ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 20, №4

2021

ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2021, Т.20, №4

Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-67864 от 06 декабря 2016 г.
ISSN 2225-6016

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

Официальный сайт журнала – http://sgma.info

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

16+

Дата выхода 23.12.2021 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Цена свободная (отпускается по подписке)

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

Главный редактор

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

Административная группа:

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

Редакционная коллегия:

А.В. Авчинников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И.И. Балаболкин, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); А.В. Борсуков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И. Вавер, докт. фармац. наук, проф. (Польша, Варшава); В.А. Глотов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); А.И. Данилов, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Зинчук, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Г.М. Кавалевский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Е.И. Каманин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, проф. (РФ, Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, проф. (РФ, Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); З.А. Лемешко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); С.О. Лосенкова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); Л.Л. Лямец, канд. техн. наук, доц. (РФ, Смоленск); 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. Сапожников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, проф. (РФ, Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); Т. Ульрих, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); Г. Хан, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург);
А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доц. (Республика Витебск); А. Ювко, докт. хим. наук, проф. (Польша, Седлице)

Редакторы

М.А. Евсеева, В.Ю. Кирсанова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Шабанова Н.Б., Геращенко А.Д., Лысенко Т.А., Воронков А.В.[2] Антиоксидантные, антирадикальные, хелатирующие свойства мексидола и производного пиримидина pir-4 в условиях экспериментальной церебральной ишемии мозга крыс 5

Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Евсеева М.А., Переверзев В.А., Беленький А.Э., Данилов А.И., Сосин Д.В. Сравнительная оценка эффективности и токсичности металлокомплексного соединения πQ2721 и антигипоксанта амтизола 12

Хайкина Е.В., Якушина А.О., Саакян А.А., Кабанков В.В. Хайкин А.М. Анализ практики самолечения нестероидными противовоспалительными средствами среди студентов Смоленского государственного медицинского университета 19

ОБЗОРЫ

Данилов А.И., Сливкин М.Д., Евсеев А.В., Фоминых С.Г., Шукиль Л.В. Особенности таргетной терапии в онкологической практике 25

Bon E.I., Malykhina A.V. Dystrophic changes of rat cerebral neurons 30

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Тихонова Н.К., Плешкова Е.М., Плешков В.В., Беляев И.О., Аршанский М.М. Оценка влияния курения на качество жизни студентов Смоленского государственного медицинского университета 37

Блажко А.С., Переверзев В.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Юреня Е.В., Еремейчик С.М., Шиманец С.В., Разводовский Ю.Е., Переверзева Е.В. Содержание инсулина в крови и функциональная активность бета-клеток поджелудочной железы у молодых женщин, не употребляющих и употребляющих алкоголь 44

Кравцива А.В., Гуляева А.А., Голованова Е.Д., Айрапетов К.В. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 59

Чудаева О.В., Титова Н.Е., Чудаева Е.И., Агеенкова О.А. Клинический случай трансплантации сердца у пациента с аневризмой левого желудочка, перенесшего инфаркт миокарда 66

Митрохина Р.В., Клягина В.А., Базина И.Б., Козырев О.А., Павлова М.В., Зубков С.К. Особенности сосудистого поражения и течение инфаркта миокарда у пациентов трудоспособного возраста 73

Свобода П.Н., Богормистрова В.А., Шестакова В.Н., Удовенко А.А., Сосин Д.В. Показатели кистевой силы у детей 11-14 лет с учетом пола, возраста и типа семьи 79

Алимова И.Л., Ибатулин А.Г., Демяненко А.Н., Цветная И.Н., Бельдин Н.В. Клиническй случай псевдогипоальдесторонизма 1-го типа у новорожденного ребенка 85

Мяконький Р.В., Каплунов К.О., Краюшкин С.И., Рындина Ю.А. Пневмомедиастинум и подкожная эмфизема у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): распространенность, вероятные причины, диагностика и тактические решения 91

Шестакова В.Н., Богормистрова В.А., Свобода П.Н., Удовенко А.А. Тарасов А.А., Лабузов Д.С, Сосин Д.В. Особенности формирования различных форм острого 103

