидивирующим течением, выраженной декомпенсацией функций органов и систем организма, наличием осложнений, требующими назначения постоянного лечения; с физическими недостатками, последствиями травм и операций с выраженным нарушением функций органов и систем организма и значительным ограничением возможности обучения или труда; дети-инвалиды.

Прохождение диспансеризации: правила осуществления диспансеризации детей устанавливает Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16.05.2019 г. №302н «Об утверждении порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях». Диспансерное наблюдение представляет собой проводимое с определенной периодичностью необходимое обследование лиц, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами, иными состояниями, в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных состояний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации. Диспансерное наблюдение осуществляется в отношении несовершеннолетних,

страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями, в том числе включёнными в перечень социально значимых заболеваний: болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани, глаза и его придаточного аппарата, органов пищеварения, кровообращения, эндокринной системы, нарушения обмена веществ (ст. 7) [14].

Сведения о диспансерном наблюдении вносятся в учетную форму №030/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения», утвержденную Приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 15.12.2014 г. №834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению».

Оказание медицинской помощи: на основании Постановления Правительства РФ от 10.12.2018 г. №1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 года на плановый период 2020 и 2021 годов» болезни системы кровообращения включены в Перечень заболеваний и состояний, оказание медицинской помощи при которых осуществляется бесплатно.

Согласно Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 7 марта 2018 г. №92н «Положение об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям» и Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 25.10.2012 г. (ред. от 12.10.2016 г.), №440н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская кардиология»» первичная медико-санитарная помощь детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями включает в себя мероприятия по профилактике кардиологических заболеваний, диагностике, лечению заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни, санитарно-гигиеническому просвещению детского населения. Первичная медико-санитарная помощь детям включает [18]:_первичную доврачебную медико-санитарную помощь, которая оказывается фельдшерами и иными медицинскими работниками со средним медицинским образованием;_первичную врачебную медико-санитарную помощь, которая оказывается врачами-педиатрами участковыми, врачами-педиатрами и врачами общей практики (семейными врачами) согласно с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16 апреля 2012 г. №366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи»;_первичную специализированную медико-санитарную помощь, которая осуществляется врачом-детским кардиологом. Первичная медико-санитарная помощь детям оказывается в амбулаторных условиях, в условиях дневного стационара, стационарно. К медицинским организациям, оказывающим первичную медико-санитарную помощь детям, относят поликлинические отделения при центральных районных больницах и районных больницах, самостоятельные детские поликлиники, поликлинические отделения в составе городских поликлиник, самостоятельные консультативно-диагностические центры для детей [18].

При выявлении у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями медицинских показаний к хирургическому лечению такая помощь оказывается им в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 №918н (ред. от 14.04.2014) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Медицинская помощь детям оказывается на основе взаимодействия врачей-детских кардиологов, врачей-сердечно-сосудистых хирургов, врачей-педиатров участковых, врачей общей практики (семейных врачей).

Оказание медицинской помощи в период оздоровления и организованного отдыха: согласно Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 13.06.2018 г. №327н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи несовершеннолетним в период оздоровления и организованного отдыха» несовершеннолетние, нуждающиеся в соблюдении назначенного лечащим врачом режима лечения (диета, прием лекарственных препаратов для медицинского применения и специализированных продуктов лечебного питания), направляются в организации, в которых созданы условия для их пребывания, в том числе наличие врача-педиатра, условия для хранения лекарственных препаратов для медицинского применения и специализированных продуктов лечебного питания (ст. 12.1) [8]. К организациям отдыха детей и их оздоровления относятся: загородные лагеря отдыха и оздоровления детей, детские оздоровительные центры, базы и комплексы, детские оздоровительно-образовательные центры, специализированные (профильные) лагеря (спортивно-оздоровительные и другие лагеря), санаторно-оздоровительные детские лагеря и иные организации), и лагеря, организованные образовательными организациями, осуществляющими организацию отдыха и оздоровления обучающихся в каникулярное время (с круглосуточным или дневным пребыванием), а также детские лагеря труда и отдыха, детские лагеря палаточного типа, детские специализированные

(профильные) лагеря, детские лагеря различной тематической направленности (оборонно-спортивные лагеря, туристические лагеря, эколого-биологические лагеря, творческие лагеря, историко-патриотические лагеря, технические лагеря, краеведческие и другие лагеря), созданные при организациях социального обслуживания, санаторно-курортных организациях, общественных организациях (объединениях) и иных организациях [21].

Прохождение медицинской реабилитации: важными компонентами в терапии сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков является медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение. Организация медицинской реабилитации осуществляется в соответствии с профилем заболевания пациента для определения индивидуальной программы реабилитации, осуществления текущего медицинского наблюдения и проведения комплекса реабилитационных мероприятий. Реализуются мероприятия врачом-детским кардиологом, врачом-педиатром участковым, врачом по медицинской реабилитации, врачом-рефлексотерапевтом, специалистами, имеющими высшее немедицинское образование (логопедами, медицинскими психологами и тд.) [22]. Проведение санаторно-курортного лечения: санаторно-курортное лечение включает в себя медицинскую помощь, осуществляемую медицинскими организациями (санаторно-курортными организациями) в профилактических, лечебных и реабилитационных целях на основе использования природных лечебных ресурсов, в том числе в условиях пребывания в лечебно-оздоровительных местностях и на курортах (ст. 40) [3]. Приказом Министерства здравоохранения РФ от 07.06.2018 №321н (с изм. от 16.11.2018) «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения» утверждены медицинские показания для санаторно-курортного лечения детского населения с болезнями системы кровообращения (класс IX по МКБ-10).

Длительность санаторно-курортного лечения составляет от 14 до 21 дня. По результатам прохождения лечения оформляется форма № 076/у «Санаторно-курортная карта для детей» в соответствии с требованиями Приказа Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 05.05.2016 г. №279н «Об утверждении порядка организации санаторно-курортного лечения», утвержденную Приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 15.12.2014 г. №834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению» [15, 24].

Индивидуальная программа санаторно-курортного лечения составляется с учетом основного и сопутствующих заболеваний пациента и содержит: фамилию, имя, отчество (при наличии) и возраст; диагноз заболевания с указанием кода по МКБ; режим дня; лечебное питание (при круглосуточном пребывании); консультации врачей-специалистов (по медицинским показаниям); природные лечебные ресурсы (минеральные воды, лечебные грязи, рапа лиманов и озер, лечебный климат, другие природные объекты и условия, используемые для лечения и профилактики заболеваний); немедикаментозная терапия (по медицинским показаниям): физиотерапия, лечебная физкультура, массаж, мануальная терапия, психотерапия, рефлексотерапия. По завершении санаторно-курортного лечения лицу, проходившему санаторно-курортное лечение, или его законному представителю выдается обратный талон санаторно-курортной карты для детей, содержащий сведения о проведенном санаторно-курортном лечении, его эффективности, рекомендации по здоровому образу жизни.

На территории Смоленской области утверждена Постановлением Администрации №359 региональная программа «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям, в Смоленской области». Целью региональной программы является достижение целевого показателя по уровню младенческой смертности в 2024 г. – 4,8 на 1000 родившихся живыми. Реализация мероприятий региональной программы непосредственно связана с реализацией мероприятий региональных проектов, направленных на достижение показателей и результатов федеральных проектов, входящих в структуру национального проекта «Здравоохранение», утвержденного указом Президента Российской Федерации от 07.05.2018 №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Одним из целевых показателей проекта является снижение смертности от болезней системы кровообращения (до 450 случаев на 100 тыс. населения) [25-27].

Нормативно-правовое регулирование лекарственного обеспечения населения регламентируется Федеральным законом РФ от 12.04.2010 г. №61 «Об обращении лекарственных средств», согласно которому устанавливается приоритет государственного контроля безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении. Еще одним важным положением, которое рассматривает данный закон являются клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения с участием в качестве пациентов детей. Проведение

клинического исследования данной категории пациентов допускается только с согласия в письменной форме их родителей, усыновителей. Дети могут рассматриваться в качестве потенциальных пациентов такого исследования, только если его проведение необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте либо если целью такого исследования является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей. В этих случаях такому исследованию должно предшествовать клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения на совершеннолетних гражданах, за исключением случаев, если исследуемый лекарственный препарат для медицинского применения предназначен исключительно для использования несовершеннолетними гражданами. При этом основанием на участие в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения является добровольное согласие пациента, которое подтверждается его подписью или подписью его законного представителя на информационном листке пациента. Несовершеннолетний или его законный представитель имеет право отказаться от участия в клиническом исследовании на любой стадии проведения исследования (ст.43) [28].

Лекарственное обеспечение населения РФ регламентируется Приказом Министерства Здравоохранения РФ №66 от 22.02.2013 г. «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г. и плана ее реализации», в котором значительное внимание уделяется обеспечению рационального использования лекарственных препаратов для медицинского применения и совершенствованию порядков формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечение которыми осуществляется в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Согласно Постановлению Правительства РФ от 30 июля 1994 г. №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» дети первых лет жизни, а также дети из многодетных семей в возрасте до 6 лет включены в Перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых все лекарственные средства отпускаются по рецептам врачей бесплатно [30].

Известно, что целью лечения артериальной гипертензии у детей и подростков является достижение устойчивой нормализации артериального давления для снижения риска развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний и летальности. На начальных этапах терапии вегетососудистой дистонии и артериальной гипертензии у детей и подростков проводится немедикаментозная терапия, заключающаяся: в снижение избыточной массы тела, оптимизация физической нагрузки, отказа от курения и алкоголя, рационализации питания. При неэффективности в течение 6-12 мес. немедикаментозного лечения назначается медикаментозная терапия [31]. Выбор препарата осуществляется с учётом индивидуальных особенностей пациента, возраста, сопутствующих состояний (ожирение, сахарный диабет, состояние вегетативной нервной системы, гипертрофия миокарда левого желудочка, функциональное состояние почек и др.). Лечение начинают с минимальной дозы и только одним лекарственным препаратом, чтобы уменьшить возможные побочные эффекты. Если отмечается недостаточный гипотензивный эффект при хорошей переносимости препарата, целесообразно увеличить дозировку данного лекарственного средства. Желательно использование препаратов длительного действия, обеспечивающих контроль АД в течение 24 ч. при однократном приеме [32].

Оценка эффективности гипотензивного лечения проводится через 8-12 нед. от начала лечения. Лечение вегетативных нарушений включает: физиотерапевтические процедуры; массаж; иглорефлексотерапию; водные процедуры; психофизиологический тренинг; фитотерапию. Медикаментозное лечение: препараты, улучшающие церебральную гемодинамику: винпоцетин (код АТХ: N06BX18.), циннаризин (код АТХ: N07CA02); ноотропные или ГАМК-ергические препараты: пантогам (Код АТХ: N06BX), аминалон (код АТХ: N03AG03), фенибут (код АТХ: N06BX) [32]. Препараты могут назначаться в виде монотерапии курсами продолжительностью не менее 1 мес., возможно чередование препаратов. Курсы проводятся 2 раза в год.

Использование антигипертензивных препаратов у детей и подростков осложнено недостаточной научной базой данных, касающихся эффективности лекарственных препаратов и особенностей их фармакокинетики у детей, а также отсутствием рекомендаций со стороны производителей лекарств по применению многих препаратов в детском и подростковом возрасте. Существенно затрудняет применение гипотензивных препаратов и отсутствие четких возрастных формулярных рекомендаций.

Таблица 2. Антигипертензивные препараты для лечения артериальной гипертензии у детей

Класс лекарственных препаратов	Препарат	Градация доказательности	Стартовая доза (для приема per os)	Максимальная доза
иАПФ	Каптоприл* (код АТХ: С09АА01)	А, С	0,3-0,5 мг/кг/сут (в 2-3 приема)	450 мг/сут
	Эналаприл* (код АТХ: С09АА02)	А	0,08 мг/кг/сут (в 1 прием)	40 мг/сут
	Фозиноприл* (код АТХ: С09АА09)	А	0,1 мг/кг/сут (в 1 прием)	40 мг/сут
	Лизиноприл* (код АТХ: С09АА03)	А	0,07 мг/кг/сут (в 1 прием)	40 мг/сут
	Рамиприл* (код АТХ: С09АА05)	А	2,5 мг/сут (в 1 прием)	20 мг/сут
БРА	Лозартан* (код АТХ: С09СА01)	А	0,75 мг/кг/сут (в 1 прием)	100 мг/сут
	Ирбесартан* (код АТХ: С09СА04)	А	75-150 мг/кг/сут (в 1 прием)	300 мг/сут
	Кандесартан* (код АТХ: С09СА06)	С	4 мг/кг/сут (в 1 прием)	32 мг/сут
β-АБ	Пропранолол* (код АТХ: С07АА05)	С, D	1 мг/кг/сут (в 2-3 приема)	640 мг/сут
	Метопролол* (код АТХ: С07АВ02)	А	1-2 мг/кг/сут (в 2 приема)	200 мг/сут
	Атенолол* (код АТХ: С07АВ03)	С	0,5-1 мг/кг/сут (в 1-2 приема)	100 мг/сут
	Бисопролол* / гидрохлортиазид (код АТХ: С07АВ07)	А	2,5/6,5 мг/сут (в 1 прием)	10/6,25 мг/сут
АК (дигидро- пиридиновые)	Амлодипин (код АТХ: С08СА01)	А	0,06 мг/кг/сут (в 1 прием)	10 мг/сут
	Фелодипин* (код АТХ: С08СА02)	А, D	2,5 мг/сут (в 1 прием)	10 мг/сут
	Нифедипин* замедленного высвобождения (код АТХ: С08СА05)	С, D	0,25-0,50 мг/кг/сут (в 1-2 приема)	120 мг/сут
ТД	Гидрохлортиазид (код АТХ: С03АА03)	D	0,5 мг/кг/сут (в 1 прием)	25 мг/сут
	Хлорталидон (код АТХ: С03ВА04)	D	0,3 мг/кг/сут (в 1 прием)	25 мг/сут
	Индапамид (код АТХ: С03ВА11)	С, D	1,5 мг/сут (в 1 прием)	1,5 мг/сут

Примечание. * – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г. [32, 33]

Тем не менее, в настоящее время для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков рекомендуется большое число антигипертензивных препаратов 5 основных групп с уточненными дозами (табл. 2): 1) ингибиторы АПФ; 2) блокаторы рецепторов ангиотензина; 3) β-адреноблокаторы; 4) блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые); 5) тиазидные диуретики [32].

Обсуждение результатов исследования

Охрана состояния здоровья детей и подростков является передовой среди приоритетных задач государства [26]. Эта сфера регулирования требует непрерывного контроля и совершенствования. Уровень реализации мер по охране детского и подросткового здоровья является показателем

социального здоровья всего общества в целом. На основании проведенного анализа нормативно-правового регулирования медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями было установлено, что основным нормативно-правовым актом в сфере охраны здоровья населения является федеральный закон №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», согласно которому установлены основные принципы охраны здоровья, приоритет охраны здоровья детей, приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи.

Оказание медицинской помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) осуществляется согласно Приказу Министерства Здравоохранения РФ №92н «Положение об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям» и Приказу Министерства Здравоохранения РФ №440н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Детская кардиология»».

Основным нормативно-правовым актом в сфере обеспечения лекарственного обеспечения населения является федеральный закон №61 «Об обращении лекарственных средств», согласно которому устанавливается приоритет государственного контроля безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении; устанавливается порядок проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения и права пациентов, участвующих в исследованиях.

Заключение

Конституция Российской Федерации является первоисточником права в России, принципам которой должны соответствовать все правовые нормы (ч. 1, ст. 15) [7]. Российское законодательство по охране здоровья детей представлено Федеральными Законами, Указами и Распоряжениями Президента РФ, Постановлениями и Распоряжениями Правительства РФ. Вышеупомянутые документы регулирует отношения, возникающие в сфере охраны здоровья граждан, в том числе детей, подростков и определяют правовые, организационные и экономические основы охраны здоровья, права и обязанности человека в сфере охраны здоровья, гарантии реализации этих прав, полномочия и ответственность органов государственной власти Российской Федерации, органов государственной власти субъектов Российской Федерации и органов местного самоуправления в сфере охраны здоровья [3].