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENSES

ORIGINAL ARTICLES

Shabanova N.B., Gerashchenko A.D., Lysenko T.A., VoronkovA.V. Antioxidant, anti-radical, chelating properties of mexidol and pyrimidine derivative pir-4 in experimental cerebral ischemia of the rat brain 5

Evseev A.V., Surmenev D.V., Evseeva M.A., Pereverzev V.A., Belenky A.E., Danilov A.I., Sosin D.V. Comparative evaluation of the effectiveness and toxicity of the metal-complex compound πQ2721 and the antihypoxant amtisol 12

Khaikina E.V., Yakushina A.O., Saakyan. A.O., Kabankov V.V., Khaikin A.M. Analysis of the practice of self-medication with non-steroidal anti-inflammatory drugs among students of Smolensk state medical university 19

REVIEWS

Danilov A.I., Slivkin M.D., Evseev A.V., Fomin S.G., Shukil L.V. Features of targeted therapy in oncological practice 25

Бонь Е.И., Малыхина А.В. Дистрофические изменения нейронов коры головного мозга крысы 30

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

Tikhonova N.K., Pleshkova E.M., Pleshkov V.V., Beliaev I.O., Arshanskiy M.M. Assessment of the impact of smoking on the quality of life of students of Smolensk state medical university 37

Blazhko A.S., Pereverzev V.A., Evseev A.V., Pravdivtsev V.A., Yurenya E.V. , Eremeychik S.M., Shimanets S.V., Razvodovsky Yu.E., Pereverzeva E.V. Blood insulin content and functional activity of pancreas beta cells in young women who do not use and use alcohol 44

Kravtsiva A.V., Gulyaeva A.A., Golovanova E.D., Ayrapetov K.V. Damage to the cardiovascular system in COVID-19 59

Chudaeva O.V., Titova N.E., Chudaeva E.I., Ageenkova O.A. Clinical case of heart transplantation in a patient with left ventricular aneurysm who has suffered myocardial infarction 66

Mitrohina R.V., Kljagina V.A., Bazina I.B., Kozyrev O.A., Pavlova M.V., Zubkov S.K. Peculiarities of vascular lesions and the course of myocardial infarction in patients of working age 73

Svoboda P.N., Bogormistrova V.A., Shestakova V.N., Udovenko A.A., Sosin D.V. Indicators of hand strength in children aged 11-14 years, taking into account gender, age and family type 79

Alimova I.L., Ibatulin A.G., Demyanenko A.N., Tsvetnaya I.N., Beldin N.V. Clinical case of pseudohypoaldosteronism type 1 in a newborn child 85

Myakonky R.V., Kaplunov K.O., Krayushkin S.I., Ryndina Yu.A. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in patients with new coronavirus infection (COVID-19): prevalence, probable causes, diagnosis and tactical solutions 91

Shestakova V.N., Bogormistrova V.A., Svoboda P.N., Udovenko A.A., Tarasov A.A., Labuzov D.S., Sosin D.V. Features of the formation of various forms of acute 103

аппендицита у детей с учетом пола, возраста и состояния здоровья

appendicitis in children, taking into account gender, age and health status

Акулёнок Е.В., Родин А.В., Иванишкина Е.В., Нанкевич И.Н. Эндоскопическая оценка изменений толстой кишки у больных с синдромом раздраженного кишечника — 109 Akulyonok E.V., Rodin A.V., Ivanishkina E.V., Nankevich I.N. Endoscopic assessment of large intestine in patients with irritable bowel syndrome

Койшибаев Ж.М., Койшибаева Л.М., Тургунов Е.М., Азизов И.С. Основные предикторы, влияющие на качество жизни пациентов, до и после холецистэктомии — 115 Koishibayev Zh.M., Koishibayeva L.M., Turgunov E.M., Azizov I.S. Main predictors affecting the quality of life of patients before and after cholecystectomy

Соловьев В.И., Зуй В.С., Брук С.Л. Степень выраженности лечебного патоморфоза злокачественных опухолей прямой кишки после комплексного лечения в смоленском областном онкологическом клиническом диспансере — 125 Solovyov V.I., Zuj V.S., Bruk S.L. Degree of severity of therapeutic pathomorphosis of malignant rectal tumors after complex treatment in the smolensk regional oncological clinical dispensary