Литература (references)

1. Указ Президента РФ от 01.06.2012 г. №761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012-2017 годы». [*Ukaz Prezidenta RF «O Natsionalnoy strategii deystviy v interesakh detey na 2012-2017 gody»*]. Decree of the President of the Russian Federation of June 01, 2012 N761 «On the National strategy for children for 2012-2017». (in Russian)]
2. Указ Президента РФ от 29.05.2017 г. №240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства». [*Ukaz Prezidenta RF «Ob obyavlenii v Rossiyskoy Federatsii Desyatiletia detstva»*]. Decree of the President of the Russian Federation of May 29, 2017 N240 «On the Declaration of the decade of childhood In the Russian Federation». (in Russian)]
3. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [*Federalnyy zakon RF «Ob osnovakh okhrany zdorovia grazhdan v Rossiyskoy Federatsii»*]. Federal Law of the Russian Federation of November 21, 2011 N323-FZ «On the basis of health protection of citizens in the Russian Federation». (in Russian)]
4. Всеобщая декларация прав человека (принята Генеральной Ассамблеей ООН 10 декабря 1948) URL:<https://www.un.org/ru/universal-declaration-human-rights>. [*Vseobshchaya deklaraciya prav cheloveka*. Universal Declaration of Human Rights (adopted by the UN General Assembly on 10 December 1948). URL:<https://www.un.org/ru/universal-declaration-human-rights> (in Russian)]
5. Декларация прав ребенка: принята 20.11.1959 Резолюцией 1386 (XIV) на 841-ом пленарном заседании Генеральной Ассамблеи ООН // Международная защита прав и свобод человека: сборник документов. – Москва: Юридическая литература, 1990. – С. 385-388. [*Deklaraciya prav rebenka // Mezhdunarodnaya zashchita prav i svobod cheloveka: sbornik dokumentov*. Declaration of the rights of the child: adopted on 20.11.1959 by Resolution 1386 (XIV) at the 841st plenary session of the UN General Assembly // international protection of human rights and freedoms: collection of documents. (in Russian)]
6. Конвенция о правах ребенка: одобрена Генеральной Ассамблеей ООН 20.11.1989, вступила в силу для СССР 15.09.1990 // Сборник международных договоров СССР. – Вып. XLVI, 1993; URL:<https://www.consultant.ru> [*Konvenciya o pravah rebenka*. Convention on the rights of the child: approved by the UN

- General Assembly on 20.11.1989, entered into force for the USSR on 15.09.1990. URL:<https://www.consultant.ru> (in Russian)]
7. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30 декабря 2008 г. №6-ФКЗ, от 30 декабря 2008 г. №7-ФКЗ, от 5 февраля 2014 г. №2-ФКЗ, от 21 июля 2014 г. №1-ФКЗ) // Собрание законодательства РФ. – 2014. – №31. [*Konstituciya Rossijskoj Federacii*. Constitution of the Russian Federation (in Russian)]
 8. Федеральный закон Российской Федерации от 24.07.1998 г. №124-ФЗ (с изм. от 16.10.2019) «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации». [*Federalnyy zakon RF «Ob osnovnykh garantiyakh prav rebenka v Rossiyskoy Federatsii»*. Federal Law of the Russian Federation of July 24, 1998, N124-FZ (as amended on June 13, 2019) «About the basic guarantees of the rights of the child in the Russian Federation». (in Russian)]
 9. Федеральным законом от 25.11.2013 №317-ФЗ (с изм. и доп. 26 апреля 2016 г). «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу отдельных положений законодательных актов Российской Федерации по вопросам охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [*Federalnyy zakon RF «O vnesenii izmeneniy v otdelnyye zakonodatelnyye акты Rossiyskoy Federatsii i priznanii utrativshimi silu otdelnykh polozheniy zakonodatelnykh aktov Rossiyskoy Federatsii po voprosam okhrany zdorovia grazhdan v Rossiyskoy Federatsii»*. Federal Law of the Russian Federation of November 25, 2013 N317-FZ (as amended and supplemented, April 26, 2019) «On amendments to certain legislative acts of the Russian Federation and invalidating certain provisions of legislative acts of the Russian Federation on health protection of citizens in the Russian Federation». (in Russian)]
 10. Указ Президента Российской Федерации от 09.10.2007 г №1351 «Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года». [*Ukaz Prezidenta RF «Kontseptsiya demograficheskoy politiki Rossiyskoy Federatsii na period do 2025»*. Decree of the President of the Russian Federation of October 09, 2007 N1351 “The concept of demographic policy of the Russian Federation for the period up to 2025”. (in Russian)]
 11. Постановлению Правительства Российской Федерации от 01 декабря 2004 г. (ред. от 13.07.2012) №715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». [*Postanovleniyu Pravitelstva Rossiyskoy Federatsii «Ob utverzhdenii perechnya sotsialno znachimykh zabolevaniy i perechnya zabolevaniy, predstavlyayushchikh opasnost dlya okruzhayushchikh»*. Resolution of the Government of the Russian Federation of December 01, 2004 (ed. of 13.07.2012) N715 “On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others”. (in Russian)]
 12. Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. №1177н «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства». [*Prikaz Ministerstva Zdravookhraneniya RF «Ob utverzhdenii poryadka dachi informirovannogo dobrovolnogo soglasiya na meditsinskoye vmeshatelstvo i otказа ot meditsinskogo vmeshatelstva v otnoshenii opredelennykh vidov meditsinskih vmeshatelstv. form informirovannogo dobrovolnogo soglasiya na meditsinskoye vmeshatelstvo i form otказа ot meditsinskogo vmeshatelstva»*. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 20, 2012 N1177n «On approval of the procedure of giving informed voluntary consent to medical intervention and refusal of medical intervention with respect to certain types of medical interventions, forms of informed voluntary consent to medical intervention and refusal of medical intervention». (in Russian)]
 13. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». [*Prikaz Ministerstva Zdravookhraneniya Rossijskoj Federacii «O poryadke provedeniya profilakticheskikh medicinskih osmotrov nesovershennoletnih»*. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 10, 2017 N514n "About the order of carrying out preventive medical examinations of minors». (in Russian)]
 14. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 мая 2019 г. №302н «Об утверждении порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях». [*Prikaz Ministerstva Zdravookhraneniya Rossijskoj Federacii «Ob utverzhdenii poryadka prohozhdeniya nesovershennoletnimi dispansernogo nablyudeniya, v tom chisle v period obucheniya i vospitaniya v obrazovatel'nyh organizaciyah»*. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 16, 2019 N302n «About the statement of the order of passing by minors of dispensary supervision, including during training and education in the educational organizations». (in Russian)]
 15. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2014 г. №834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских

- организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению». [*Prikaz Ministerstva Zdravoohraniya Rossijskoj Federacii «Ob utverzhdenii unificirovannyh form medicinskoj dokumentacii, ispol'zuemyh v medicinskih organizacijah, okazyvayushchih medicinskuyu pomoshch' v ambulatornyh usloviyah, i poryadkov po ih zapolneniyu»*]. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 15, 2014 N834n «About the approval of the unified forms of the medical documentation used in the medical organizations rendering medical care in out-patient conditions, and orders on their filling». (in Russian)]
16. Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. №1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [*Postanovleniya Pravitel'stva RF «O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2019 godi na planovyj period 2020 i 2021 godov»*]. Decree of the Government of the Russian Federation of December 10, 2018 N1506 "On the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2019 for the planning period of 2020 and 2021». (in Russian)]
 17. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 7 марта 2018 г. №92н «Положение об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям». [*Prikaz Ministerstva Zdravoohraniya Rossijskoj Federacii «Polozhenie ob organizacii okazaniya pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi detyam»*]. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 7, 2018 N92n "Regulations on the organization of primary health care for children". (in Russian)]
 18. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. (ред. от 12.10.2016 г.), №440н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская кардиология»». [*Prikaz Ministerstva Zdravoohraniya Rossijskoj Federacii «Ob utverzhdenii poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu «detskaya kardiologiya»»*]. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 25, 2012 (ed. of 12.10.2016), N440n «On approval of the order of medical care in the profile «pediatric cardiology»». (in Russian)]
 19. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16 апреля 2012 г. №366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи». [*Prikaz Ministerstva Zdravoohraniya i social'nogo razvitiya Rossijskoj Federacii «Ob utverzhdenii poryadka okazaniya pediatricheskoj pomoshchi»*]. Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation of April 16, 2012 N366n «About the statement of the order of rendering the pediatric help». (in Russian)]
 20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 №918н (ред. от 14.04.2014) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями». [*Prikaz Ministerstva Zdravoohraniya Rossijskoj Federacii «Ob utverzhdenii poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi bol'nym s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami»*]. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of November 15, 2012 N918n (edition of 14.04.2014) «About the statement of the order of rendering medical care to patients with cardiovascular diseases». (in Russian)]
 21. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 13 июня 2018 г. №327н (с изм. на 17.07.2019 года) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи несовершеннолетним в период оздоровления и организованного отдыха». [*Prikaz Ministerstva Zdravoohraniya Rossijskoj Federacii «Ob utverzhdenii poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi nesovershennoletnim v period ozdorovleniya i organizovannogo otdyha»*]. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 13, 2018 N327n (as amended on 17 July 2019) «About the statement of the order of rendering medical care to minors during improvement and the organized rest». (in Russian)]
 22. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. №1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации». [*Prikaz Ministerstva Zdravoohraniya Rossijskoj Federacii «Ob utverzhdenii poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi nesovershennoletnim v period ozdorovleniya i organizovannogo otdyha»*]. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 29, 2012 N1705n «About the Order of the organization of medical rehabilitation». (in Russian)]
 23. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 07 июня 2018 №321н (с изм. от 16.11.2018) «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения». [*Prikaz Ministerstva Zdravoohraniya Rossijskoj Federacii «Ob utverzhdenii perechnej medicinskih pokazanij i protivopokazanij dlya sanatorno-kurortnogo lecheniya»*]. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of June 07, 2018 N321n (with ed. from 16.11.2018) «About the approval of lists of medical indications and contraindications for sanatorium treatment». (in Russian)]
 24. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 05.05.2016 г. №279н «Об утверждении порядка организации санаторно-курортного лечения». [*Prikaz Ministerstva Zdravoohraniya Rossijskoj Federacii «Ob utverzhdenii poryadka organizacii sanatorno-kurortnogo lecheniya»*]. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 05, 2016 N279n «About the statement of the order of the organization of sanatorium treatment». (in Russian)]
 25. Постановление администрации Смоленской области от 17 июня 2019 №359 «Об утверждении региональной программы «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной

- инфраструктуры оказания медицинской помощи детям, в Смоленской области». [*Postanovlenie administraciya Smolenskoj oblasti «Ob utverzhdenii regional'noj programmy «Razvitie detskogo zdravoohraneniya, vklyuchaya sozdanie sovremennoj infrastruktury okazaniya medicinskoj pomoshchi detyam, v Smolenskoj oblasti»*. Resolution N359 of the Smolensk region administration of June 17, 2019 «On approval of the regional program "Development of children's health care, including the creation of a modern infrastructure for providing medical care to children in the Smolensk region". (in Russian)]
26. Указ Президента Российской Федерации от 07 мая 2018 №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [*Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii «O nacional'nyh celyah i strategicheskix zadachah razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2024 goda»*. Decree of the President of the Russian Federation of May 07, 2018 N204 «On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024». (in Russian)]
27. Постановление Администрации Смоленской области от 20 июня 2019 года №372 «Об утверждении региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»». [*Postanovlenie administraciya Smolenskoj oblasti «Ob utverzhdenii regional'noj programmy «Bor'ba s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami»*. Resolution of the administration of the Smolensk region of June 20, 2019 №372 «On approval of the regional program «Fight against cardiovascular diseases»». (in Russian)]
28. Федеральным законом РФ от 12 апреля 2010 г. №61 «Об обращении лекарственных средств». [*Federal'nyj zakonom RF «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv»*. Federal Law of the Russian Federation of April 12, 2010 №61 «On circulation of medicines». (in Russian)]
29. Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 22 февраля 2013 г. №66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». [*Prikaz Ministerstva Zdravoohraneniya RF «Ob utverzhdenii Strategii lekarstvennogo obespecheniya naseleniya Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda i plana ee realizacii»*. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 22, 2013 №66 «On approval of the strategy of drug supply of the population of the Russian Federation for the period up to 2025 and the plan of its implementation». (in Russian)]
30. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». [*Postanovlenie Pravitel'stva RF «O gosudarstvennoj podderzhke razvitiya medicinskoj promyshlennosti i uluchshenii obespecheniya naseleniya i uchrezhdenij zdravoohraneniya lekarstvennymi sredstvami i izdeliyami medicinskogo naznacheniya»*. Decree of the Government of the Russian Federation of July 30, 1994 №90 «On state support for the development of the medical industry and improving the provision of the population and health care institutions with medicines and medical products». (in Russian)]
31. Булатов В.П., Макарова Т.П., Садыкова Д.И. и др. Артериальная гипертензия у детей и подростков // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т.84, №4. – С. 300-303. [Bulatov V.P., Makarova T.P., Sadykova D.I. i dr. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. Kazan medical journal. – 2006. – V.84, N4. – С. 300-303. (in Russian)]
32. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: артериальная гипертензия у детей. – Москва, 2016. [*Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Klinicheskie rekomendacii: arterial'naya gipertenziya u detej*. Ministry of health of the Russian Federation. Clinical recommendations: arterial hypertension in children. – Moscow, 2016. (in Russian)]
33. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2016 г. №2885-р «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год». [*Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 28 dekabrya 2016 g. №2885-r «Perechen' zhizненно neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya na 2017 god»*. Russian Government Order of December 28, 2016 N2885-r «The list of vital and essential medicines for medical use for 2017». (in Russian)]

Информация об авторах

Козлова Людмила Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор, советник-эксперт ОГБУЗ «Смоленская детская областная клиническая больница». E-mail: milkozlova@yandex.ru

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

Михайлова Ольга Сергеевна – преподаватель кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vseгда8marta@rambler.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 614.2

14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

**ПРОБЛЕМЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОТНОШЕНИЕ ВРАЧЕЙ
К СТАНДАРТАМ И ВРАЧЕБНЫЕ ОШИБКИ**© Тихонова Н.К.¹, Гаврилов С.Н.², Дехнич С.Н.¹, Каманин Е.И.^{1,3}, Тихонов В.Г.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Территориальный орган Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Смоленской области, 214000, Смоленск, ул. Кашена, 1³ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», 214018, Смоленск, просп. Гагарина, 27*Резюме***Цель.** Оценить отношение врачей к Стандартам и охарактеризовать врачебные ошибки.**Методика.** В исследовании опрошено 260 врачей Смоленской и Калининградской областей, оказывающих медицинскую помощь детям. Использован авторский опросник для определения отношения практикующих врачей к Стандартам. Проанализировано 346 учетных форм №112/у «История развития ребенка» и 63 – № 003/у «Медицинская карта стационарного больного» детей раннего возраста с патологией дыхательной системы (код МКБ-10 J 06.9; J 20.9) для оценки качества оказания медицинской помощи.**Результаты.** Установлена низкая (от 38,4% до 46,1%) информированность врачей, оказывающих первичную медико-санитарную и специализированную медицинскую помощь детям о Стандартах оказания медицинской помощи по основным классам болезней. При этом лишь 76,6% врачей стационаров и 85,1% – поликлиник использовали Стандарты в практической деятельности, а 46,5% и 84,3% из них, соответственно, считают лечение по Стандарту более эффективным. Ненадлежащее оказание первичной медико-санитарной помощи детям выявлено в 100% случаев, специализированной – в 94,3% случаев.**Заключение.** В настоящее время состояние российского здравоохранения претерпевает ряд преобразований, связанных с финансированием и управлением. Неопределенность предмета оплаты и ценообразования, невозможность копирования стандартов в отношении конкретных больных, приводит к порочной практике их применения. Недостаточная информированность врачей о Стандартах, негативное отношение и отказ от их использования требуют усиления администрирования. Положения законодательной базы об обязательности стандартов медицинской помощи неоднозначны и требуют существенного уточнения. Необходимо сформулировать понятие и причинный комплекс врачебной ошибки, а также ненадлежащей медицинской помощи, в нормативных актах в сфере здравоохранения.**Ключевые слова:** стандартизация, качество медицинской помощи, стандарты медицинской помощи**PROBLEMS OF HEALTHCARE STANDARDIZATION: ATTITUDE OF DOCTORS TO STANDARDS
AND MEDICAL ERRORS**Tikhonova N.K.¹, Gavrilov S.N.², Dehnich S.N.¹, Kamanin E.I.^{1,3}, Tikhonov V.G.¹¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Territorial authority of the Federal Service for Supervision of Healthcare in the Smolensk region, 1, Cachena St., 214000, Smolensk, Russia³Smolensk Regional Clinical Hospital, 27, Gagarin Avenue, Smolensk, Russia*Abstract***Objective.** To assess the attitude of doctors to standards and characterize medical errors.**Methods.** The study interviewed 260 doctors from the Smolensk and Kaliningrad regions who provide medical care to children. The author's questionnaire was used to determine the attitude of practitioners to the Standards. We analyzed 346 accounting forms N112/y "History of the development of the child" and 63 – "Medical records of inpatients" of young children with a respiratory disease (ICD-10 code J 06.9; J 20.9).**Results.** Low (from 38.4% to 46.1%) awareness of doctors providing primary health care and specialized

medical care for children about the standards of medical care for the main classes of diseases was established. At the same time, only 76.6% of hospital doctors and 85.1% of polyclinics used the Standards in practice, and 46.5% and 84.3% of them, respectively, consider the treatment according to the Standard more effective. Inadequate provision of primary health care to children was identified in 100% of cases, specialized – in 94.3% of cases.

Conclusions. At present, the state of Russian healthcare is undergoing a series of transformations related to financing and management. The uncertainty of the object of payment and pricing, the inability to copy the standards for individual patients, lead to a vicious practice of their application. The lack of awareness of doctors about the Standards, the negative attitude and the refusal to use them require strengthened administration. The provisions of the legislative framework on the mandatory standards of medical care are ambiguous and require substantial clarification. It is necessary to formulate the concept and the causal complex of medical error, as well as inadequate medical care, in regulatory acts in the field of healthcare.

Keywords: standardization, quality health care, standards of care

Введение

Согласно ст. 37 и 79 Федерального закона Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» 21.11.2011 №323-ФЗ и изменений, внесенных Федеральным законом Российской Федерации (РФ) 25.11.2013 № 317-ФЗ медицинская помощь в РФ организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи (далее – Стандарты), за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации.

Работа по стандартизации медицинской помощи в Российской Федерации (РФ) начата еще в 1992 г. и определена Приказами Министерства здравоохранения (МЗ) РФ №277 «О создании системы медицинских стандартов (нормативов) по оказанию медицинской помощи населению Российской Федерации» и №181 «О включении отраслевого стандарта ОСТ 91.500.01.007-2001 «Система стандартизации в здравоохранении. Основные положения». Эти документы дали определение стандартизации в здравоохранении как деятельности, направленной на достижение оптимальной степени упорядочивания продукции, технологий, работ, услуг, применяемых в здравоохранении, путем разработки и установления требований, норм, правил, характеристик, условий. Стандарт разрабатывается в соответствии с номенклатурой медицинских услуг (Приказ Минздравсоцразвития РФ 27.12.2011 №1664н). Методика разработки Стандартов предполагает создание перечня и кратности медицинских услуг, медикаментов и расходных материалов, используемых при ведении определенной «модели пациента» (заболевание, форма, степень тяжести). Основная функция стандартов – помогать в решении ряда вопросов: определение стоимости медицинской помощи, оценка ее качества и решение некоторых спорных вопросов при ее оказании [1, 2, 6].

Контрольная (надзорная) деятельность по вопросам качества оказания медицинской помощи населению осуществляется Территориальными органами Росздравнадзора (ТО Росздравнадзора) и медицинскими страховыми компаниями в соответствии с Федеральным законом 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Постановлением Правительства РФ 12.11.2012 №1152 «Положение о государственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности», Приказом МЗ РФ 21.12.2012 №1340н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности». Однако количество дефектов оказания медицинской помощи («врачебных ошибок») остается высоким. Понятие «врачебная ошибка» в действующем российском законодательстве отсутствует. В тоже время исторически сложился и активно применяется в повседневной практике термин «врачебная (медицинская) ошибка». Под врачебной ошибкой чаще всего подразумевается не злой умысел, а добросовестное заблуждение и, как следствие, неправильные действия врача при выполнении своих обязанностей.

Удельный вес дефектов оказания медицинской помощи и врачебных ошибок достаточно высок. По данным исследования Michelle Feil (2013), ежегодно во всем мире происходит 43 млн. медицинских ошибок [8]. Для того чтобы минимизировать связанные с «врачебными ошибками» риски в РФ приняты Стандарты оказания медицинской помощи и разработано более 1 200 клинических рекомендаций, которые «покрывают» более 6 000 нозологических форм и состояний человека [5]. По данным «Доклада об осуществлении государственного контроля (надзора) в сфере здравоохранения и эффективности государственного контроля (надзора) в 2018 году» Территориальным органом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Смоленской области в 2018 г. в ходе проверок по соблюдению осуществляющими медицинскую

деятельность организациями и индивидуальными предпринимателями порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи причинения вреда жизни и здоровью выявлены нарушения в 75% случаев, по организации и осуществлению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности нарушения – в 67,3% случаях.