Наджафова Вафа Низами кызы. Информативность методов лучевой диагностики в выявлении гемангиом печени — 133 Najafova Vafa Nizami. Informativeness of radiation diagnostics methods in the detection of liver hemangiomas

Караваева Т.М., Максименя М.В., Епифанцева Н.В., Паршина А.А., Скобова Ю.В., Чикичева Е.А., Чикичева М.А. Сдвиги некоторых молекулярных показателей иммунной системы у IgG-позитивных лиц к герпесной микст-инфекции — 139 Karavaeva T.M., Maximenya M.V., Epifantseva N.V., Parshina A.A., Skobova J.V., Chikicheva E.A, Chikicheva M.A. Immune molecular biomarkers shifts in herpes mixed infection IgG-positive individuals

Лапшина И.С., Мякишева Т.В. Проблема коинфекции туберкулез и вич в современных эпидемиологических условиях — 144 Lapshina I.S., Myakisheva T.V. The problem of tuberculosis and hiv co-infection in modern epidemiological conditions

Новиков А.С., Крикова А.В., Дмитриева Е.В., Игнатова Н.Б., Буньков К.В., Дмитриев И.В., Киреева О.К., Данилов А.А. Туберкулез на фоне коинфекций: медико-социальная проблема в Смоленской области — 151 Novikov A.S., Krikova A.V., Dmitrieva E.V., Ignatova N.B., Bunkov K.V., Dmitriev I.V., Kireeva O.K., Danilov A.A. Tuberculosis in the background of coinfections: a medical and social problem in the Smolensk region

Путнева А.С., Мищенко М.Н., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П. Изменение уровня биологически-активных веществ, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, как патофизиологический аспект развития кариеса — 162 Putneva A.S., Mishchenko M.N. Karavaeva T.M., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P. Alterations of phosphorus-calcium metabolism regulators in dental decay pathogenesis

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

PHARMACEUTICAL SCIENCE

ORIGINAL ARTICLES

Кадилаева З.А., Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф., Огай М. А., Поздняков Д.И., Нам Н.Л., Зилфикаров И.Н., Морозов Ю.А., Давыдова В.В. Фармакологические исследования антипиретического действия и ранозаживляющей активности препаратов калины обыкновенной — 167 Kadilaeva Z.A., Losenkova S.O., Stepanova E.F., Ogay M.A., Pozdnyakov D.I., Nam N.L., Zilfikarov I.N., Morozov Yu.A., Davydova V.V. Pharmacological studies of the antipyretic effect and wound-healing activity of viburnum vulgaris preparations

Бркич Г.Э., Пятигорская Н.В. Разработка методики подтверждения подлинности фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана методом ЯМР-спектроскопии — 174 Brkich G.E., Pyatigorskaya N.V. Development of a method for confirming the authenticity of a pharmaceutical substance based on the derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane by NMR spectroscopy

Тимченко Т.В., Мезенова Т.Д., Компанцев Д.В., Маркова О.М., Компанцев В.А., Зяблицева Н.С., Санникова Е.Г., Васина Т.М. Разработка методики количественного анализа пентоксифиллина в микрочастицах методом тонкослойной хроматографии и ее валидация — 181 Timchenko T.V., Mezenova T.D., Kompantsev D.V., Markova O.M., Kompantsev V.A., Zyabliceva N.S., Sannikova E.G., Vasina T.M. Development of a method of quantitative analysis of pentoxyphylline in microparticles by the method of thin-layer chromatography validation of methods

Дьякова Н.А. Экспериментальный подбор оптимальных технологических параметров ультразвуковой экстракции инулина — 188 Dyakova N.A. Experimental selection of optimal process parameters of ultrasonic extraction of inulin

Курдюков Е.Е., Семенова Е.Ф., Водопьянова О.А., Пономарёва Т.А., Бибякова Л.Н., Финаенова Н.В. Разработка числовых показателей качества для стандартизации листьев стевии (*Stevia Rebaudiana* Bertoni) — 194 Kurdjukov E.E., Semenova E.F., Vodop'yanova O.A., Ponomareva T.A., Bibyakova L.N., Finajonova N.V. Development of numerical quality indicators for standardization of Stevia leaves