Исходя из вышесказанного, «врачебная ошибка» («ненадлежащее оказание помощи» больному), вызывающая риск причинения вреда жизни и/или здоровью, является последствием действий врача, противоречащих унифицированным требованиям, предъявляемым к объему и качеству медицинской помощи, и проявляется в несоблюдении Порядков, Стандартов оказания медицинской помощи, клинических рекомендаций и других нормативных документов. Очень часто эти правонарушения не воспринимаются врачами как серьезные, т. к. не влекут за собой ответственности, пока не вызовут реального вреда жизни и здоровью пациента. Кроме того зачастую отступление от нормативных документов в ведении пациентов врач считает «творчеством» и «индивидуальным подходом», Стандарты – «экономическим документом», не обязательным к исполнению.

Цель исследования – оценить отношение врачей к Стандартам и охарактеризовать врачебные ошибки.

Методика

В исследовании интервьюированы 260 врачей Смоленской и Калининградской областей, оказывающих медицинскую помощь детям. Из них 86 специалистов, работающих в стационарах, 174 – в поликлиниках. Разработан и применен авторский опросник для определения отношения практикующих врачей к Стандартам. Проанализировано 346 учетных форм № 112/у «История развития ребенка» и 63 – № 003/у «Медицинская карта стационарного больного» детей раннего возраста с патологией дыхательной системы (код МКБ-10 j 06.9; J 20.9), получивших первичную медико-санитарную или специализированную медицинскую помощь медицинских организациях Смоленской и Калининградской областей.

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена с использованием расчета F-критерия Фишера [9] при вероятности безошибочного прогноза 95%.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ данных анкетирования установил, что отношение к Стандартам врачей первичного звена и стационаров в ряде случаев достоверно отличалось ($p < 0,05$). Около трети интервьюированных имели стаж практической работы 20-35 лет, различий в возрастной структуре врачей амбулаторного звена и стационара не выявлено ($p > 0,05$). При этом на «положительное» отношение к Стандартам указали все (100%) опрошенные работники поликлиник и 53,5% врачей стационаров ($p < 0,05$), 30,2% из которых высказали мнение о том, что «стандарты не совершенны и требуют доработки» ($p < 0,05$). Среди положительных сторон Стандартов врачи стационаров отметили «полнота лечения и обследования» (84,6% врачей) и «помощь в работе» (15,3% врачей). 38,4% участковых врачей-педиатров не смогли выделить положительные качества Стандартов, а 15,3% – указали, что «нет таковых». При этом лишь 76,6% опрошенных врачей стационаров и 85,1% – поликлиник использовали Стандарты в практической деятельности ($p > 0,05$), а 46,5% и 84,3% из них, соответственно, считают лечение по Стандарту более эффективным ($p > 0,05$). Против применения Стандартов в ведении больных детей высказались 60,5% работников стационаров и 23% – амбулаторно-поликлинического звена ($p < 0,05$). Особый интерес вызвали результаты информированности врачей детской практики о наличии Стандартов. На вопрос «Со Стандартами каких групп заболеваний Вы знакомы?» более половины опрошенных оказались неинформированными о наличии Стандартов оказания медицинской помощи по основным классам заболеваний. Исключение составили Стандарты оказания медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания (91,9% – в стационаре и 77,1% – в поликлинике, $p > 0,05$).

61,6% интервьюированных работников стационара посчитали отрицательной стороной Стандартов «нарушение принципа индивидуального подхода к ребенку», а 23,3% из них – «ограничение выбора лекарственных препаратов». 61,5% респондентов в поликлиниках, воздержались от ответа на этот вопрос. В распределении опрошенных по пожеланиям относительно Стандартов выявлено следующее: 23,1% врачей стационара высказали пожелание «предоставить индивидуальный подход к лечению каждого конкретного ребенка», большинство (84,6%) опрошенных врачей поликлиники воздержались от формулирования пожеланий

относительно Стандартов.

В ходе оценки качества медицинской помощи, предоставленной детям раннего возраста, в части соответствия ее Стандартам при острой инфекции верхних дыхательных путей неуточненной (j 06.9) и остром бронхите неуточненном (j 20.9) анализ медицинской документации выявил отступления от Стандартов как при оказании первичной медико-санитарной помощи, так и на этапе стационарной помощи. Установлено необоснованное назначение медикаментозных средств из групп лекарственных препаратов, не предусмотренных Стандартами, врачами поликлиник в 100% случаев оказания медицинской помощи по указанным выше заболеваниям. В каждом третьем назначении (30,2%) нарушалась инструкция по применению препарата (кратность приема и/или возрастная дозировка). В каждом десятом (9,8%) – одновременное назначение двух препаратов из одной и той же группы или препаратов, неразрешенных к совместному применению. В одном случае (0,06%) был назначен препарат, не разрешенный к применению в детском возрасте. Нежелательных явлений после данного назначения не зарегистрировано. Особо следует подчеркнуть отсутствие в медицинской документации обоснования назначения антибактериальных препаратов при вирусной инфекции (9,3% случаев). В 94,3% случаев установлен необоснованный отказ от методов лечения с частотой предоставления 1,0 (физиолечение). Указанные нарушения при оказании медицинской помощи, возможно, и послужили причиной увеличения средней длительности лечения с 7 (усредненный рекомендованный показатель) до 11,3 дней.

В случаях оказания медицинской помощи детям в стационарах большинство нарушений было обусловлено назначением не предусмотренных Стандартом диагностических процедур, методов физиолечения и лечебной физкультуры (6,3%; 18,8%; 12,6%, соответственно). Во всех случаях обоснование таких назначений отсутствовало в медицинской документации. В 6,3% проанализированных «историй болезни» медикаментозное лечение не соответствовало выставленному диагнозу. Все выявленные нарушения, возможно, виртуально обосновывались лечащим врачом как «индивидуальный подход в лечении» и к счастью не повлекли за собой ухудшения состояния здоровья детей, однако создавали рис его возникновения.

В РФ официальную статистику «врачебных ошибок», «ненадлежащего оказания медицинской помощи», «нарушений при оказании медицинской помощи» не ведет никто. При этом по данным общественных организаций, ежегодно по вине медиков умирает около 50 тыс. человек. Врачи признают, что каждый третий диагноз – неправильный [7].

Органы контроля (надзора) ТО Росздравнадзора при плановых и внеплановых проверках медицинских организаций практически в каждом случае выявляют нарушения Порядков и Стандартов оказания медицинской помощи в виде отсутствия назначения диагностических исследований и абсолютно показанных лекарственных средств [3].

Полученные результаты неутешительны и указывают на недостаточную готовность практических врачей работать с использованием Стандартов и клинических рекомендаций, утвержденных МЗ РФ и согласуются с мнением других авторов [3, 4]. В структуре медицинских ошибок преобладают (38%) последние в назначении лечения, 43% – связаны с недостатками администрирования, 12% – с неполноценной диагностикой, 5% обусловлены нарушениями при выписке из стационара [4]. Анализ медицинской документации показал, что попытки «индивидуализировать лечение» порой заканчиваются назначением «авторских прописей», небезопасных для пациента. МЗ РФ поясняет, что Стандарты медицинской помощи следует понимать, как технологичные указания, которые создаются на базе клинических рекомендаций. В каждый Стандарт включаются те медикаменты, услуги и другие составляющие лечения, которые врач должен использовать при лечении пациента с конкретным диагнозом. Вместе с тем, стандарты полезны организаторам здравоохранения для планирования деятельности организации, для экономического расчета и используются при составлении федеральной и территориальных Программ госгарантий бесплатного оказания медицинской помощи. В части обязательности исполнения Стандартов Решение Верховного суда РФ в 2014 г. официально закрепило статус стандартов оказания медпомощи, как официальных нормативных актов. Поэтому все Стандарты, разработанные МЗ РФ с 2012 г., являются обязательными к исполнению.

Заключение

В настоящее время состояние российского здравоохранения претерпевает ряд преобразований, связанных с финансированием и управлением. Неопределенность предмета оплаты и ценообразования, невозможность копирования стандартов в отношении конкретных больных,

приводит к порочной практике их применения. Недостаточная информированность врачей о Стандартах, негативное отношение и отказ от их использования требуют усиления администрирования, а положения законодательной базы об обязательности стандартов медицинской помощи неоднозначны и требуют существенного уточнения. Необходимо сформулировать понятие и причинный комплекс врачебной ошибки, а также ненадлежащей медицинской помощи, в нормативных актах в сфере здравоохранения.

Литература (references)

1. Батрова Ю.В., Самородская И.В., Козырев О.А. Особенности стандартизации медицинской помощи в практическом здравоохранении // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2010. – №5-6. – С. 37-43. [Batrova Ju.V., Samorodskaja I.V., Kozyrev O.A. *Problemy standartizatsii v zdravookhranenii*. Health Standardization Issues. – 2010. – N5-6. – P. 37-43. (in Russian)]
2. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В., Фуфаев Е.Н., Афанасьева Е.Ю. Некоторые проблемы оценки соответствия реальной клинической практики и стандартов, выявленные с помощью информационных систем // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2008. – №2. – С. 13-18. [Bokerija L.A., Stupakov I.N., Samorodskaja I.V., Fufaev E.N., Afanas'eva E.Ju. *Problemy standartizatsii v zdravookhranenii*. Health Standardization Issues. – 2008. – N2. – P. 13-18. (in Russian)]
3. Гнатюк О.П. Анализ качества медицинской помощи больным хроническим бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких в Хабаровском крае // Вестник Росздравнадзора. – 2011. – №1. – С. 23-127. [Gnatjuk O.P. *Vestnik Roszdravnadzora*. Bulletin of Roszdravnadzor. – 2011. – N1. – P. 23-127. (in Russian)]
4. Лудупова Е.Ю. Врачебные ошибки. Литературный обзор // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – №2. – С. 6-16. [Ludupova E.Ju. *Vestnik Roszdravnadzora*. Bulletin of Roszdravnadzor. – 2015. – N2. – P. 6-16. (in Russian)]
5. Мурашко М.А. Обращение к читателям // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – №2. – С. 3. [Murashko M.A. *Vestnik Roszdravnadzora*. Bulletin of Roszdravnadzor – 2015. – N2. – P. 3. (in Russian)]
6. Самородская И.В., Степченков В.И., Батрова Ю.В., Саверский А.В. Стандарты медицинской помощи в России и США // Менеджер здравоохранения. – 2015. – N 4. – С. 47-50. [Samorodskaja I.V., Stepchenkov V.I., Batrova Ju.V., Saverskij A.V. *Menedzher zdravookhraneniya*. Health Manager. – 2015. – N4. – P. 47-50. (in Russian)]
7. Трунов И.Л. Врачебная ошибка, преступление, проступок. Человек: преступление и наказание. – 2010. URL:http://www.trunov.com/nauchnye_i_uchebno_metodicheskie_trudy/nauchnye_publicacii_advokatov_kolleгии/16111/. [Trunov I.L. *Vrachebnaya oshibka, prestupleniye, prostupok. Chelovek: prestupleniye i nakazaniye*. Medical error, crime, misconduct. Man: crime and punishment. – 2010. URL:http://www.trunov.com/nauchnye_i_uchebno_metodicheskie_trudy/nauchnye_publicacii_advokatov_kolleгии/16111/ (in Russian)]
8. Feil M. Distractions and Their Impact on Patient Safety // Pennsylvania Patient Safety Advisory. – 2013. – V.10, N3. – P. 1-10.
9. F-критерий Фишера. URL:<http://www.infamed.com/stat/s04.html> [*F-kriteriy Fishera*. Fisher F-test. URL:<http://www.infamed.com/stat/s04.html> (in Russian)]

Информация об авторах

Тихонова Наталья Константиновна – доктор медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nktikhonova@mail.ru

Гаврилов Сергей Николаевич – руководитель Территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Смоленской области. E-mail: med@reg67.roszdravnadzor.ru.

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

Каманин Евгений Иванович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России». E-mail: smolokb@yandex.ru

Тихонов Виктор Георгиевич – кандидат медицинских наук, доцент, кафедра оториноларингологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lor_tikhonov@mail.ru

ТУБЕРКУЛЁЗ: ОЦЕНКА ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ© Гуденков М.А.¹, Крикова А.В.², Евсеев А.В.², Зайцева В.М.², Дмитриева Е.В.²¹Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер, Россия, 214018, Смоленск, ул. Коммунальная, 10²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме***Цель.** Оценка эпидемиологической ситуации в Смоленской области с 2016 по 2018 гг.**Методика.** Проведен контент-анализ нормативно-правовой документации, регламентирующей профилактику, выявление, лечение социально-значимых заболеваний, в том числе туберкулеза. Проведен анализ данных, полученных из отчетности фтизиатрической службы Смоленской области за период с 2016 по 2018 гг. Метод описательной статистики.**Результаты.** Ведомственная целевая программа направлена на улучшение эпидемиологической обстановки по туберкулезу и снижение к 2025 г. заболеваемости туберкулезом. Смоленская область, как субъект РФ включилась в программу и к достижению амбициозных целей к 2035 г. необходимо: расширить масштабы проведения мероприятий по лечению и профилактике ТБ и охват такими мероприятиями, с акцентом на высокоэффективные, комплексные и ориентированные на пациентов подходы; получить максимальные преимущества от проведения политики в области здравоохранения и развития путем взаимодействия с многочисленными заинтересованными сторонами на уровне правительств, отдельных сообществ и частного сектора; использовать новые научные знания и инновации, благодаря которым можно кардинальным образом изменить профилактику и лечение ТБ.**Заключение.** По данным управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Смоленской области уровень заболеваемости туберкулезом в возрастной группе 0-17 лет в 2018 г. снизился на 22,3%. За 3-летний период 2016-2018 гг. показатель смертности в Смоленской области снизился на 45%. В медицинских и образовательных организациях, размещенных на территории Смоленской области, ежегодно проводится разъяснительная работа с медицинскими работниками, педагогами и родителями по предупреждению распространения туберкулеза, в том числе по разъяснению о необходимости проведения иммунодиагностики туберкулеза, о возможности применения альтернативных методов диагностики.**Ключевые слова:** туберкулез, эпидемиология, заболеваемость, смертность, профилактика

TUBERCULOSIS: EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN THE SMOLENSK REGION

Gudencov M.A.¹, Krikova A.V.², Evseev A.V.², Zaitseva V.M.², Dmitrieva E.V.²¹Smolensk Regional TB Clinical Dispensary, 10, Kommunalnaja St., 214018, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract***Objective.** The aim of the study was to assess TB epidemiological situation in the Smolensk region in 2016-2018.**Methods.** Content analysis of the regulatory documentation regulating prevention, detection and treatment of socially significant diseases, including tuberculosis, was carried out. The data obtained from the reports of the Smolensk Region Physiatric Service for the period from 2016 to 2018 were analyzed. Descriptive statistics method was applied.**Results.** Strategic Regional Public Health Programme is aimed at improvement of TB epidemiological situation and significant reduction of TB incidence by the year 2025: in 2019 up to 45.0 per 100 thousand population; in 2020 up to 43.0 per 100 thousand population; in 2021 up to 41.0 per 100 thousand population; and in the year 2022 up to 39.0 per 100 thousand population; in 2023-to 37.0 per 100 thousand population; in 2024 up to 35.0 per 100 thousand population. Smolensk region is involved into the National TB Program to achieve the really ambitious goals by the year 2035. However, the achievement of the goals is possible if we are able to expand the scope and coverage of TB treatment and

prevention activities, with a focus on high-impact, integrated and patient-centered approaches; to maximize the results with joint activities of the government, the community and private sector representatives; as well as to involve research and innovations that can significantly improve our results in TB prevention and treatment.

Conclusion. According to statistic data, in 2018, 8,617 people died of tuberculosis infection in Russia, including 7,072 Russian residents (82.1%). In addition, 7,857 HIV-infected tuberculosis residents died. In 2018, 20,593 TB patients died of various causes. Of these, 8,022 patients were infected with HIV (39.0% of various-cause deaths). The figures demonstrate that HIV infection is able to prevent a significant reduction in "tuberculosis incidence" and can increase mortality rates in TB patients in several regions of the Russian Federation. In order to control immunization of the population, regional public health authorities organize regular monitoring of the campaigns of preventive vaccinations. The results of the activities are reported to the Smolensk Regional Department of Public Health Department for further preventive measures.

Keywords: tuberculosis, epidemiology, morbidity, mortality, prevention

Введение

При значительных успехах в борьбе с туберкулезом (ТБ), данная патология по-прежнему воспринимается на международном уровне как комплексная, медицинская, биологическая и социально-экономическая проблема. Всемирная организация здравоохранения [5] объединила страны мира на борьбу с данным заболеванием и разработало стратегию, направленную на ликвидацию глобальной эпидемии ТБ, главными целями которой являются снижение смертности от ТБ на 95% и уменьшение числа новых случаев заболевания на 90% за период с 2015 по 2035 г., а также обеспечение того, чтобы ни одна семья не несла катастрофических расходов в связи с ТБ. Особое внимание в стратегии уделяется обслуживанию групп населения, особо уязвимых перед инфекцией и имеющих крайне ограниченный доступ к медицинской помощи, таких как мигранты. В стратегии и резолюции подчеркивается необходимость взаимодействия с партнерами в рамках сектора здравоохранения и за его пределами в таких областях, как социальная защита, трудовые ресурсы, иммиграция и правосудие. Стратегия введена в действие с учетом важности принятия мер в отношении ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и укрепления международного сотрудничества. В Российской Федерации утверждена ведомственная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» [4], которая ставит перед системой здравоохранения три глобальные цели, первая из которых, улучшение эпидемиологической обстановки по туберкулезу и снижение к 2025 г. заболеваемости туберкулезом. Несомненно, ликвидация глобальной эпидемии ТБ возможна путем значительного снижения смертности от ТБ и уменьшения числа случаев заболевания, а также путем ликвидации экономического и социального бремени ТБ. Неспособность сделать это повлечет за собой серьезные последствия для здоровья людей и глобального здравоохранения [5].

Таким образом, мониторинг осуществления и оценивание прогресса на пути достижения промежуточных контрольных показателей и целевых показателей к 2035 г. будет отмечен промежуточными целевыми ориентирами 2020, 2025 и 2030 гг. Учитывая, что среди постоянного населения в Российской Федерации наиболее тяжелая эпидемиологическая ситуация по ТБ: Центральный ФО – Брянская область (36-е ранговое место), Курская область (42-е ранговое место), Смоленская область (52-е ранговое место), Тверская область (51-е ранговое место), Тульская область (31-е ранговое место) [1] целью исследования явилось оценка эпидемиологической ситуации в Смоленской области с 2016 по 2018 гг.

Методика

Проведен контент-анализ нормативно-правовой документации, регламентирующей профилактику, выявление, лечение социально-значимых заболеваний, в том числе туберкулеза.