Кириллина К.С, Чирикова Н.К. Фенольные соединения *Pyrola Incarnata* (DC.) Freyn и *Pyrola Rotundifolia* L., произрастающих в Якутии — 202 Kirillina K.S., Chirikova N.K. Phenolic compounds of *Pyrola Incarnata* (DC.) Freyn and *Pyrola Rotundifolia* L., growing in Yakutia

ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Klykov A.I., Dekhnich S.N., Kosareva E.A., Morozova A.S. Comparative evaluation of the use of google services and the webinar.ru platform in the educational process at the department of public health and healthcare

Таубэ А.А. Реализация компетентностного подхода в подготовке кадров высшей квалификации для фармацевтической промышленности

Ростова Н. Б., Яборова О. В., Солонинина А.В., Белоногова В.Д., Турышев А.Ю. Интеграция разных профильных знаний для освоения дисциплины «Лекарствоведение» в рамках получения фармацевтического среднего профессионального образования

Данилина Н.И., Носачёва М.И. Государственная фармакопея xiv издания в системе преподавания латинского языка студентам медицинских специальностей

PEDAGOGICAL EDUCATION

208 Клыков А.И., Дехнич С.Н., Косарева Е.А., Морозова А.С. Сравнительная оценка применения сервисов google и платформы webinar.ru в образовательном процессе на кафедре общественного здоровья и здравоохранения

213 Taube A.A. Implementation of a competency-based approach in training highly qualified personnel for the pharmaceutical industry

223 Rostova N.B., Yaborova O.V., Soloninina A.V., Belonogova V.D., Turyshev A.Yu. Integration of different specialized knowledge for the development of the discipline "Pharmacology" in the framework of obtaining pharmaceutical secondary vocational education

229 Danilina N.I., Nosacheva M.I. The state pharmacopoeia of the russian federation xiv in the system of teaching latin to medical students

НЕКРОЛОГ

Некролог памяти старшего научного сотрудника научно-исследовательского центра Смоленского государственного медицинского университета Баженова Сергея Михайловича

NECROLOG

236 Necrolog in memory of senior researcher at the research center of the Smolensk state medical university Bazhenov Sergey Mikhailovich

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.853:615.225:616.13 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.1

АНТИОКСИДАНТНЫЕ, АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ, ХЕЛАТИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА МЕКСИДОЛА И ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА PIR-4 В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА КРЫС

© Шабанова Н.Б.[1], Геращенко А.Д.[1], Лысенко Т.А.[1], Воронков А.В.[2]

[1]*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ», Россия, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, л. 11*

[2]*Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, ул. Горького, 80*

Резюме

Цель. Изучение антиоксидантной, антирадикальной и хелатирующей активностей нового производного пиримидина – PIR-4 при экспериментально смоделированной фокальной ишемии головного мозга крыс.

Методика. Исследование реализовано на крысах-самцах линии Wistar массой 220-240 г. Были сформированы 4 равные группы по 10 особей в каждой. Первая группа – ложнооперированные животные, вторая – группа крыс негативного контроля, обе получали взвесь воды очищенной с твином-80 в эквивалентном объеме. Третья группа представлена крысами, получавшими референтный препарат – мексидол (50 мг/кг). Четвертой группе вводили экспериментальное соединение под шифром PIR-4 (50 мг/кг). Все исследуемые объекты вводились внутрибрюшинно сразу после моделирования ишемии и в течение 3-х суток. Локальную церебральную ишемию моделировали коагуляцией левой средней мозговой артерии (наркоз – хлоралгидрат, 350 мг/кг)).

Результаты. На фоне смоделированной цереброваскулярной патологии возрастает количество продуктов свободнорадикального окисления (диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА)) при снижении ферментов первой линии антиоксидантной защиты (АОЗ) (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы). Внутрибрюшинное введение мексидола (50 мг/кг) позволило скорректировать данные нарушения, за счёт повышения активности системы антиоксидантной и антирадикальной защиты и снижения продуктов перекисного окисления липидов. Введение экспериментального вещества PIR-4 также позволило снизить количество ДК и МДА, оказывая прямое антиоксидантное действие, при этом, не влияя на систему эндогенной АОЗ, что в значительной мере минимизирует риски развития нарушений церебральной гемодинамики.