Проведен анализ данных, полученных из следующих источников: «Медицинская карта лечения больного туберкулезом» (форма №01-ТБ/у); «Журнал регистрации больных туберкулезом» (форма №03-ТБ/у); «Медицинская карта стационарного больного» (форма №003/у); «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (форма №081/у), отчетная форма №33 «Сведения о больных туберкулезом»; «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом

активного туберкулеза, с рецидивом туберкулеза» (форма №089/у-туб); другие формы отчетности фтизиатрической службы Смоленской области за период с 2016 по 2018 гг. Метод описательной статистики – простое обобщение данных, полученных в рамках выборочного исследования (к базовым методам описательной статистики относятся процентные показатели, меры центральной тенденции, меры вариации и парные коэффициенты связи, позволяющие обобщить данные, имеющиеся по выборке).

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе официальных источников информации установлено, что в рамках ведомственной целевой программы улучшение эпидемиологической обстановки по туберкулезу и снижение к 2025 г. заболеваемости туберкулезом: в 2019 г. – до 45,0 на 100 тыс. населения; в 2020 г. – до 43,0 на 100 тыс. населения; в 2021 г. – до 41,0 на 100 тыс. населения; в 2022 г. – до 39,0 на 100 тыс. населения; в 2023 г. – до 37,0 на 100 тыс. населения; в 2024 г. – до 35,0 на 100 тыс. населения. Для достижения амбициозных целей к 2035 г. необходимо: расширить масштабы проведения мероприятий по лечению и профилактике ТБ и охват такими мероприятиями, с акцентом на высокоэффективные, комплексные и ориентированные на пациентов подходы; получить максимальные преимущества от проведения политики в области здравоохранения и развития путем взаимодействия с многочисленными заинтересованными сторонами на уровне правительств, отдельных сообществ и частного сектора; использовать новые научные знания и инновации, благодаря которым можно кардинальным образом изменить профилактику и лечение ТБ.

В феврале 2019 г. утверждена ведомственная целевая программа «Управление кадровыми ресурсами здравоохранения» на период с 2019 до 2024 гг. Основополагающие задачи данной программы – обеспечение условий для непрерывного совершенствования и приобретения знаний, компетенций и получения новой квалификации специалистами; реализация государственной поддержки отдельных категорий специалистов, а также работников образовательных и научных организаций подведомственных Минздраву России; повышение престижа медицинских и фармацевтических специальностей; создание условий для развития добровольческой (волонтерской) деятельности в сфере здравоохранения. При анализе показателей, касающихся числа врачей-фтизиатров установлено, что в Смоленской области в 2016 и 2017 гг. составило 0,6 на 10 тыс. соответственно, по Российской Федерации в целом в 2017 г. этот показатель был ниже и составил 0,5 на 10 тыс.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 апреля 2019 г. №199 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями»» первой задачей определил совершенствование методов профилактики, выявления и диагностики туберкулеза, в том числе за счет внедрения эффективных программ по профилактике туберкулеза; обеспечение качественной и эффективной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза на современном методологическом уровне; обеспечение больных туберкулезом антибактериальными и противотуберкулезными лекарственными препаратами и повышение эффективности их лечения. При работе с отчетной документацией установили основные показатели противотуберкулезной работы в регионе с 2016 по 2018 гг. Данные отражены в табл.1.

Таблица 1. Основные показатели противотуберкулезной работы в Смоленской области

Показатели	2016 г.	2017 г.	2018 г.	РФ 2017 г.
Охват профосмотрами на туберкулез (%)	84,1	83,5	79,0	71,3
В том числе рентгенофлюорографическим методом	78,7	79,7	74,6	65,1
Выявляемость на 1000 осмотренных	0,3	0,3	0,2	0,4
Удельный вес больных, выявляемых при профосмотрах (%)	46,9	49,8	46,4	62,0

Основным методом раннего выявления туберкулеза у детей является ежегодное проведение внутрикожных диагностических проб. Проба Манту проводится детям до семи лет включительно. С восьми до семнадцати лет включительно проводится Диаскинтест (ДСТ). Дополнительно с пятнадцати лет проводится флюорографическое обследование органов грудной клетки. Данные по Смоленской области отражены в табл. 2.

Заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения России в 2018 г. составила 1 764,3 на 100 тыс. пациентов, что в 58,6 раз больше, чем в среднем по России

без инфицированных ВИЧ (30,1 на 100 000 населения). Показатель заболеваемости туберкулезом постоянного населения России без ВИЧ-инфекции ниже минимального показателя, который регистрировался в 1991 г. (34,0 на 100 тыс. населения), когда в показатель заболеваемости туберкулезом не включали заключенных, иностранных граждан и лиц БОМЖ, а также когда ВИЧ-инфекция еще не влияла на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в России. На показатели заболеваемости туберкулезом инфицированных ВИЧ существенное влияние оказывает общая эпидемическая ситуация по туберкулезу в субъекте, пораженность населения туберкулезом, уровень инфицированности населения.

Таблица 2. Диагностические мероприятия среди детей и подростков в Смоленской области

Показатели	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Охват туберкулинодиагностикой детей 0-7 лет (%)	98,8	86,0	85,7
Охват ДСТ диагностикой детей 8-14 лет (%)	98,7	76,9	77,2
Охват ДСТ диагностикой подростков (%)	12,0	10,9	13,5
Охват рентгенофлюорографическими осмотрами подростков (%)	86,8	88,5	82,3

При анализе отчетной документации установлено, что показатель заболеваемости туберкулезом (все формы) составил: 2016 г. – 50,3 (ф.33), 58,1 (ф.8); 2017 г. – 42,6 (ф.33), 48,4 (ф.8); 2018 г. – 34,8 (ф.33), 39,7 (ф.8). В Российской Федерации в 2017 г. – 39,8 (ф.33), 48,3 (ф.8). В табл. 3 отражены данные по заболеваемости туберкулезом (все формы).

Таблица 3. Заболеваемость туберкулезом (все формы) в Смоленской области

Показатели	2016 г.	2017 г.	2018 г.	РФ 2017 г.
Доля УФСИН среди в/выявленных	5,0	4,3	5,0	8,0
Заболеваемость туберкулезом органов дыхания (ТОД)	50,1	41,8	33,9	46,8
Заболеваемость туберкулезом внелегочной локализации (ТВЛ)	0,2	0,8	0,8	1,5
Заболеваемость взрослых	58,2	49,6	40,6	57,7
Заболеваемость детей	6,5	7,1	7,1	9,6
Заболеваемость подростков	40,0	17,9	4,3	21,2
Заболеваемость фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ)	0,2	0,4	0,6	0,5
Заболеваемость туберкулезом органов дыхания с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ+)	22,9	20,0	16,7	-
Заболеваемость все формы с МБТ+	22,9	20,1	16,7	22,5
Заболеваемость ТБ+ВИЧ	3,5	3,8	2,6	8,3
Заболеваемость туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)	3,7	,7	3,1	5,5
Удельный вес ф. распада среди в/в больных туберкулезом легких	46,1	43,7	45,6	42,3
Удельный вес ФКТ среди в/в больных туберкулезом легких	0,4	1,1	1,9	0,9
Удельный вес больных с МБТ+ среди в/в ТОД	45,8	48,0	49,4	-
Распространенность (все формы)	119,9	105,2	96,0	109,8
Распространенность ТОД	114,6	100,1	91,2	104,6
Распространенность ТВЛ	5,2	5,1	4,7	4,4
Распространенность ФКТ	16,7	14,1	15,1	10,2
Распространенность с МБТ+	56,1	47,9	42,9	46,0

Показатель смертности от туберкулеза, который сейчас практически не включает умерших от туберкулеза инфицированных ВИЧ, в 2018 г. (5,9) также ниже минимального показателя, который фиксировался в России в 1989 г. (7,4 на 100 000 населения). В целом по России наблюдается улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу, но в перспективе на эпидемиологический процесс будет отрицательно влиять развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции с ростом числа и доли пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (ВИЧ-ТБ), а также рост доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ППП).

При анализе эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Смоленской области следует отметить, что на протяжении ряда лет имеется стабильная тенденция по улучшению основных показателей. Заболеваемость постоянного населения в 2018 г. составила 34,8, что на 18,3% ниже уровня 2017 г. (42,6 на 100 тыс. населения). Территориальный показатель заболеваемости в 2018 г. также снизился и составил 39,7 (2017 г. – 48,4) на 100 тыс. населения. Темп снижения показателя заболеваемости туберкулезом в регионе в сравнении с 2017 г. составил 18%, с 2016 г. – 31,7%. Ежегодно снижается и число активных больных туберкулезом, состоящих на диспансерном учете. В 2018 г. показатель распространенности туберкулеза в регионе составил 96,0 на 100 тыс. населения, что на 8,7% ниже показателя 2017 г. (105,2 на 100 тыс. населения). Распространенность бациллярных форм туберкулеза также имеет тенденцию к снижению. В 2018 г. она снизилась по сравнению с 2017 г. на 10,4% и составила 42,9 на 100 тыс. населения (2017 г. – 47,9). Неблагоприятным моментом следует отметить рост контингентов больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с 14,1 в 2017 г до 15,1 в 2018 г. на 100 тыс. населения (рост – 7,1%). Тем не менее, за 3-летний период 2016-2018 гг. темп снижения данного показателя составил 9,6%. Показатель смертности от туберкулеза в 2018 г. составил 5,5 на 100 тыс. населения, что на 22,5% ниже показателя 2017 г. В 2018 г. показатель смертности в регионе впервые стал ниже среднероссийского показателя (РФ в 2018 г. – 5,8 на 100 тыс. населения). За 3-летний период 2016-2018 гг. показатель смертности в регионе снизился на 45%.

Уровень охвата осмотрами на туберкулез взрослого населения области сохранился на уровне 2017 г. – 79,0%. Оценка своевременности флюорографического обследования лиц эпидемиологически значимых профессий с целью раннего выявления туберкулеза показала, что доля осмотренных среди подлежащих осмотрам составила 98,7%, что соответствует уровню 2017 г.

Стабилизировать эпидемиологическую обстановку по туберкулезу, за последние несколько лет удалось в том числе благодаря совершенствованию методов диагностики, созданию новых противотуберкулезных препаратов, а также расширению совершенствованию формированию нормативно-правовой базы в области охраны здоровья граждан и порядка оказания противотуберкулезной помощи в разделе лекарственного обеспечения антибактериальными и противотуберкулезными препаратами [2, 3].

Таким образом, по данным статистики в 2018 г. в России умерло от туберкулеза 8 617 человек, в том числе среди постоянного населения – 7 072 человека (82,1%). Кроме того, среди постоянного населения умерло 7 857 пациентов с туберкулезом, инфицированных ВИЧ. В 2018 г. умерли от всех причин 20 593 пациента из числа состоящих на противотуберкулезном учете. Из них были инфицированы ВИЧ 8 022 пациента (39,0% от умерших от всех причин). Как показывают цифры, ВИЧ-инфекция не позволит существенно снизить показатель «заболеваемость туберкулезом» и приведет к росту летальности пациентов с туберкулезом в ряде субъектов Российской Федерации.

По данным управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Смоленской области [4] уровень заболеваемости туберкулезом в возрастной группе 0-17 лет в 2018 г. снизился на 22,3%. За 3-летний период 2016-2018 гг. показатель смертности в Смоленской области снизился на 45%. В медицинских и образовательных организациях, размещенных на территории Смоленской области, ежегодно проводится разъяснительная работа с медицинскими работниками, педагогами и родителями по предупреждению распространения туберкулеза, в том числе по разъяснению о необходимости проведения иммунодиагностики туберкулеза, о возможности применения альтернативных методов диагностики.

Заключение

В рамках напряженной ситуации в мире по заболеваемости туберкулезом возникает необходимость систематического мониторинга эпидемиологической ситуации по туберкулезу не только в масштабах страны, но и каждого отдельного региона для успешной борьбы с заболеванием. С этой целью учреждения здравоохранения заполняют отчетные формы федерального статистического наблюдения и формы отраслевой статистической отчетности, регламентированные Минздравом России. Определены основные направления государственной политики в области лекарственного обеспечения отдельных групп населения, в том числе государственные гарантии оказания помощи больным туберкулезом.

Литература (references)

1. Нечаева О.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т.96, №8. – С. 15-24. [Nechaeva O.V. *Tuberkuloz i bolezni lyogkih*. Tuberculosis and lung disease. – 2018. – V.96, N8. – P. 15-24. (in Russian)]
2. Павлюченкова Н.А., Крикова А.В., Сахаритова Е.А. Законодательное регулирование противотуберкулезных мероприятий на региональном уровне // Здравоохранение Российской Федерации. – 2018. – Т.62, №2. – С. 81-87. [Pavlyuchenkova N.A., Krikova A.V., Saharitova E.A. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. Health care of the Russian Federation. – 2018. – V. 62, N2. – P. 81-87. (in Russian)]
3. Усачева Н.Э., Крикова А.В., Мякишева Т.В., Павлюченкова Н.А. Нормативно-правовое регулирование в области оказания противотуберкулезной помощи детям и подросткам // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2018. – №1. – С. 11-25. [Usacheva N.E., Krikova A.V., Myakishева T.V., Pavlyuchenkova N.A. *Sovremennaya organizaciya lekarstvennogo obespecheniya*. A modern drug organization. – 2018. – N 1. – P. 11-25. (in Russian)]
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 апреля 2019 г. №199 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями». [Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 5, 2019 N199 (in Russian)]
5. <https://www.who.int/>
6. <http://67.rospotrebnadzor.ru/>

Информация об авторах

Гуденков Михаил Александрович – главный врач ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер», главный специалист фтизиатр Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: gudmik1@mail.ru

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

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

Зайцева Вера Михайловна – кандидат психологических наук, доцент кафедры иностранных языков, начальник международного управления ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: verazaytseva@yandex.ru

Дмитриева Елена Владимировна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 613.98(470.332)

07.00.10 История науки и техники

**РАЗВИТИЕ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ
(ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**© Голованова Е.Д.¹, Шлягер Е.В.², Титова Н.Е.¹¹ Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28² Смоленский областной клинический госпиталь для Ветеранов Войн, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 25*Резюме*

Цель. Анализ 20-летнего этапа в развитии гериатрической службы Смоленского региона в аспекте педагогической, научно-исследовательской и практической деятельности.

Методика. В работе над заявленной темой было использовано несколько видов различных источников: архивные данные учебно-методических материалов кафедры терапии, функциональной и ультразвуковой диагностики и кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования СГМУ, материалы научных отчетов данных кафедр за период 2000-2020 гг., данные архива Госпиталя для Ветеранов Войн – приказы, методические рекомендации МЗ РФ, постановления правительства. Все исследованные материалы были разделены на три тематические рубрики: педагогический процесс, проведенные научно-исследовательские работы и развитие медицинской службы по профилю «гериатрия».

Результаты. Исторически, учебно-методическими «центрами» для совершенствования оказания помощи пациентам пожилого и старческого возраста являлись госпиталь для Ветеранов Войн, где происходило накопление «опыта» работы с пациентами старших возрастных групп среди врачей различных специальностей, но в основном терапевтов, неврологов и психиатров а также сестринского персонала. Использование стационаров госпиталя как клинических баз для последипломной подготовки врачей и додипломного обучения студентов лечебного факультета по специальности «гериатрия» явилось оптимальной тактикой для совершенствования педагогического процесса в этой области медицины. Контингент пациентов госпиталей представлен тремя возрастными группами – пожилого, старческого и возраста «долгожителей», что дает широкий простор для научной деятельности: изучение вопросов эпидемиологии возраст-ассоциированных заболеваний, особенностей диагностики гериатрических синдромов, изучение различных аспектов фармакотерапии у пациентов старших возрастных групп. Проведение статистического анализа изменения численности населения в различных возрастных группах позволяет рассчитать потребности региона в специалистах по профилю «гериатрия», определить их маршрутизацию в соответствующие ЛПУ, определить потребности в подготовке специалистов данного профиля для амбулаторно-поликлинического звена, организовать диспансеризацию граждан старше трудоспособного возраста в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь населению Смоленского региона.

Заключение. Развитие гериатрической службы является приоритетным направлением для здравоохранения. В связи с резким увеличением количества пациентов старших возрастных групп, обслуживаемых врачами первичного звена.

Ключевые слова: гериатрия, последипломная подготовка врачей, гериатрический центр, пожилой возраст

DEVELOPMENT OF GERIATRIC SERVICES IN THE SMOLENSK REGION (HISTORICAL REVIEW)

Golovanova E.D.¹, Schlyager E.V.², Titova N.E.¹¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Smolensk Regional Clinical Hospital for War Veteran, 25, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. Analysis of the 20-year stage in the development of the geriatric service of the Smolensk region in the aspect of pedagogical, research and practical activities.

Methods. Several types of different sources were used in the work on the stated topic: archival data from the teaching materials of the Department of Therapy, Functional and Ultrasound Diagnostics and the Department of General Medical Practice, outpatient therapy with the course of Geriatrics of the Faculty of Continuing Professional Education of SSMU, materials of scientific reports from these departments for the period 2000 -2020, data from the archive of the Hospital for War Veterans - orders, guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, government decrees. All the materials studied were divided into three thematic sections: the pedagogical process, research work and the development of the medical service according to the profile of "geriatrics".

Results. Historically, training centers for improving care for elderly and senile patients were hospitals for War Veterans, where there was an accumulation of "experience" in working with older patients among doctors of various specialties, but mainly therapists, neurologists and psychiatrists as well as nursing staff. The use of hospitals as clinical bases for postgraduate training of doctors and undergraduate training of medical students in the specialty "Geriatrics" was the best tactic for improving the pedagogical process in this area of medicine. The contingent of hospital patients is represented by three age groups - the elderly, senile and "long-livers", which gives a wide scope for scientific work: studying the epidemiology of age-associated diseases, the diagnosis of geriatric syndromes, studying various aspects of pharmacotherapy in patients of older age groups. Conducting a statistical analysis of the population changes in different age groups allows you to calculate the needs of the region for specialists in the geriatrics profile, determine their routing to the corresponding hospitals, determine the training needs for specialists of this profile for outpatient care, organize medical examination of citizens overworking age in medical organizations providing primary health care to the population of the Smolensk region.

Conclusion. The development of geriatric services is a priority for healthcare due to a sharp increase in the number of patients of older age groups served by primary care physicians.