Заключение. В ходе проведенного исследования было установлено, что соединение PIR-4 проявляет прямое антиоксидантное действие, не только снижая гиперпродукцию свободных радикалов, но и проявляя антирадикальные и хелатирующие свойства, при этом, не влияя на сами ферменты защиты антиоксидантной системы и по своему эффекту не уступает препарату сравнения мексидолу.

Ключевые слова: фокальная ишемия головного мозга, нарушения церебральной гемодинамики, антиоксидантная активность, антирадикальная активность, хелатирующие свойства, мексидол, производные пиримидина

ANTIOXIDANT, ANTI-RADICAL, CHELATING PROPERTIES OF MEXIDOL AND PYRIMIDINE DERIVATIVE PIR-4 IN EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA OF THE RAT BRAIN

Shabanova N.B.[1], Gerashchenko A.D.[1], Lysenko T.A.[1], VoronkovA.V.[2]

[1]*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 357532, Russia, Pyatigorsk, Kalinin Ave., l. eleven*

[2]*Volgograd State Medical University, 400131, Russia, Volgograd, pl. Fallen Fighters, 1*

Abstract

Objective. To study the antioxidant, anti-radical and chelating activities of a new pyrimidine derivative-PIR-4 in experimentally simulated focal cerebral ischemia in rats.

Methods. The study was carried out on male Wistar rats weighing 220-240 gr. 4 equal groups of 10 individuals each were formed. The first group – falsely operated animals, the second - a group of negative control rats, both received a suspension of water purified with twin-80 in an equivalent volume. The third group is represented by rats receiving a reference drug-Mexidol (50 mg/kg). The fourth group was administered an experimental compound under the code PIR-4 (50 mg/kg). All the studied objects were injected intraperitoneal immediately after the ischemia simulation and within 3 days. Local cerebral ischemia was modeled by coagulation of the left middle cerebral artery (anesthesia-chloral hydrate, 350 mg/kg)).

Results. The results showed that against the background of simulated cerebrovascular pathology, the number of free radical oxidation products (diene conjugates (DC) and Malon dialdehyde (MDA)) increases with a decrease in the first-line antioxidant defense enzymes (AOS) (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase). Intraperitoneal administration of Mexidol (50 mg/kg) allowed to correct these violations by increasing the activity of the antioxidant and anti-radical protection system and reducing the products of lipid peroxidation. The introduction of the experimental substance PIR-4 also allowed to reduce the amount of DC and MDA, providing a direct antioxidant effect, while not affecting the endogenous AOS system, which significantly minimizes the risks of developing disorders of cerebral hemodynamics.

Conclusions. In the course of the study, it was found that the PIR-4 compound shows a direct antioxidant effect, not only reducing the hyperproduction of free radicals, but also showing anti-radical and chelating properties, while not affecting the enzymes themselves protecting the antioxidant system and its effect is not inferior to the comparison drug Mexidol.

Keywords: focal cerebral ischemia, disorders of cerebral hemodynamics, antioxidant activity, antiradical activity, chelating properties, Mexidol, pyrimidine derivatives

Введение

Ишемическое повреждение головного мозга тесно сопряжено со сдвигом равновесия в системе биологического окисления в сторону образования активных форм кислорода и ослабления резервов антиоксидантной защиты организма [5, 17]. Окислительный стресс способствует развитию патобиохимических изменений глутамат-кальциевого каскада, тем самым повышая риск развития и усугубляя течение ишемии [9]. Неспособность организма поддерживать про/антиоксидантный баланс при нарушениях церебральной гемодинамики делает актуальным целенаправленный поиск церебропротекторных средств, одним из механизмов действиях которых будет наличие антиоксидантной и антирадикальной активностей [1]. В качестве таких соединений можно рассмотреть производные пиримидина, так как ранее у них было доказано наличие церебропротекторных и антигипоксических свойств [7, 16]. Кроме того, некоторые дериваты пиримидина проявили антиоксидантные свойства в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы [1].

Целью исследования явилось изучение антиоксидантных, антирадикальных и хелатирующих свойств мексидола и производного пиримидина PIR-4 в условиях экспериментальной церебральной ишемии мозга крыс.

Методика

Лабораторные крысы получены из вивария ПМФИ-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Все манипуляции, производимые над животными, выполнены в соответствии международными нормами экспериментальной этики (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Strasbourg, 22 June, 1998)) и с требованиями лабораторной практики (GLP). Особи помещались в макролоновые клетки со стальными решетчатыми крышками и кормовым углублением. Подстилочным материалом служили нехвойные древесные опилки. На протяжении всего эксперимента особи содержались при естественном освещении, на стандартном рационе питания со свободным доступом к пище и воде (влажность 65±5%, температура воздуха 22±2ºС)..

Исследование проведено на 40 крысах-самцах линии Вистар массой 220-240 г. Особей разделили на 4 группы по 10 животных. Первая группа представлена ложнооперированными крысами (ЛО), вторая – животные негативного контроля (НК). Обеим группам вводили внутрибрюшинно взвесь твина-80 в воде очищенной. Третья группа получала референтный препарат мексидол в дозе 50 мг/кг [4]. Четвертой группе вводили производное пиримидина PIR-4 в дозе 50 мг/кг [2]. Исследуемое вещество, препарат сравнения и воду очищенную с твином-80 вводили

внутрибрюшинно сразу после операции и в течение трех суток ежедневно. Фокальную церебральную ишемию воспроизводили окклюзией левой средней мозговой артерии (ОЛСМА), путем ее коагуляции [13]. Наркозным средством выступал хлоралгидрат, 350 мг/кг. Через 72 ч. животных декапитировали, быстро извлекали головной мозг с целью получения гомогената для дальнейшего исследования.

В гомогенате головного мозга оценивали содержание диеновых конъюгатов (ДК) на основе классического метода Z. Placer (1968) в модификации В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудной (1983), а также ТБК-активных продуктов в пересчете на малоновый диальдегид (МДА) [8]. В постъядерной фракции гомогената головного мозга определяли активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутазы (СОД) [10], каталазы [5], глутатионпероксидазы (ГП) [15]. На моделях in vitro изучали Fe^{2+}-хелатирующую [12], супекроксид-антирадикалькую [17] и нитрозил-антирадикальную [14] виды активностей.

Результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США, для операционной системы Windows) и Microsoft Excel 2010. Определяли среднее значение и его стандартную ошибку (M±m). Нормальность распределения оценивали критерием Shapiro-Wilk. Параметрический T-test Student использовался при нормальном распределении данных. В случае распределения, отличающегося от нормального, статистическая обработка проводилась U-test Mann-Whitney. Отличия считали достоверными при уровне значимости более 95% (p<0,05).

Результаты исследования и их обсуждения

Фокальная церебральная ишемия способствовала увеличению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновых конъюгатов на 280,56% (p<0,05), малонового диальдегида на 106,83% (p<0,05) у нелеченых крыс, в сравнении с ложнооперированными особями (рис. 1). Кроме того, у животных группы негативного контроля, отмечалось снижение ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы на 25,2% (p<0,05) и 49,95% (p<0,05) соответственно (рис. 2), а также повышалось содержание каталазы на 151,61% (p<0,05) (табл. 1), относительно ЛО крыс. Совокупность полученных данных может свидетельствовать о неспособности системы эндогенной антиоксидантной защиты в полной мере справиться с завышенным уровнем оксидантов, и, как следствие, нарушении равновесия в системе «про/антиоксиданты» в условиях фокальной ишемии головного мозга крыс [5].

Как видно из рис. 1, на фоне применения референтного препарата мексидола уровень ДК и МДА снизился на 53,21% (p<0,05) и 39,55% (p<0,05) относительно группы крыс без фармакологического поддержки. Аналогичная положительная тенденция отмечена и после внутрибрюшинного введения производного пиримидина PIR-4, так содержание диеновых конъюгатов было меньше на 57,26% (p<0,05) и малонового диальдегида на 37,62% (p<0,05) в сравнении с группой крыс НК. Статистически значимых отличий по данным показателям между группами животных, получавших мексидол и PIR-4, отмечено не было.