Keywords: geriatrics, postgraduate training of doctors, geriatric center, advanced age

Введение

Началом, или «точкой отсчета» в планомерном развитии гериатрической службы Смоленской области можно считать Приказ Комитета по здравоохранению Администрации Смоленской области №337 от 08.12.1999 г. «Об открытии на базе госпиталя для Ветеранов Войн гериатрического организационно-методического центра по организации медицинской помощи лицам пожилого и старческого возраста в Смоленской области» [7]. Центр был организован 1.01.2000 г. на функциональной основе приказом главного врача госпиталя, Заслуженного врача РФ Зыкиной Людмилой Петровной. В задачи центра входило руководство и обеспечение организационно-методического обслуживания ветеранов войн в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) Смоленской области, создание клинической базы для последипломной подготовки по гериатрии врачей, фельдшеров и медицинских сестер общей лечебной сети. Приказом председателя Комитета по Здравоохранению Смоленской области Ю.А. Хозяинова и Ректора Смоленской государственной медицинской академии В.Г. Плешкова №317 от 14.12.1999 г. Смоленскому Госпиталю для Ветеранов Войн был определен статус «клинического лечебно-профилактического учреждения» [8]. С 1.09.2000 г. для обеспечения лечебно-консультативной работы на новой клинической базе кафедры терапии с курсом ультразвуковой диагностики ФПК и ППС в госпиталь для Ветеранов Войн была направлена доцент, к.м.н. Голованова Елена Дмитриевна. Следует отметить, что долгие годы госпиталь для Ветеранов войн уже являлся научно-педагогической базой для кафедр травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Смоленского медицинского института, руководимых известными профессорами – В.А. Емельяновым и Г.Г. Дубинкиным.

Цель публикации – анализ 20-летнего этапа в развитии гериатрической службы Смоленского региона в аспекте педагогической, научно-исследовательской и практической деятельности.

Учебно-методическая работа кафедр вуза и Госпиталя для ветеранов войн

С ноября 2000 г. на базе госпиталя стали регулярно проводиться совещания для врачей, курирующих ветеранов войн с тематикой докладов, охватывающих не только организационные

вопросы, но и проблемы гериатрии. С 2004 г. начальником госпиталя становится Силаев Николай Александрович, заслуженный врач РФ, а его заместителем по лечебно-профилактической работе Шлягер Елена Викторовна. С декабря 2004 г. на базе госпиталя стали проводиться, помимо совещаний, Межобластные (а с 2013 г. – Межрегиональные) конференции «Пожилой больной» с участием не только врачей, курирующих ветеранов войн, но и заместителей гл. врачей по лечебной работе, врачей-терапевтов участковых, врачей общей практики (даты конференций – 15.12.2004, 15.12.2005, 14.12.2006, 11.12.2008, 9.02.2011, 22.12.2013, 4.12.2015). В конференциях принимали участие известные Российские ученые, специалисты в области геронтологии и гериатрии – зав. каф. гематологии и гериатрии 1 МГМУ им. И.М. Сеченова, Отличник Здравоохранения РФ проф. Воробьев П.А., профессор этой же кафедры Цурко В.В., зав. кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины ФМБА проф. Ильницкий А.Н., д.м.н. проф. каф. общей хирургии Белгородского национального исследовательского университета Горелик С.Г.

С 2005 по 2010 г. на базе госпиталя работала доцент к.м.н. Филимоленкова Валентина Федоровна, прекрасный педагог, ученый, клиницист. Большую помощь в организации научно-педагогической работы доцентам Головановой Е.Д. и Филимоленковой В.Ф. оказывали старшие лаборанты кафедры терапии с курсом ультразвуковой диагностики ФПК и ППС Осипова Татьяна Владимировна и Ковалев Дмитрий Юрьевич, ставшие в дальнейшем кандидатами мед. наук, успешно защитив диссертации на материале исследования пациентов пожилого и старческого возраста.

В мае 2005 г. был проведен первый цикл тематического усовершенствования (ТУ) по гериатрии – «Вопросы геронтологии и гериатрии в практике врача-терапевта» (72 ч.). После обучения 30 врачей терапевтов – госпиталя для Ветеранов войн, геронтологического центра «Вишенки», Ярцевского, Вяземского, Кардымовского домов-интернатов для престарелых получили первые удостоверения о повышении квалификации по гериатрии. В организации цикла методическую помощь оказывала кафедра гематологии и гериатрии Московской академии им. И.М. Сеченова (зав. каф. профессор Воробьев П.А.). В марте 2006 г. 22 терапевта, невролога и психиатра из домов престарелых психоневрологического профиля прошли ТУ по геронтологии и гериатрии, а в 2007 г. по просьбе Департамента соцзащиты Орловской области состоялся первый выездной цикл ТУ. Знания по основам специальности и смежных дисциплин получил 21 специалист Орловского областного геронтологического центра для ветеранов войн и учреждений соц. защиты Орловской области. В марте 2008 г. еще 22 специалиста Смоленской области – врачи госпиталя, домов-интернатов общего типа и психоневрологического профиля прошли цикл ТУ по геронтологии и гериатрии.

Таким образом, на 1 этапе, в течение 2005-2008 гг. 74 врача-специалиста Смоленской области прошли тематическое усовершенствование по новой специальности, т.е все терапевты и неврологи Госпиталя Ветеранов Войн, геронтологического центра «Вишенки», стационарных учреждений соц. защиты получили базовые знания и навыки по обследованию, лечению, диспансеризации, особенностям фармакотерапии и реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста.

В 2010 г. Департаментом по Здравоохранению Смоленской области была введена должность Главного внештатного специалиста по гериатрии Смоленской области [6]. На эту должность была назначена заместитель гл. врача по лечебной работе Областного Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленский областной клинический госпиталь для Ветеранов Войн» (ОГБУЗ «СОКГВВ») – Шлягер Е.В. С января 2010 г. начальником госпиталя становится Войтов Михаил Иванович, который успешно продолжает работать на этой должности по настоящее время. Проведена капитальная реконструкция здания, современный ремонт внутренних помещений, установлено новое оборудование рентгенкабинета, лаборатории, кабинета функциональной диагностики, кабинета физиотерапии.

В 2011 г. на кафедре терапии, УЗ и функциональной диагностики доцентом Головановой Е.Д. были разработаны первые Программы первичной профессиональной переподготовки (ПП) – 576 ч., и общего усовершенствования (ОУ) – 144 ч. по специальности «Гериатрия». В 2011 г. 21 врач-терапевт госпиталя для Ветеранов Войн и геронтологического центра «Вишенки» прошел профессиональную переподготовку по специальности «Гериатрия», получив право заниматься этой деятельностью на профессиональной основе в рамках новых компетенций, и в этом же году 31 специалист учреждений соцзащиты прошел ОУ по новой специальности.

В 2013 г. по приглашению Департамента Калининградской области состоялся второй выездной цикл ТУ, обучение прошли 18 врачей-специалистов Калининграда и области. 16.12.2015 г. состоялось торжественное мероприятие, посвященное 70-летию юбилею Смоленского областного клинического госпиталя для Ветеранов Войн.

С сентября 2015 г. преподавание по специальности «Гериатрия» стало проходить на кафедре общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии. Профессиональную переподготовку по гериатрии прошли 4 доцента кафедры – Аргунова Ирина Аркадьевна, Афанасенкова Татьяна Евгеньевна, Янковая Татьяна Николаевна и Титова Наталья Евгеньевна, преподавание стало проходить на новом уровне по рабочим программам профессиональной переподготовки и усовершенствования, утвержденным на методическом Совете Факультета ДПО. Заведующей кафедрой общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии становится доктор медицинских наук, проф. Е.Д. Голованова. Елена Дмитриевна является автором 132 научных статей, в том числе 86 из них по проблемам гериатрии и геронтологии, автором и соавтором 12 учебно-методических пособий, монографии «Биологические ритмы и скорость старения: клинические аспекты геронтологии», учебно-методических пособий: «Биологический возраст и методы его определения», «Основные гериатрические синдромы в амбулаторно-поликлинической практике». Под ее руководством защищены 2 кандидатские диссертации по проблемам гериатрии.

В течение 2016 г. 15 врачей госпиталя и геронтологического центра «Вишенки» прошло повышение квалификации в рамках уже полученной новой специальности «Гериатрия». Осенью 2016 г. по просьбе Департамента здравоохранения г. Великий Новгород 11 врачей города и области прошли профессиональную переподготовку по гериатрии.

В 2017 г. начался этап подготовки гериатров для поликлинического звена и районов Смоленской области. ПП по специальности «Гериатрия» прошли терапевты и врачи общей практики из городских поликлиник №№1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, а также Руднянской, Вяземской, Сафоновской, Рославльской, Демидовской, Ярцевской, Монастырщинской ЦРБ. Таким образом, для первичного звена здравоохранения Смоленска и Смоленской области были подготовлены специалисты по гериатрии.

В 2017 г. прошли профессиональную переподготовку по гериатрии 28 врачей Брянской области, а в 2018 г. кафедра подготовила 12 врачей по специальности «Гериатрия» для Орловской области. Таким образом, начиная с 2016 г. по специальности «Гериатрия» для Смоленской области подготовлено 42 гериатра, для Великого Новгорода – 11, для Брянской области – 28, для Орловской области – 12.

С 1.04.2018 кафедра общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии изменила свое название и стала называться «кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования» (приказ №101 по Смоленскому государственному медицинскому университету, на основании протокола заседания Ученого совета СГМУ №3 от 20.03.2018 г.).

Научные исследования по проблемам геронтологии и гериатрии

Научные исследования по проблемам гериатрии и геронтологии активно стали проводиться с 2002 г. под руководством доцента кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики Головановой Е.Д. Пройдя обучение в клинической ординатуре и очной аспирантуре по внутренним болезням, она с 1992 г. работала ассистентом, с 2001 по 2013 г. доцентом, с 2013-2015 г. – профессором кафедры терапии ультразвуковой и функциональной диагностики факультета ДПО.

В госпитальной клинике были апробированы методики определения биологического возраста, проводилось изучение податливости, растяжимости и жесткости артерий различного калибра с помощью метода определения скорости распространения пульсовой волны, исследовалось периферическое сосудистое сопротивление в брахиоцефальных и позвоночных артериях с помощью аппаратно – программного ультразвукового диагностического комплекса, исследовалась вариабельность сердечного ритма при разных вариантах биологического старения, суточные профили гормонов, изучались различные особенности фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста с применением современных препаратов. Итогом плодотворных научных исследований стали защиты трех кандидатских диссертаций по проблемам геронтологии и гериатрии: Силаевой Натальи Николаевны (зав. отделением функциональной диагностики) «Особенности церебральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста» (30 апреля 2008 г. в Российском геронтологическом научно-клиническом центре Росздрава г. Москвы); Осиповой Татьяны Владимировны (врача-терапевта стационара) «Оптимизация антигипертензивной терапии у лиц пожилого и старческого возраста на основе комплексной оценки вегетативной регуляции и темпов старения организма» (22 октября 2008 г. в Смоленской государственной медицинской академии); Ковалева Дмитрия Юрьевича (зав. отделением консультативно-диагностической помощи СОКБ) «Клиническое значение

определения вазомоторной функции эндотелия и эластичности сосудов у больных с артериальной гипертонией» (10 июня 2010 г. в Смоленской государственной медицинской академии) [3, 4, 12].

14.10.2009 г. состоялась защита докторской диссертации Головановой Елены Дмитриевны на тему «Системный анализ факторов риска, биологических ритмов и ремоделирования сосудов в онтогенезе у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями» по специальностям: внутренние болезни, геронтология и гериатрия [1]. Ученая степень доктора медицинских наук по специальностям «Внутренние болезни», «Геронтология и гериатрия» присуждена Головановой Е.Д. решением диссертационного совета при Смоленской государственной медицинской академии Росздрава №18, и Приказом №19д/29 Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

В настоящий момент по проблемам гериатрии на кафедре выполняются еще 2 научно-исследовательские работы. С 2013 по 2015 г. на базе ОГБУЗ «СОКГВВ» проводилось эпидемиологическое исследование пациентов старше 90 лет (часть Федеральной научно-исследовательской программы «Изучение феномена долгожительства как интегрального показателя оптимального образа жизни»). Исследовано 112 долгожителей-ветеранов. По результатам исследования опубликовано 4 статьи в журналах «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Клиническая геронтология», «Врач». Материалы исследования были доложены на Всероссийских и Международных конференциях – III-V съездах геронтологов и гериатров (2017-2019), II Международном форуме врачей общей практики (2019г.), II Международном конгрессе «Психическое здоровье человека в XXI веке», 37-39 Научно-практических конференциях «Бороховские чтения» (2016-2018); Межрегиональной конференции с международным участием «Актуальные вопросы современных нейронаук» (2019).

По теме гериатрия и геронтология сотрудниками кафедр СГМУ, с участием врачей госпиталя, аспирантов, соискателей, клинических ординаторов и студентов было опубликовано 58 тезисов в материалах конференций с Международным участием, Всероссийских и регионального значения: «Пожилой больной. Качество жизни» г. Москва (2003-2019), «Реабилитация в геронтологии и гериатрии» г. Курск (2003, 2005); Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» г. Москва (2004, 2012, 2015); Российских национальных конгрессах кардиологов г. Томск, г. Тюмень, г. Москва, г. Санкт-Петербург, г. Казань, г. Екатеринбург (2004, 2011-2014, 2017-2019); Национальных конгрессах терапевтов, г. Москва (2006, 2015), Съездах геронтологов и гериатров с Международным участием г. Новосибирск, г. Москва (2012, 2017-2019); зарубежных конференциях – Италия, Германия, Чехия, Польша (2011, 2014, 2018). За период с 2002 по 2019 гг. было опубликовано 60 статей в различных журналах, в том числе и ВАК – рецензируемых: «Клиническая геронтология», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Практикующий врач», «Фарматека», «Вестник Смоленской медицинской академии», «Врач», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Смоленский медицинский альманах», «Студенческий вестник», «Символ науки», «Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология», «Успехи геронтологии».

В 2018-2019 гг. коллектив кафедры провел региональный фрагмент исследования по научной программе «ЭВКАЛИПТ» («Эпидемиологическое исследование распространенности гериатрических синдромов и возраст-ассоциированных заболеваний у Пожилых людей в регионах Российской Федерации с различными климатическими, экономическими и демографическими характеристиками»). Исследование проводилось в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации. Организатор исследования – ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и Российский геронтологический Научно-клинический центр МЗ РФ, г. Москва. Координатор исследования по Смоленскому региону – проф. Е.Д. Голованова. Обследовано 300 пациентов пожилого и старческого возраста в трех возрастных группах 65-74, 75-84 и старше 85 лет. Получены данные по специальному протоколу о распространенности возраст-ассоциированных и хронических неинфекционных заболеваний, гериатрических синдромов, старческой астении у людей старше 65 лет, что позволило проанализировать вклад этих заболеваний в показатели общего здоровья, когнитивного и функционального статуса для оптимизации лечения лиц старшей возрастной группы, разработать единый стандарт оказания медицинской помощи пожилым людям, соответствующий современным требованиям и уровню научных достижений в гериатрии.

В 2018 г. состоялся второй конкурс на предоставление грантов Президента Российской Федерации на развитие гражданского общества. С проектом «Жить долго и здорово! (проект по сохранению и укреплению здоровья людей старшего поколения с использованием метода комплексной гериатрической оценки) Автономная некоммерческая организация «Женщины Смоленщины» стала победителем конкурса, а Смоленский Государственный медицинский университет стал партнером проекта. Было проведено исследование состояние здоровья с

помощью метода комплексной гериатрической оценки (КГО) у 180 пациентов старше 65 лет (35 мужчин, 145 женщин в возрасте 65-92 года) в трех районных центрах Смоленской области (г. Рудня, г. Демидов, г. Велиж) в период с февраля 2019 по ноябрь 2019 г. Обследование проводилось на базах Центров комплексного социального обслуживания населения. Кафедра общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО проводила организационные, информационные, консультативные и исследовательские мероприятия в целевых группах населения. Протоколы КГО заполнялись студентами 6 курса лечебного факультета и клиническими ординаторами кафедры. Консультации пациентов с заполнением заключения гериатра и рекомендациями по коррекции гериатрических синдромов проводились сотрудниками кафедры. Помимо КГО, пациентам проводилось тестирование сердечнососудистой системы на кардиовизоре, экспресс-тестирование крови на холестерин и глюкозу, исследование композиционного состава тела методом биоимпедансометрии. По итогам проведенной диагностики каждый участник получил индивидуальные рекомендации по оптимальной физической активности и нагрузке, правильному питанию а также 4 вида просветительских буклетов: «Питание для пожилых людей», «Основные рекомендации по обустройству дома пожилого человека», «Основные рекомендации по физической активности для пожилых людей», «Особенности питания пожилых людей во время поста». Каждому пациенту выдано заключение о результатах комплексной гериатрической оценки и выявленных гериатрических синдромах, составлен индивидуальный план ведения пациента.

21 ноября 2019 г. состоялась итоговая конференция «Актуальные вопросы гериатрии в работе врача первичного звена», на которой были представлены итоги проделанной работы. В конференции приняли участие 88 врачей первичного звена, клинические ординаторы, студенты 6 курса лечебного факультета, специалисты соц. защиты.

В 2019 г. коллектив кафедры включился в выполнение новой научно-исследовательской работы в рамках государственного задания МЗ РФ «Профилактика старческой астении – новое направление, направленное на снижение смертности пациентов пожилого и старческого возраста, улучшения качества жизни и достижения активного долголетия». Целью работы будет определение степени влияния заболеваний сердечно-сосудистой системы: АГ, ИБС, ХСН; СД 2 типа и метаболического синдрома; заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеоартрита, остеопороза) на тяжесть проявлений саркопении и скорость развития старческой астении с целью ее профилактики с помощью различных лекарственных препаратов (ингибиторов АПФ, хондропротекторов, бифосфонатов), и немедикаментозных методов для увеличения продолжительности жизни и сохранения способности к самообслуживанию у лиц пожилого, старческого возраста, а также достижения активного долголетия. В рамках НИР планируется две кандидатские диссертации.

В 2019 г. на кафедре выпущено учебное пособие «Основные гериатрические синдромы в амбулаторно-поликлинической практике» [2] и проведен 1 цикл обучения по программе Непрерывного медицинского образования «Гериатрические синдромы в работе врача первичного звена» для 22-х специалистов первичного звена – врачей-терапевтов участковых и врачей общей практики.

Развития медицинской помощи по профилю «Гериатрия» в Смоленской области

В целях реализации Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года», утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 05.02.2016 №164-р [11], и в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 января 2016 г. №38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия» приказом Департамента Смоленской области по здравоохранению от 09.08.2016 №1122 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия» [9] на территории Смоленской области» утвержден план мероприятий развития медицинской помощи по профилю «Гериатрия» в Смоленской области на 2017-2019 гг., определен план-график открытия гериатрических кабинетов, гериатрических коек и план-график обучения специалистов Смоленской области по вопросам гериатрии.

В медицинских организациях Смоленской области проведен статистический учет прикрепленного контингента лиц старше 60 лет для расчета потребности в специалистах гериатрического профиля. В таблице представлены данные по изменению численности населения Смоленской области в период 2013-2019 гг., которые демонстрирует стремительное «постарение» населения Смоленской области за такой короткий временной промежуток. При сокращении общей численности со скоростью более 5 тыс. в год, практически в два раза выросла численность тех, кому «за 90 лет» и даже столетних стало в небольшом по численности регионе ЦФО на 50% больше.