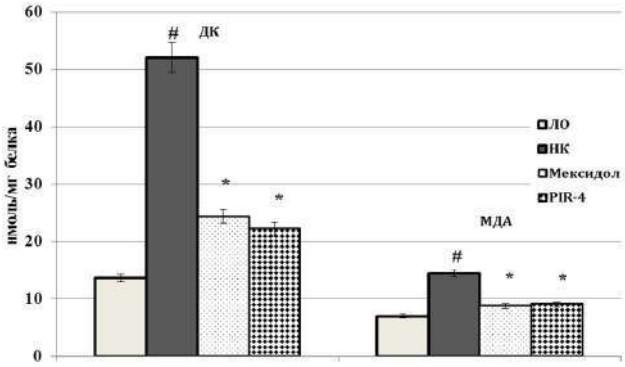

Рис. 1. Содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в гомогенате головного мозга крыс на фоне введения мексидола и PIR-4 в условиях фокальной церебральной ишемии.
– статистически значимо относительно ложнооперированных крыс (p<0,05); * – статистически значимо относительно крыс негативного контроля (p<0,05). ДК – диеновые конъюгаты; МДА – малоновый диальдегид; ЛО – группа ложнооперированных крыс; НК – группа крыс негативного контроля; Мексидол – группа крыс, получавших мексидол (50 мг/кг); PIR-4 – группа крыс, получавших производное пиримидина PIR-4 (50 мг/кг)

Содержание СОД и ГП после внутрибрюшинного введения мексидола составило 229,88±3,5 ед.акт/мг.белка и 206,01±4,73 ед.акт/мг.белка, что на 20,4% (p<0,05) и 33,96% (p<0,05) было выше показателей группы нелеченых особей, однако данные значения на 9,94% (p<0,05) и 32,95% (p<0,05) соответственно были достоверно ниже аналогичных показателей группы ложнооперированных крыс (рис. 2). Как видно из табл/ 1 уровень каталазы в постъядерной фракции гомогената головного мозга на фоне получения мексидола был выше, чем у группы крыс, не подверженных фармакотерапии, однако достоверных отличий по данному показателю не отмечено.

Введение животным производного пиримидина PIR-4 не способствовало увеличению содержания супероксиддисмутазы, при этом данный показатель был статистически значимо ниже всех изучаемых групп: ЛО – на 27,43% (p<0,05), НК – на 2,98% (p<0,05), мексидола – на 19,42% (p<0,05). Также на фоне получения PIR-4 отмечено снижение уровня глутатионпероксидазы (относительно группы крыс НК на 77,33% (p<0,05), ЛО - на 88,65% (p<0,05), мексидола - на 83,08% (p<0,05)). Стоит отметить, что при этом активность каталазы на фоне введения животным соединения PIR-4 сохранилась на уровне ложнооперированных крыс и составила 0,44±0,03 нмоль/мин/мг белка. Относительно группы крыс НК этот показатель был ниже на 43,59% (p<0,05), в сравнении с группой крыс, получавших мексидол на 58,88% (p<0,05).

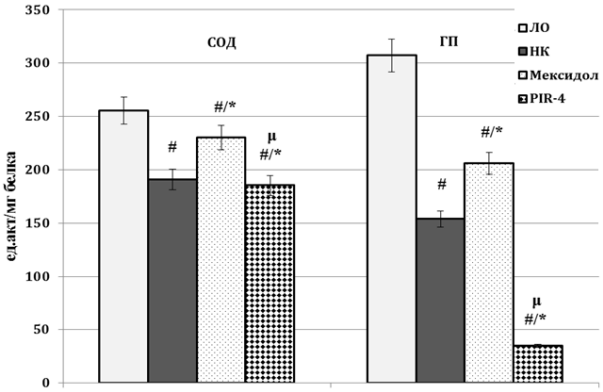

Рис. 2. Содержание супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в постъядерной фракции гомогената головного мозга крыс на фоне введения мексидола и PIR-4 в условиях фокальной церебральной ишемии. # – статистически значимо относительно ложнооперированных крыс (p<0,05); * – статистически значимо относительно крыс негативного контроля (p<0,05); μ – статистически значимо относительно группы крыс, получавших мексидол (p<0,05). СОД – супероксиддисмутаза; ГП – глутатионпероксидаза; ЛО – группа ложнооперированных крыс; НК – группа крыс негативного контроля; Мексидол – группа крыс, получавших мексидол (50 мг/кг); PIR-4 – группа крыс, получавших производное пиримидина PIR-4 (50мг/кг)