Разработана и утверждена маршрутизация больных по профилю «гериатрия» на территории области. В мае 2017 г. на базе ОГБУЗ «СОКГВВ» на функциональной основе организовано функционирование областного «Гериатрического центра», задачей которого являются дальнейшее укрепление и сохранение здоровья граждан пожилого возраста. В ОГБУЗ «Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» ведет амбулаторный прием врач-гериатр. В течение 2018 г. в условиях госпиталя 400 человек получили медицинскую помощь по профилю «гериатрия» в условиях стационара, и 474 человека получили консультацию врача-гериатра в амбулаторных условиях. В течение 6 месяцев 2019 г. на гериатрических койках пролечено 362 пациента старше 60 лет, проконсультировано амбулаторно врачом-гериатром 575 лиц данной возрастной категории.

Таблица. Динамика изменения численности населения по возрастным группам в период 2013-2019 гг. в Смоленском регионе

Год	2013	2015	2016	2017	2019
Численность населения (тыс.)	975 188	980 215	974 992	959 936	942363
Численность населения старше 60 лет (%)	209 000 (21,4%)	196 634 (20,1%)	204 640 (20,9%)	225 230 (23,5%)	237031 (25,5%)
Численность населения старше 90 лет (%)	3 306 (0,34%)	2 766 (0,28%)	3 302 (0,34%)	4 991 (0,51%)	5944 (0,63%)
Численность населения старше 100 лет (%)	55 (0,006%)	48 (0,005%)	50 (0,005%)	77 (0,008%)	105 (0,011%)

Мероприятия по развитию гериатрической службы Смоленской области предусматривают увеличение числа гериатрических кабинетов с 1-го (2017-2018) до 12-ти кабинетов к 2021 г., количество гериатрических коек с 20-ти в 2018 г. до 47-ми к 2021 г. [5]. В целях организации деятельности гериатрических кабинетов в медицинских учреждениях Смоленской области в соответствии с маршрутизацией проведена процедура лицензирования по профилю «гериатрия» 9 медицинских организаций Смоленской области.

В соответствии с «Порядками оказания медицинской помощи по профилю гериатрия» в гериатрические отделения направляются пациенты пожилого (60-75 лет), старческого (75-90 лет) возраста и долгожители (старше 90 лет), имеющие проявления синдрома старческой астении. Старческая астения – возраст-ассоциированное снижение физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящее к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию внешних факторов, к высоким рискам развития неблагоприятных исходов для здоровья, и снижением способности к самообслуживанию.

На гериатрические койки госпитализируются пациенты, имеющие заболевания терапевтического профиля при наличии старческой астении. Всем пациентам гериатрического профиля на базе ОГБУЗ «СОКГВВ» проводится комплексная гериатрическая оценка (КГО), которая включает в себя оценку 4 доменов: физического здоровья, функционального статуса, психического здоровья, социального статуса, выделяются ведущие гериатрические синдромы. По результатам КГО формируется заключение врача-гериатра, которое включает в себя рекомендации по образу жизни, физической активности, питанию, медикаментозной терапии, когнитивному тренингу, адаптивным технологиям, социальной поддержке. В рамках мероприятий по профилактике пролежней проводится своевременная диагностика риска развития пролежней, проводится обучение пациентов приемам самопомощи при перемещении и обучение близких.

Особенностью наблюдения за пациентами, пребывающими на гериатрических койках, является внедрение карты «сестринского наблюдения», которая включает в себя результаты тестов на определение базовой функциональной активности, инструментальной активности, когнитивного статуса, мобильности, выраженности болевого синдрома, уровня сохранности сознания. На основании результатов карты «сестринского наблюдения» выделяются группы пациентов с высоким риском когнитивных расстройств, риском падения, маломобильные пациенты с предрасположенностью к развитию пролежней.

В рамках реализации проекта «Увеличение периода активного долголетия и продолжительности здоровой жизни» планируются следующие мероприятия: увеличение коечной мощности гериатрического центра «ОГБУЗ «Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» в 2020 г. до 30 коек; создание гериатрических отделений в муниципальных медицинских центрах в ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ» и ОГБУЗ «Рославльская ЦРБ» и увеличение

количества гериатрических коек в Смоленской области в 2021 г. – до 47, увеличение количества врачей-гериатров по оказанию стационарной помощи к концу 2021 г. – до 3 врачей; создание сети гериатрических кабинетов (12 кабинетов к 2020 г.) в медицинских организациях Смоленской области, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь населению на базе: ОГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №1»; ОГБУЗ «Поликлиника №2», ОГБУЗ «Поликлиника №3», ОГБУЗ «Поликлиника №4», ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ», ОГБУЗ «Сафоновская ЦРБ», ОГБУЗ «Поликлиника № 6», ОГБУЗ «Поликлиника № 7», ОГБУЗ «Рославльская ЦРБ», ОГБУЗ «Руднянская ЦРБ», ОГБУЗ «Поликлиника №8» и увеличение количества врачей-гериатров по оказанию амбулаторной помощи к концу 2020 г. – до 12 врачей.

Таким образом, планируется достижение целевых показателей программы, касающихся здравоохранения: увеличение числа граждан, пролеченных на гериатрических койках: с 600 человек в 2019 г., 900 человек – в 2020 г. до 1200 человек (ежегодно) в 2021-2024 гг.; увеличение охвата профилактическими осмотрами, включая диспансеризацию лиц старше трудоспособного возраста, охваченных профилактическими осмотрами, включая диспансеризацию с 18,1% (не менее) к концу 2019 г. до 70,0% (не менее) к концу 2024 г.; увеличение доли охвата диспансерным наблюдением граждан старше трудоспособного возраста в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь с 59,6% к концу 2019 г. до 90,0% к концу 2024 г.; увеличение до 95% охвата лиц старше трудоспособного возраста из групп риска, проживающих в организациях социального обслуживания, к концу 2024 г. вакцинацией против пневмококковой инфекции; организация к концу 2024 г. дополнительного скрининга лицам старше 65 лет, проживающим в сельской местности на выявление отдельных социально-значимых неинфекционных заболеваний, оказывающих вклад в структуру смертности населения, с возможностью доставки данных лиц в медицинские организации. Эти мероприятия будут осуществляться совместно с органами социальной защиты. Уже к концу 2019 г. для органов социальной защиты выделяется федеральное финансирование для приобретения в структуры социальной защиты 20 автомобилей с целью организации доставки лиц старше 65 лет в медицинские организации для медицинской профилактической работы.

Заключение

В настоящее время на государственном уровне ведется работа по развитию «стратегии здорового старения и активного долголетия», направленной на укрепление здоровья людей пожилого возраста для предотвращения развития хронических заболеваний, снижения смертности и увеличение продолжительности жизни. Понимание проблем пожилого возраста, развитие общества, приоритетом которого является человек, послужили основанием для принятия Правительством Российской Федерации «Стратегии действий в интересах граждан пожилого возраста до 2025 года», утвержденной распоряжением Правительства РФ от 5 февраля 2016 г. №164-р. Одним из приоритетных направлений данной Стратегии является обеспечение сохранения здоровья людей пожилого возраста с целью увеличения продолжительности их активной жизни [11]. В связи с этим, развитие гериатрической службы во всех регионах является приоритетным направлением для здравоохранения. Гериатры должны тесно взаимодействовать с участковыми терапевтами и врачами общей практики в связи с резким увеличением количества пациентов старших возрастных групп, обслуживаемых врачами первичного звена.

Целью Национального Проекта «Здравоохранение» является повышение к 2024 г. ожидаемой продолжительности жизни при рождении до 78 лет, а к 2030 г. – до 80 лет, ожидаемого периода «здоровой жизни» до 67 лет. Поэтому первым пунктом в Федеральном проекте стоит графа «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». В Новый порядок по диспансеризации (Приказ МЗ России от 26.10.2017 №869н) включены разделы: раннее выявление и профилактика возраст-ассоциированных заболеваний, гериатрических синдромов, факторов риска их развития и прогрессирования [10].

Поэтому изучение распространенности гериатрических синдромов и разработка мер по их профилактики для увеличения времени «здорового функционирования» и предотвращения преждевременного старения является актуальной проблемой не только гериатрии, но и здравоохранения в целом.

Литература (references)

1. Голованова Е.Д. Системный анализ факторов риска, биологических ритмов и ремоделирования сосудов в онтогенезе у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Дис. ... докт. мед. наук. – Смоленск, 2009. – 301 с. [Golovanova E.D. *Sistemnyj analiz faktorov riska, biologicheskikh ritmov i remodelirovaniya sosudov v ontogeneze u muzhchin s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami* (doctoral dis.). System analysis of risk factors, biological rhythms and vascular remodeling in ontogenesis in men with cardiovascular diseases (Doctoral Thesis). – Smolensk, 2009. – 301 p. (in Russian)]
2. Голованова Е.Д., Аргунова И.А. Афанасенкова Т.Е. и др. Основные гериатрические синдромы в амбулаторно-поликлинической практике: учебное пособие. – Смоленск: СГМУ, 2019. – 117 с. [Golovanova E.D., Argunova I.A. Afanasenkova T.E. et al. *Osnovnye geriatricheskie sindromy v ambulatorno-poliklinicheskoy praktike: uchebnoe posobie*. The main geriatric syndromes in outpatient practice: a training manual. – Smolensk: SGMU, 2019. – 117 p. (in Russian)]
3. Ковалев Д.Ю. Клиническое значение определения вазомоторной функции эндотелия и эластичности сосудов у больных с артериальной гипертензией: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2010. – 185 с. [Kovalev D.YU. *Klinicheskoe znachenie opredeleniya vazomotornoj funkcii endoteliya i elastichnosti sosudov u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej* (kand. dis.). The clinical significance of determining the vasomotor function of endothelium and vascular elasticity in patients with arterial hypertension (Candidate Thesis). – Smolensk, 2010. – 185 p. (in Russian)]
4. Осипова Т.В. Оптимизация антигипертензивной терапии у лиц пожилого и старческого возраста на основе комплексной оценки вегетативной регуляции и темпов старения организма. – Смоленск, 2008. – 161 с. [Osipova T.V. *Optimizaciya antigipertenzivnoj terapii u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta na osnove kompleksnoj ocenki vegetativnoj regulyacii i tempov stareniya organizma* (kand. dis.). Optimization of antihypertensive therapy in the elderly and senile age based on a comprehensive assessment of the autonomic regulation and the rate of aging of the body (Candidate Thesis). – Smolensk, 2008. – 161 p. (in Russian)]
5. Постановление Администрации Смоленской области от 22 ноября 2019 г. №706 "Об утверждении региональной программы «Укрепление здоровья, увеличение периода активного долголетия и продолжительности здоровой жизни граждан старшего поколения, проживающих на территории Смоленской области» на 2019-2024 годы». URL: <https://www.garant.ru/hotlaw/smolensk/1309840/> [Postanovlenie Administracii Smolenskoj oblasti ot 22 noyabrya 2019 g. n 706 «Ob utverzhenii regional'noj programmy «Ukreplenie zdorov'ya, uvelichenie perioda aktivnogo dolgoletiya i prodolzhitel'nosti zdorovoj zhizni grazhdan starshego pokoleniya, prozhivayushchih na territorii Smolenskoj oblasti» na 2019 - 2024 gody». Decree of the Administration of the Smolensk region of November 22, 2019 No.706 “On approval of the regional program “Promoting health, increasing the period of active longevity and healthy life of older citizens living in the Smolensk region” for 2019-2024”. URL: <https://www.garant.ru/hotlaw/smolensk/1309840/> (in Russian)]
6. Приказ Департамента Смоленской области по здравоохранению от 16 февраля 2010 года №115 «О главных внештатных специалистах Департамента Смоленской области по здравоохранению» [Prikaz Departamenta Smolenskoj oblasti po zdavoohraneniyu ot 16 fevralya 2010 goda №115 «O glavnyh vneshstatnyh specialistah Departamenta Smolenskoj oblasti po zdavoohraneniyu». The order of the Smolensk region Health Department of February 16, 2010 N115 “On the main non-staff specialists of the Smolensk region Health Department”. URL: <https://base.garant.ru/25350806/> (in Russian)]
7. Приказ МЗ РФ от 28.07.99 №297 «О совершенствовании организации медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возраста в Российской Федерации» URL: <https://base.garant.ru/4176179/> [Prikaz MZ RF ot 28.07.99 № 297 «O sovershenstvovanii organizacii medicinskoj pomoshchi grazhdanam pozhilogo i starcheskogo vozrasta v Rossijskoj Federacii». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 28, 1999 N297 “On improving the organization of medical care for elderly and senile citizens in the Russian Federation”. URL: <https://base.garant.ru/4176179/> (in Russian)]
8. Приказ МЗ РФ от 29 сентября 1993 года №228 «Об утверждении Положения о клиническом лечебно-профилактическом учреждении» <https://base.garant.ru/4170702/> [Prikaz MZ RF ot 29 sentyabrya 1993 goda N228 «Ob utverzhenii Polozheniya o klinicheskom lechebno-profilakticheskom uchrezhdenii». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of September 29, 1993 No. 228 “On approval of the Regulation on the clinical treatment and prevention institution”. URL: <https://base.garant.ru/4170702/> (in Russian)]
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 января 2016 года №38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия» URL: <https://base.garant.ru/71351832/> [Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 29 yanvarya 2016 goda №38n «Ob utverzhenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu «Geriatriya». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of January 29, 2016 No. 38n “On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile of “Geriatrics”. URL: <https://base.garant.ru/71351832/> (in Russian)]

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71730314/> [*Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya RF ot 26 oktyabrya 2017 g. №869n «Ob utverzhdenii poryadka provedeniya dispanserizacii opredelennyh grupp vzroslogo naseleniya»*]. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 26, 2017 N869n “On approval of the procedure for conducting medical examination of certain groups of the adult population”. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71730314/> (in Russian)]
11. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 05.02.2016 №164-р «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года» URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71222816/> [*Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 05.02.2016 №164-r «Strategiya dejstvij v interesah grazhdan starshego pokoleniya v Rossijskoj Federacii do 2025 goda»*]. Order of the Government of the Russian Federation dated 05.02.2016 N164-r “Strategy of actions in the interests of senior citizens in the Russian Federation until 2025”. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71222816/> (in Russian)]
12. Силаева Н.Н. Особенности церебральной гемодинамики у больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста. – М., 2008. –140 с. [*Silaeva N.N. Osobennosti cerebral'noj gemodinamiki u bol'nyh arterial'noj gipertoniej pozhilogo i starcheskogo vozrasta* (kand. dis.). Features of cerebral hemodynamics in patients with arterial hypertension of the elderly and senile age (Candidate Thesis). – Moscow, 2008. – 140 p. (in Russian)]

Информация об авторах

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

Шлягер Елена Викторовна – заместитель гл. врача по лечебной работе Областного Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленский областной клинический госпиталь для Ветеранов Войн». E-mail: elena-2611@mail.ru

Титова Наталья Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nataly774@mail.ru

ЮБИЛЕИ

**КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ С КУРСОМ НЕОНАТОЛОГИИ ФАКУЛЬТЕТА
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ:
К 50-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОБРАЗОВАНИЯ**

DEPARTMENT OF HOSPITAL PEDIATRICS WITH A NEONATOLOGY COURSE
AT THE FACULTY OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION:
ON THE 50TH ANNIVERSARY OF THE FOUNDATION

Кафедра госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО была основана в 1970 г. в связи с открытием в Смоленском медицинском институте педиатрического факультета. Большая заслуга в создании и развитии педиатрического факультета и кафедры госпитальной педиатрии принадлежит Анне Тимофеевне Петряевой, доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному деятелю науки РФ, которая проработала в должности профессора кафедры с 1970 по 1974 г.



Петряева А.Т.

С момента образования кафедрой заведовали: д.м.н., профессор Людмила Федоровна Макарова (1970-1985 гг.); к.м.н., доцент Людмила Васильевна Асмоловская (1985-1995 гг.); д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ Людмила Вячеславовна Козлова (1996-2011 гг.); д.м.н., профессор Ирина Леонидовна Алимova (2011 г. – по настоящее время).



Макарова Л.Ф.



Асмоловская Л.В.



Козлова Л.В.



Алимova И.Л.

Первыми преподавателями на кафедре госпитальной педиатрии, которые стояли у истоков создания кафедры и определили основные направления педагогической, научной и лечебной

деятельности кафедры, были: Асмоловская Л.В. (в последующем к.м.н., доцент, зав. кафедрой), Голованова В.В. (в последующем к.м.н., доцент), Кулагина Л.В., Дубасова Е.П. (в последующем к.м.н.), Ковалева Л.П., Шаробаро В.Е. (в настоящее время профессор кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов), А.А. Яйленко (в настоящее время профессор, зав. кафедрой педиатрии ФДПО).



Коллектив кафедры, 1974 г. Сидят: Р.Д. Шелякина, А.А. Яйленко, Л.Ф. Макарова, А.Т. Петряева, В.В. Голованова. Стоят: В.Е. Шаробаро, Л.В. Асмоловская, Л.В. Кулагина, А.И. Козлова, Е.П. Дубасова, Л.П. Ковалева, Р.М. Агеева



Коллектив кафедры, 1985 г. Сидят: Н.И. Чебыкина, Л.Ф. Макарова, Л.В. Асмоловская, В.В. Голованова, Р.В. Михалик, Р.Д. Шелякина, Л.В. Кулагина. Стоят: Л.В. Козлова, Н.Б. Пашинская, Е.П. Дубасова, Л.Г. Шкуркина, З.М. Пряхина, А.Г. Ибатулин

В последующем на педиатрическом факультете происходили структурные изменения кафедр педиатрического профиля, на кафедру приходили новые преподаватели, многие пройдя обучение в ординатуре и аспирантуре, и в разные годы на кафедре госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО также работали доценты, к.м.н.: Бекезин В.В. (в настоящее время д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов), Бычкова Г.П., Грибко Т.В., Короид О.А. (в настоящее время главный врач АО «Моситалмед»), Чебыкина Н.И.; ассистенты Агеева Р.М. (к.м.н.), Дружинина Т.В. (к.м.н., в настоящее время доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов), Жаркова Л.П. (в настоящее время д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии), Козлова А.И. (к.м.н.), Кулагина Л.В., Михалик Р.В. (к.м.н.), Пересецкая О.В. (к.м.н., в настоящее время доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов), Пряхина З.М., Рябухин Ю.В. (в последующем д.м.н., главный врач Смоленской областной детской клинической больницы), Страчунский Л.С. (в последующем д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой клинической фармакологии, директор Института антимикробной химиотерапии), Сухорукова О.В. (к.м.н.), Сушкова В.И. (к.м.н.), Тихонова Н.К. (в настоящее время д.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения), Шелякина Р.Д., Шкуркина Л.Г. (к.м.н.); старшие лаборанты Кирпичникова Т.Г., Княгницкая Т.Н., Меликова И.Н., Михайлова Л.Т.



Коллектив кафедры в 2009 г. Сидят: О.Б. Новикова, Н.Б. Пашинская, Л.В. Козлова, Г.П. Бычкова.
Стоят: И.Л. Алимova, М.Р. Каландия, Т.В. Дружинина, В.В. Бекезин, О.В. Пересецкая, А.Г. Ибатулин, Т.А. Плескачевская, И.Н. Цветная, О.В. Сухорукова

В настоящее время на кафедре работают доценты, кандидаты медицинских наук: Ибатулин А.Г. (Заслуженный врач РФ), Каландия М.Р. (зам. главного врача по педиатрической помощи ОГБУЗ КБ №1 Перинатальный Центр), Новикова О.Б., Олейникова В.М. (главный врач ОГБУЗ ДКБ, Заслуженный врач РФ), Пашинская Н.Б., Плескачевская Т.А.; ассистенты Цветная И.Н. (к.м.н., заместитель главного врача ОГБУЗ ДКБ по клинико-экспертной работе), Демяненко А.Н., старший лаборант Фомина Т.Ф. Не вызывает сомнений, что в основе успешной научной,

педагогической и клинической работы кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО лежит многолетний опыт и профессионализм нынешних сотрудников, многие из которых посвятили всю свою профессиональную жизнь работе в институте, затем академии и университете.



Коллектив кафедры в 2018 г. Сидят: И.Л. Алимова, О.Б. Новикова, А.Г. Ибатулин. Стоят: Т.Ф. Фомина, Н.Б. Пашинская, Т.А. Плескачевская, И.Н. Цветная, М.Р. Каландия, В.М. Олейникова

Основоположники кафедры, сотрудники, работавшие на кафедре в последующие периоды, а также их ученики, в настоящее время стараются сохранить и приумножить научно-педагогический потенциал кафедры, основной задачей которой по-прежнему является подготовка врачей-педиатров.



Встреча сотрудников и ветеранов кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО на торжественном собрании, посвященном 95-летию СГМА, 2015 г.

С момента основания кафедра госпитальной педиатрии является выпускающей. В настоящее время преподавание осуществляется на 4-6 курсах по 8 дисциплинам программы специалитета по направлению подготовки 31.05.02 «Педиатрия», освоение которых контролируется на государственной итоговой аттестации. Достижение необходимого уровня освоения компетенций по изучаемым дисциплинам традиционно проходит на лекциях и практических занятиях в форме профессиональной деятельности, путем решения клинических ситуационных задач и в контакте с больным ребенком.



Практические занятия со студентами 6 курса проводит доц. Бычкова Г.П., 2010 г.



Практические занятия со студентами 6 курса проводит доц. Новикова О.Б., 2010 г.

В 1995 г. при кафедре был открыт курс клинической интернатуры, на котором до 2016 г. осуществлялась последиplomная подготовка врачей-педиатров и неонатологов Смоленской, Калужской, Брянской и Калининградской областей. За эти годы было подготовлено более 500 врачей, успешно работающих в различных регионах России, странах СНГ, за рубежом.

На кафедре постоянно проводится подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям 31.08.19 «Педиатрия» и 31.08.18 «Неонатология» (подготовлено более 100 ординаторов), а также по программам дополнительного профессионального образования специалистов: педиатров, неонатологов, детских эндокринологов.



Сотрудники кафедры на методическом совещании, 2012 г.



Пашинская Н.Б. (вторая слева) в составе государственной экзаменационной комиссии, 2012 г.

В последние годы перемены в системе высшего образования, подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, потребовали от сотрудников кафедры много сил и энергии для разработки и совершенствования учебно-методического обеспечения образовательного процесса, внедрения электронного обучения, дистанционных технологий, новых форм непрерывного профессионального образования и других активных методов обучения, в том числе с использованием симуляционных тренажеров, согласование которых происходило на заседаниях Цикловой методической комиссии педиатрических дисциплин, председателем которой на протяжении последних 10 лет является заведующая кафедрой И.Л. Алимova. Неоценимый вклад в учебно-методическую работу кафедры, подготовку

государственной итоговой аттестации выпускников в течение многих лет вносит доцент Пашинская Наталия Борисовна, ответственная за данное направление деятельности кафедры.

Заслуженно по итогам образовательной деятельности кафедра неоднократно становилась победителем и лауреатом Вузовского конкурса, а сотрудники кафедры признавались лучшими преподавателями и лекторами. При этом важное место в образовательной деятельности кафедры, которая неразрывно была связана с лечебно-консультативной работой, всегда уделялось проблемам неонатологии.

Заметную роль в подготовке студентов по неонатологии сыграла заведующая кафедрой Людмила Федоровна Макарова, которая осуществляла лечебную и консультативную работу на базе отделения патологии новорожденных детской больницы № 3 г. Смоленска. Она впервые разработала и предложила междисциплинарную программу подготовки студентов педиатрического факультета по неонатологии, что в дальнейшем обеспечило преемственность в обучении по данному разделу между клиническими кафедрами педиатрического профиля Смоленского медицинского института.

При активном участии заведующей кафедрой Асмоловской Людмилы Васильевны были организованы отделение выхаживания недоношенных детей и палата интенсивной терапии для новорожденных детей в городском родильном доме. Асмоловская Л.В. была активным инициатором организации секции врачей-неонатологов при областном обществе врачей-педиатров Смоленской области.

Доцент кафедры Голованова Валентина Валерьяновна вместе с Макаровой Л.Ф. и Асмоловской Л.В. стояла у истоков становления в г. Смоленске неонатологической службы, была первым главным внештатным неонатологом Смоленской области, в должности которого проработала 15 лет. Ею впервые была предложена схема иммунотерапии недоношенных детей с гнойно-септическими заболеваниями, что позволило снизить показатели заболеваемости и смертности.

Ассистент кафедры Страчунский Леонид Соломонович, оказывая большую консультативную помощь в отделении выхаживания недоношенных детей, предложил «Карту перевода новорожденного ребенка на последующий этап выхаживания», которая используется в неонатологической практике и сегодня, также активно разрабатывал и внедрял в клиническую деятельность принципы рационального применения антибактериальных средств у новорожденных.

Значительную роль в развитии образовательного процесса на кафедре и неонатологической службы области внесла ассистент кафедры Грибко Татьяна Викторовна, врач-неонатолог высшей категории, отличник здравоохранения. Она являлась национальным экспертом по оценке лечебно-профилактических учреждений РФ на звание «Больница доброжелательная к ребенку», в течение 8 лет работала главным внештатным неонатологом Департамента Смоленской области по здравоохранению.

Доцент кафедры (1982 г. – по настоящее время) Ибатулин Александр Гаифанович, к.м.н., врач-неонатолог высшей категории, Заслуженный врач РФ, с 1980 г. по 1982 г. возглавлял отделение по лечению и выхаживанию недоношенных детей детской больницы №2 г. Смоленска. На протяжении многих лет является бессменным консультантом отделений патологии новорожденных и недоношенных детей Детской клинической больницы г. Смоленска, анестезиологии и реанимации Детской областной клинической больницы. Помимо работы со студентами, Александр Гаифанович большое внимание уделяет подготовке кадров врачей-неонатологов для Смоленской и других областей и является постоянным руководителем ординаторов, обучающихся на кафедре по специальности неонатология.

Доцент кафедры (2002 г. – по настоящее время) Каландия Мака Резоевна, к.м.н., является главным внештатным неонатологом Департамента Смоленской области по здравоохранению, зам. главного врача по педиатрической помощи ОГБУЗ КБ №1 Перинатальный Центр. Вместе с коллективом врачей отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей ОГБУЗ «Перинатальный центр» стала победителем премии в области перинатальной медицины «ПЕРВЫЕ ЛИЦА-2014».

Стремительное развитие в стране микропедиатрии потребовало создания специализированных курсов с целью подготовки квалифицированных врачей неонатологов и в 2008 г. кафедра была переименована в кафедру госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, затем кафедру госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО.

Важным событием в истории кафедры стало присуждение в 2005 г. заведующей кафедрой профессору Козловой Людмиле Вячеславовне в составе группы врачей премии «Призвание» за участие в разработке нового направления в медицине – перинатологии.



Практические занятия на базе ОГБУЗ «Перинатальный центр» с интернами и врачами проводит доц. Каландия М.Р. (вторая справа), 2012 г.



Практическое занятие по первичной реанимации новорожденных проводит доц. Ибатулин А.Г., 2010 г.

С момента образования на кафедре активно ведется научно-исследовательская работа. В 1972 г. заведующая кафедрой Макарова Л.Ф. защитила докторскую диссертацию на тему «Первичный ревматизм у детей (клиника, диагностика, лечение, исходы)». Успешно проходят защиты первых кандидатских диссертаций сотрудников кафедры, выполненных под руководством проф. А.Т. Петряевой: Асмоловская Л.В. «Состояние правосердечной гемодинамики и некоторые нарушения в электролитном обмене при пневмонии у детей» (1972), Голованова В.В. «Некоторые показатели сосудисто-тканевой проницаемости и резистентности капилляров при пневмонии у детей» (1972), Дубасова Е.П. «Содержание «антигеморрагических» витаминов в крови и моче при нефропатиях у детей» (1972), Шаробаро В.Е. «Некоторые показатели функционального состояния печени при пневмонии у новорожденных и детей раннего возраста» (1974).

В 1980 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию первый аспирант кафедры Козлова Л.В. на тему «Состояние мозговой гемодинамики и ее связь с изменением основных параметров гомеостаза при токсикозах у детей первых месяцев жизни». Проблема инфекционного токсикоза нашла свое продолжение в докторской диссертации, которую она защитила в 1994 г.: «Токсикоз у детей первых месяцев жизни (патогенез, клинико-биохимические и электрофизиологические исследования, отдаленные последствия по данным катамнеза, роль факторов внешней среды, диспансеризация)».

Вопросы перинатологии и неонатологии в дальнейшем были отражены в диссертационных работах сотрудников, соискателей и аспирантов кафедры: оценка степени зрелости и адаптации больных и здоровых новорожденных с использованием показателей активности гликозамина гликангидролаз (Л.С. Страчунский, 1982), состояние гипофизарно-надпочечниковой системы у здоровых и больных пневмонией недоношенных детей в зависимости от степени зрелости (А.Г. Ибатулин, 1989); особенности клинико-иммунологической адаптации новорожденных, родившихся у матерей, перенесших угрозу прерывания беременности (О.Б. Новикова, 1992); особенности клинико-вегетативной адаптации перенесших новорожденных (Г.П. Бычкова, 1994); влияние хронической внутриутробной гипоксии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, мозговой гемодинамики и вегетативной регуляции сердечного ритма у новорожденных (О.А. Короид, 1999); особенности метаболической адаптации и структурно-функциональные изменения ЦНС у новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию (В.В. Бекезин, 1999); диагностические и прогностические критерии пиелонефрита беременных (М.П. Федянова, 2004); состояние здоровья и особенности адаптации новорожденных и детей первого года жизни матерей с диффузным эутиреоидным зобом (В.Г. Хохлов, 2005); особенности костного метаболизма новорожденных детей (Н.Ю. Крутикова, 2005). В диссертационной работе Цветной И.Н. (2005) была дана характеристика и установлены предикторы нарушений костного метаболизма и минерального обмена у детей 1-6 лет.

В последующие годы ряд диссертационных работ, выполненных под руководством и при научном консультировании заведующей кафедрой Козловой Л.В., были посвящены изучению состояния вегетативной нервной системы, сердечно-сосудистой системы при различных заболеваниях у

детей с целью разработки подходов к диагностике, лечению и профилактике формирования нарушений со стороны этих систем: функциональное состояние сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем в различные возрастные периоды у детей, перенесших перинатальную энцефалопатию (И.Н. Куманькова, 1998); вопросы ранней диагностики и дифференцированной коррекции вегетативной дисфункции у детей с идиопатическим пролапсом митрального клапана (Т.А. Плескачевская, 2000); влияние вегетативной дисфункции и иммунных нарушений на течение сахарного диабета 1 типа у детей (О.В. Пересецкая, 2001); состояние центральной и церебральной гемодинамики у детей с суправентрикулярной миграцией водителя ритма функционального генеза в зависимости от вегетативного статуса (Е.А. Цурцилина, 2005), вегетативная дисфункция и гемодинамические нарушения у детей с гипоталамическим синдромом и их коррекция (М.В. Иголкина, 2007), особенности вегетативных расстройств, гемодинамических нарушений, морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с артериальной гипертензией в различные возрастные периоды (О.В. Сухорукова, 2008), прогностические критерии развития артериальной гипертензии и ее профилактика у детей школьного возраста с вегетативной дисфункцией (Ю.Ю. Гурьева, 2008), особенности сердечно-сосудистой, вегетативной нервной систем и профилактика их нарушений у новорожденных и детей раннего возраста с задержкой внутриутробного развития (М.Р. Каландия, 2009), состояние здоровья и адаптационно-резервные возможности новорожденных детей матерей с анемиями в динамике первого года жизни (В.В. Деревцов, 2010), ранняя диагностика и коррекция нарушений сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем у детей с железодефицитной анемией (Н.В. Ташко, 2012).

Роль вегетативной дисфункции в развитии адаптационно-приспособительных реакций сердечно-сосудистой системы с разработкой подходов к коррекции выявленных нарушений при различных заболеваниях была исследована в докторских диссертациях Алимовой И.Л. («Формирование сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 1 типа у детей и их коррекция», 2004), Тихоновой Н.К. («Комплексная оценка показателей адаптации и факторов риска в прогнозировании и лечении дефицитных анемий у детей раннего возраста», 2005), Жарковой Л.П. («Фармакоэпидемиологические подходы к оптимизации лекарственной терапии артериальной гипертензии у детей и подростков», 2008), Бекезина В.В. («Ожирение и инсулинорезистентность у детей и подростков: метаболические, психологические, кардиоваскулярные аспекты, оптимизация лечения», 2008), под руководством которого были выполнены кандидатские диссертации Поляковой О.М. («Особенности свободнорадикального окисления и жесткости сосудистой стенки у детей и подростков с ожирением, способы коррекции нарушений оксидативного статуса», 2011) и Козловой И.С. («Особенности центральной гемодинамики и сосудистого ремоделирования у подростков и лиц молодого возраста с ожирением и артериальной гипертензией», 2012).

Результаты научных исследований, проведенных под руководством профессора Козловой Л.В., легли в основу монографий «Вегетативная дисфункция у детей и подростков» и «Метаболический синдром у детей и подростков», изданных в 2008 г., а также глав и разделов Национальных руководств и рекомендаций, пособий для обучающихся и практических врачей, выступлений на многочисленных конференциях различного уровня.

Отличительной особенностью многих диссертационных работ, выполненных на кафедре, является их важное прикладное значение. В докторской диссертации Рябухина Ю.В., в то время главного врача Областной детской клинической больницы («Роль проблемно-целевого обучения в комплексном лечении и реабилитации детей, страдающих хроническими заболеваниями», 2001), было разработано и внедрено в практическое здравоохранение новое направление медико-социальной реабилитации детей с хронической патологией. Принципы и этапы медицинского наблюдения за детьми в условиях воздействия радиации и недостаточности йодной обеспеченности были разработаны в докторской диссертации Дорошенко В.Н., в то время заместителя главного врача Брянского диагностического центра («Состояние здоровья детей, подвергшихся радиационному воздействию в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС», 2003), и ранее в кандидатской диссертации Пашинской Н.Б. («Клинико-функциональное состояние щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию малых доз радиационного излучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС», 1993).

Патология органов дыхания всегда занимала одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности у детей, что обуславливало интерес научных исследований в этой области: кандидатские диссертации Шемитовой Т.В. («Комплексная оценка болезни, тяжести состояния больного и прогноза заболевания при пневмонии у детей грудного возраста», 1997), Шевченко С.С. («Дифференциально-диагностические и прогностические критерии токсикоза при пневмонии и ОРВИ у детей раннего возраста», 2001), Ильина Д.В. («Особенности антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей у детей из детских домов и домов ребенка», 2013).

Ведущий принцип организации детского здравоохранения – профилактическая направленность, был реализован в докторской диссертации Яйленко А.А. («Клиническое значение морфофенотипических характеристик в оценке и прогнозировании адаптационных возможностей детей дошкольного возраста», 2000).

В последние годы к одним из основных научных направлений кафедры относятся исследования в области детской эндокринологии и смежных с ней разделов педиатрии, которые проводятся под руководством заведующей кафедрой Алимовой И.Л.: эффективность комплексной реабилитации с применением ботулинического токсина типа А у детей и подростков с детским церебральным параличом (Е.А. Кислякова, 2006), клиничко-метаболическое обоснование оптимизации лечения детей с врожденным гипотиреозом (Т.М. Романкова, 2012), особенности течения и коррекция патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей и подростков с диабетической полинейропатией (Ю.В. Лабузова, 2009), клиничко-функциональные особенности нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа (С.Е. Костяков, 2014), взаимосвязь клиничко-функционального состояния сердечно-сосудистой, центральной нервной систем и показателей гликемии у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа (А.Н. Демяненко, 2019).

При выполнении многих научно-исследовательских работ коллектив кафедры успешно сотрудничал и продолжает работать в тесном контакте с другими структурными подразделениями Смоленского государственного медицинского университета и ведущими образовательными, клиническими и научно-исследовательскими учреждениями России: ФГАУ Национальным медицинским исследовательским центром здоровья детей Минздрава России, Научно-исследовательским клиническим институтом педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Факультетом фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

За 50 лет существования кафедры ее сотрудниками, соискателями, аспирантами под руководством и при научном консультировании заведующих кафедрой и сотрудников кафедры были выполнены и прошли успешную защиту 9 докторских и 36 кандидатских диссертаций. Следует отметить, что на протяжении многих лет кафедра является одним из педиатрических центров по международным клиническим исследованиям лекарственных средств. Заведующая кафедрой Алимова И.Л. в настоящее время выполняет обязанности заместителя председателя проблемной комиссии СГМУ «Клиническая медицина» подкомиссии «Материнство и детство», члена диссертационного совета СГМУ по научным специальностям «педиатрия» и «фармакология, клиническая фармакология», члена редакционной коллегии научно-практического ВАК рецензируемого журнала Российский вестник перинатологии и педиатрии.

С момента образования на кафедре активно работает студенческий научный кружок, традиции которого заложила профессор А.Т. Петряева. За эти годы более 600 студентов занимались научными исследованиями, выполнено и доложено на конференциях различного уровня более 200 научных студенческих работ по актуальным вопросам педиатрии.



Заседание студенческого научного кружка, 2013 г.

Из активных кружковцев происходит набор в ординатуру и аспирантуру. Успешно защитив кандидатские диссертации, они продолжают работу в качестве молодых сотрудников, развивая новые научные направления и сохраняя традиции, заложенные Учителями.



Заведующая кафедрой Асмоловская Л.В. (в центре) с аспирантами кафедры (слева направо) Бычковой Г.П., Тихоновой Н.К., Новиковой О.Б., 1990 г.



Аспирант кафедры Демяненко А.Н. с постерным докладом на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе, 2015 г.

Приоритетным принципом работы коллектива кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО остается тесное сотрудничество с практическим здравоохранением. Данное направление деятельности кафедры характеризуется продолжением и преумножением традиций, заложенных предыдущем поколением сотрудников кафедры.



Профессор кафедры Петряева А.Т. проводит клинический разбор пациента, 1972 г.



Заведующая кафедрой Козлова Л.В. проводит клинический обход в отделении, 1996 г.

Лечебно-консультативная помощь детскому населению Смоленской области оказывается, начиная от периода новорожденности и заканчивая подростковым возрастом.

С момента организации и до настоящего времени основной клинической базой кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО является ОГБУЗ Смоленская областная детская клиническая больница (главный врач – Макарова Виктория Николаевна) – ведущее многопрофильное детское лечебно-профилактическое учреждение области. Клиническая работа кафедры также проходит в тесном сотрудничестве с коллективом ОГБУЗ Детская клиническая больница г. Смоленска (главный врач – к.м.н., доцент Олейникова Валентина Михайловна) и ОГБУЗ КБ №1, Перинатальный центр (главный врач-д.м.н., профессор Крюковский Сергей Борисович). На протяжении многих лет доцент Новикова Ольга Борисовна являлась руководителем Респираторно-образовательного центра, а доцент Плескачевская Татьяна Александровна – заведующей отделением старшего возраста ОГБУЗ Детская клиническая больница г. Смоленска.

Сотрудники кафедры имеют сертификаты специалистов и высшие квалификационные категории по различным специальностям, являются главными внештатными специалистами Департамента Смоленской области по здравоохранению (детский эндокринолог Алимova И.Л., неонатолог Каландия М.Р., детский кардиолог – Цветная И.Н.) и руководителями лечебно-профилактических учреждений (ОГБУЗ ДКБ – Олейникова В.М.) и их структурных подразделений (ОГБУЗ КБ №1, Перинатальный центр – Каландия М.Р.), постоянно осуществляют экспертную оценку клинических случаев, участвуют в проведении клинико-поликлинических конференций, городских и областных совещаний врачей педиатров, неонатологов, детских эндокринологов, являются членами аттестационной комиссии Департамента Смоленской области по здравоохранению.



Доцент кафедры Новикова О.Б. проводит консультацию новорожденного ребенка, 2016 г.



Доцент кафедры Плескачевская Т.А. проводит клинический разбор пациента, 2018 г.

За активную помощь и плодотворное сотрудничество с практическим здравоохранением сотрудники кафедры имеют Благодарственные письма от руководителей лечебно-профилактических учреждений и грамоты Департаментов здравоохранения Смоленской, Брянской и Калужской областей, Министерства здравоохранения РФ, звания «Отличник здравоохранения» и «Заслуженный врач».

Прошло 50 лет с момента образования, и кафедра госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО, следуя требованиям времени, динамично развивается, открывая новые научные горизонты студентам, клиническим ординаторам, аспирантам и молодым сотрудникам, которые стараются сохранить и приумножить научно-педагогический потенциал кафедры, заложенный уважаемыми Учителями.

Алимova И.Л., Ибатулин А.Г., Новикова О.Б., Пашинская Н.Б., Плескачевская Т.А.

**ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ, НАУЧНЫЕ И ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ТРАДИЦИИ
КАФЕДРЫ ПРОПЕДЕВТИКИ ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ И ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ПЕДИАТРИИ
(К 50-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ)**

CONTINUITY, SCIENTIFIC AND PEDAGOGICAL TRADITIONS
OF THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC PROPEDEUTICS
(TO THE 50TH ANNIVERSARY OF THE DEPARTMENT)

Кафедра пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии была организована в 1969 г. и в 2019 г. отметила свой 50-летний Юбилей. Первой заведующей кафедрой была Антонина Георгиевна Грачева, ученица основателя Школы смоленских педиатров – Анны Тимофеевны Петряевой. А.Г. Грачева – выпускница Смоленского медицинского института, в 1963 г. она окончила клиническую аспирантуру на кафедре детских болезней и в том же году защитила кандидатскую диссертацию, а в 1972 г. – докторскую. Под руководством А.Г. Грачевой началось становление научной работы кафедры, было выполнено 6 кандидатских диссертаций (Чебыкиной Н.И., Шкуркиной Л.Г., Михалик Р.В., Степиной Т.Г., Авдеевой Т.Г., Шестаковой В.Н.). Главным научным направлением работы кафедры были вопросы патогенеза, клиники и лечения пневмонии, изучение липидного и углеводного обмена у детей и другие актуальные проблемы педиатрии. В последующие годы, являясь заместителем министра здравоохранения РФ по вопросам материнства и детства, Грачева А.Г. всегда неразрывно была связана с родным институтом.

В 1980-1986 гг. заведующим кафедрой был профессор Виктор Филиппович Шемитов, выпускник Минского мединститута, прошедший путь от участкового педиатра до главного педиатра Минской области, защитивший свою кандидатскую диссертацию под руководством проф. Р.Э. Мазо, работая практическим врачом. Автор более 100 научных публикаций, в том числе 3 монографий, 1 изобретения. Под его руководством защищено 5 кандидатских работ. Основные научные направления кафедры в этот период были посвящены изучению токсикоза, болезней органов дыхания, пищеварительной системы у детей, многофакторной «угрозометрической диспансеризации».

Как факультету, так и кафедре пропедевтики детских болезней, не удалось избежать многочисленных реформ. В 1985 г. был выделен отдельный курс пропедевтики детских болезней, возглавляемый Анной Андриановной Яйленко. Ее кандидатская диссертация «Хроноструктура и морфофункциональные показатели периферической крови при пневмонии у новорожденных детей» (1980 г.) и докторская «Клиническое значение морфофенотипических характеристик в оценке и прогнозировании адаптационных возможностей детей дошкольного возраста» (2000 г.), доказали существование индивидуальной типологии на уровне телосложения и функционирования основных систем жизнеобеспечения организма ребенка. Под руководством А.А. Яйленко по данной проблеме защищены 3 кандидатские диссертации (Зерновой Н.И., Легоньковой Т.И., Войтенковой О.В.).

С 1998 по 2008 г. после объединения с кафедрой поликлинической педиатрии руководителем кафедры стала профессор Татьяна Григорьевна Авдеева, под руководством которой защищены 25 кандидатских диссертаций и 4 докторские работы. Основные научные направления кафедры в этот период касались вопросов раннего выявления факторов риска заболеваний у детей и подростков, минерального обмена, нутрициологии, разработки индивидуальных подходов к профилактическим мероприятиям, диспансерного ведения детей, репродуктивного здоровья, социальной педиатрии, подростковой медицины и другим вопросам сохранения и укрепления здоровья детей.

В 2008 г. пропедевтика детских болезней и факультетская педиатрия были выделены в отдельную кафедру, которую возглавила профессор Татьяна Ивановна Легонькова – выпускница Смоленского медицинского института. В 1993 г. она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Сомато- и кардиометрическая характеристика детей 3-6 лет», в 2003 г. – докторскую диссертацию «Состояние здоровья детей раннего возраста в зависимости от обеспеченности цинком». Легонькова Т.И. является автором 260 научных работ, в том числе учебника

«Пропедевтика детских болезней» (2 издания), 3 коллективных монографий, 1 руководства, 2 патентов на изобретение, 4 зарубежных публикации, 36 учебно-методических пособий, одно из которых издано на английском языке «ГЭОТАР-Медиа» (2020 г.). Легонькова Т.И. прошла профессионально-педагогическую стажировку за границей: в 2015 и 2019 г. в Германии на базе Берлинского Института Кардиологии (Berlin Heart Institute), Университетской клиники Шарите (Charite Clinic), детской поликлиники (Kinderheilkunde & Jugendmedizin), Бохумского университета (Akademisches Lehrkrankenhaus der Ruhr-Universität Bochum), что позволило совершенствовать профессиональную медицинскую и педагогическую компетентность в области педиатрической практики, науки и образования. Т.И. Легонькова является членом Национальной ассоциации клинического питания, членом диссертационного совета СГМУ. Она осуществляет руководство научными работами ординаторов, студентов и молодых ученых, которые регулярно участвуют в работе Всероссийских и Международных Конгрессов в РФ и за рубежом.

Основными направлениями научной деятельности кафедры сегодня является изучение вопросов нутрициологии, рационального вскармливания детей, микроэлементозов, соматотипирования, влияния экологических факторов на течение заболеваний у детей. По этим проблемам под руководством проф. Т.И. Легоньковой защищено 5 кандидатских диссертаций (Т.Г. Аскерко, 2007; Л.А. Хавова, 2008; Е.В. Цыганкова (Матвеева), 2012; Г.М. Кривошеева (Прохорова), 2016; О.Н. Штыкова, 2019). С годами расширяется круг научных исследований кафедры, посвященных изучению комплексной оценки состояния здоровья детей разного возраста, в зависимости от характера вскармливания, структуры фактического питания, нутритивного статуса, показателей физического, нервно-психического развития, зрительного анализатора, психоэмоционального статуса, биохимических параметров (связанных с ростом: остеокальцина, С-концевых телопептидов, уровня экскреции кальция с мочой и др.), уровня ДЦПНЖК в мембране эритроцитов, морфологии слезной жидкости, показателей иммунитета, коррекции нарушений витаминно-минеральными комплексами и др. В науку приходят врачи практического здравоохранения, изучающие эти проблемы и отражающие их в своих кандидатских диссертациях: Т.Г. Аскерко «Особенности роста и развития детей дошкольного возраста в зависимости от витаминного статуса» (науч. руководитель Легонькова Т.И., 2007), Л.А.Хавова «Состояние зрительного анализатора в комплексной оценке здоровья детей (2008 г., науч. руководитель Легонькова Т.И.), Е.В. Цыганкова (Матвеева) «Состояние здоровья детей первого года жизни при различных видах вскармливания» науч. руководитель Легонькова Т.И., 2012).

В период 2010-2016 гг. на кафедре проводятся исследования по изучению психо-эмоциональных аспектов влияния последствий перинатального поражения ЦНС на особенности течения бронхиальной астмы у детей и защищена кандидатская диссертация аспирантом кафедры Г.М. Прохоровой.

В течение нескольких лет сотрудниками кафедры изучались региональные особенности распространенности эссенциальных микронутриентов у беременных женщин и их детей, оценивалось влияние их на состояние здоровья. Выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнем цинка в сыворотке крови матери и ребенка. Это нашло отражение в диссертационной работе аспиранта кафедры Штыковой О.Н. «Влияние цинкобеспеченности на состояние здоровья детей школьного возраста» (науч. руководитель Легонькова Т.И., 2019). Исследования впервые доказали, что у каждого 3-5 ребенка, рожденного от матерей с дефицитом сывороточного цинка во время беременности, имелся дефицит этого микроэлемента у детей при рождении и, при отсутствии коррекции, у 96% детей он сохранялся в школьном возрасте. Установлено влияние недостаточности цинка на линейный рост ребенка, костную массу, прочность кости, уровень специфического маркера состояния костной ткани – изофермента костная щелочная фосфатаза, гармоничность физического и нервно-психического развития, резистентность организма, патологию костно-мышечной системы, желудочно-кишечного тракта, аллергические заболевания, оптимизирована система профилактических мероприятий и коррекции дефицита нутриентов. Материалы работ по результатам оценки влияния дефицита микроэлементов на состояние здоровья доложены на Международном конгрессе по детской гастроэнтерологии и нутрициологии в Риме (Италия, 2003); IX Европейском конгрессе по питанию в Чехии (Прага, 2003), в Польше (Варшава, 2015, 2019), в Бельгии (Антвердон, 2019), использованы при подготовке «Национального плана РФ по защите детей от воздействия вредных факторов окружающей среды», Программы «Здоровье детей России».

В настоящее время на кафедре работают проф. д.м.н. Т.И. Легонькова, доцент к.м.н. Т.Г. Степина, доцент к.м.н. О.В. Войтенкова, ассистент к.м.н. О.Н. Штыкова, ассистент Л.А. Столярова.



Коллектив кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии СГМУ. Слева направо: сидят – доц. к.м.н. Степина Т.Г., зав.кафедрой проф. д.м.н. Легонькова Т.И., доц. к.м.н. Войтенкова О.В., асс. Столярова Л.А.; стоят – асс. к.м.н. Штыкова О.Н., ст. лаборант Петрущенкова Е.В.

Путь Тамары Григорьевны Степиной от врача-педиатра практического здравоохранения до доцента кафедры педиатрии вызывает глубокое уважение. Стаж ее работы в университете составляет 48 лет, а в должности доцента – 33 года (вначале кафедры детских болезней лечебного факультета, затем – пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии). В 1979 г. Т.Г. Степина защитила кандидатскую диссертацию «Прогнозирование течения пневмонии у детей раннего возраста на основе исследования органоспецифических ферментов печени». Благодаря знаниям, организаторским способностям, активной жизненной позиции, практическому опыту Т.Г. Степина является ответственной методической работой кафедры. С 1997 по 2000 г. она была секретарем диссертационного совета по специальностям «Педиатрия, акушерство и гинекология, фармакология». Т.Г. Степина является соавтором монографии «Неотложные состояния у детей», руководства по диететике «Питание здоровых и больных детей», автором 137 печатных работ и научных статей, 36 учебно-методических разработок и пособий для врачей и студентов, 65 учебных фильмов для студентов по основным разделам педиатрии.

С приходом на кафедру Войтенковой О.В., выпускницы СГМА, прошедшей путь интерна, участкового педиатра, ординатора, ассистента и в настоящее время доцента, новой разрабатываемой темой на кафедре стала профилактика патологии ЖКТ у детей. Выделение факторов риска развития сочетанной патологии БА и верхних отделов ЖКТ легли в основу диссертационной работы Войтенковой О.В. «Частота и клинико-функциональные особенностей патологии пищеварительной системы у детей, страдающих бронхиальной астмой» (науч. руководитель проф. Яйленко А.А., 2010.), и нашли отражение в монографии Войтенковой О.В. «Особенности патологии пищеварительной системы у детей, страдающих бронхиальной астмой» (2016). Это послужило дальнейшему обучению и получению дополнительных специализаций автора по гастроэнтерологии и ультразвуковой диагностике. Войтенковой О.В. прошла стажировку в Германии по гастроэнтерологии (2012). Неоднократно она была удостоена звания «Лучший преподаватель клинической кафедры». Имеет 49 печатных работ, 1 монографию, 36 учебно-методических пособий для студентов.

Достойный вклад в научный потенциал кафедры внесла выпускница нашего ВУЗа, а ныне ассистента кафедры, к.м.н. Штыкова Ольга Николаевна, закончившая клиническую ординатуру, аспирантуру, защитившая кандидатскую диссертацию по проблеме микроэлементозов у детей (2019). Она является неоднократным призером областных, Всероссийских, международных, зарубежных конкурсов молодых ученых, членом Совета молодых ученых СГМУ, ответственной за научный студенческий кружок и производственную практику студентов. Ею опубликовано 35 печатных работ, 1 монография «Практические аспекты современной диетологии в педиатрии», 17 учебно-методических пособий для студентов, получен Патент на изобретение.

Ассистент кафедры Столярова Лариса Анатольевна, имеющая большой опыт организационной и практической работы в качестве зав. детской поликлиникой и участкового врача-педиатра, передает его студентам. Она органично влилась в научно-педагогический процесс кафедры и принимает в нем самое активное участие.

На кафедре работает научный студенческий кружок (под руководством проф. Легоньковой и ответственной за работу кружка асс. Штыковой О.Н.). Кружковцы ежегодно выступают с докладами на конференциях и конгрессах различного уровня в городах РФ и за рубежом, занимают призовые места, публикуют печатные работы в Смоленском медицинском Альманахе и Вестнике СГМА, а также журналах и сборниках научных трудов в Санкт-Петербурге, Архангельске, Витебске и Гродно и за рубежом (в Польше, Германии и Бельгии). Работа научного студенческого кружка кафедры отмечена дипломами Ректората и Совета СНО СГМУ. Кружковцы кафедры являются неоднократными победителями конкурса Фалина и Клейна (2017, 2018, 2019), а зав. кафедрой проф. Легонькова Т.И. была на протяжении ряда лет (2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019) признана «Лучшим научный руководитель студенческого кружка СГМУ».

Коллектив кафедры тесно сотрудничает с различными подразделениями университета, другими вузами, осуществляет международное сотрудничество с Всемирным Форумом Р. Коха и И. Мечникова по проблемам детского туберкулеза. Кафедра принимала участие в проведении Всероссийских конференций и «круглых столов» в городах России (Москва, Санкт-Петербург, Тула, Челябинск и др.). Материалы научных работ сотрудников кафедры доложены на Международных конгрессах в Италии (2003), Чехии (2003), в Польше (2015, 2019), Бельгии (2019), международных Симпозиумах по вопросам борьбы с туберкулезом (Германия, Берлин, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019); XXIV Конгрессе педиатров России с международным участием (Москва, 2014); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные обучающие технологии в медицине» в Белоруссии (Витебск, 2017); Республиканской конференции (Уфа, 2017); XI Российской научно-практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения» (СПб, 2018); XXVI Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва 2019); Международных конгрессах и конференциях по актуальным проблемам педиатрии в РФ («Инновационные технологии по педиатрии и детской хирургии», Москва, 2017, 2018); ежегодных Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии аллергической патологии у детей» (СПб, 2014, 2017, 2018, 2019); ежегодных Межрегиональных научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», посвященных памяти проф. А.Т. Петряевой (Смоленск, 2017, 2018, 2019); ежегодных областных междисциплинарных научно-практических конференциях и др.

Опыт, накопленный сотрудниками кафедры в течение последних 10-ти лет работы, нашел отражение в 5 коллективных монографиях, 1 руководстве, двух Патентах на изобретение, в учебнике «Пропедевтика детских болезней» (Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2012 и 2017 г.), учебном пособии «Физикальное обследование ребенка» (2015, 2020гг.), написанном на русском и английском языке (Изд-во «ГЭОТАР-Медиа»), учебном пособии «Аккредитация по педиатрии. Типовые ситуационные задачи по педиатрии» (Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2017), в более чем 400 научных отечественных и зарубежных публикациях, 36 учебно-методических пособиях, 65 учебных фильмах, созданных совместно со студентами.

Идут года, кафедра живет активной жизнью, наполненной творческой энергией, научными идеями и планами их воплощения, приходят новые молодые сотрудники, которые совместно с ветеранами делают все возможное, чтобы укрепить позиции педиатрии и превратить ее не просто во врачебную специальность, а в особое состояние души.

Легонькова Т.И., Степина Т.Г., Войтенкова О.В., Штыкова О.Н., Столярова Л.А.