Полученные данные возможно связаны с тем, что СОД действуя на свободные формы кислорода, превращает их в пероксид водорода, а затем ГП и каталаза, вероятно, нейтрализуют образовавшуюся перекись водорода, что может приводить к снижению ферментов эндогенной АОЗ на фоне уменьшения генерации самих свободных радикалов. Тогда как, снижение продуктов перекисного окисления липидов при введении крысам соединения PIR-4 на фоне церебральной патологии, позволяет предполагать, что изучаемое производное пиримидина снижает генерацию свободных радикалов, не активируя систему АОЗ, что явилось предпосылкой к изучению его антирадикальных и хелатирующих свойств.

Таблица 1. Содержание каталазы в постъядерной фракции гомогената головного мозга крыс на фоне введения мексидола и PIR-4 в условиях фокальной церебральной ишемии

Группа	ЛО	НК	Мексидол	PIR-4
Каталаза, нмоль/мин/мг белка	0,31±0,02	0,78±0,17#	1,07±0,13#	0,44±0,03*/μ

Примечание: # – статистически значимо относительно ложнооперированных крыс (p<0,05); * – статистически значимо относительно крыс негативного контроля (p<0,05); μ – достоверно относительно группы крыс, получавших мексидол (p<0,05). ЛО – группа ложнооперированных крыс; НК – группа крыс негативного контроля; Мексидол – группа крыс, получавших мексидол (50 мг/кг); PIR-4 – группа крыс, получавших производное пиримидина PIR-4 (50 мг/кг)

Далее были изучены антирадикальные и хелатирующие свойства соединения PIR-4 в сравнении с мексидолом, так как данные вещества ранее проявили активность в отношении продуктов ПОЛ, целесообразно предположить наличие у них способности к торможению супероксид и нитрозил анион-радикалов, а также к образованию комплексов с ионами двухвалентного железа.

Мексидол проявляет антирадикальную активность, что проявляется в подавлении супероксид- и нитрозил-радикалов на 30,61±0,47% и 35,05±0,31% соответственно. Также у мексидола выявлена способность образовывать стойкие комплексы с ионами Fe^{2+}, что подтверждается данными литературы.

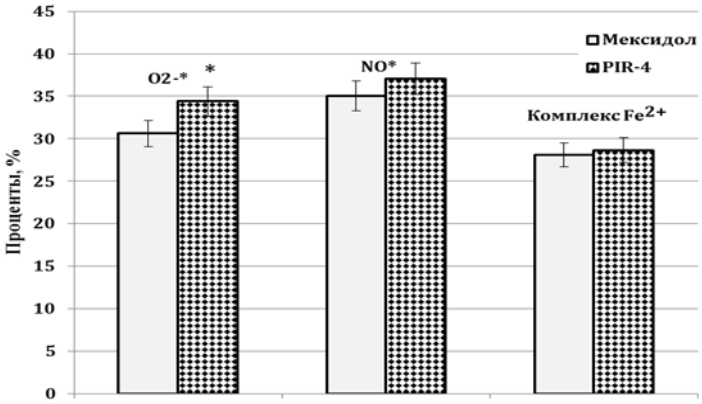

Рис. 3. Антирадикальные и хелатирующие свойства мексидола и PIR-4 в условиях фокальной церебральной ишемии. * – статистически значимо относительно мексидола (p<0,05)

Производное пиримидина PIR-4 подавило генерацию супероксид анион-радикала на 34,41±1,5%, что на 12,41% (p<0,05) превысило значение группы мексидола. Анти-NO-радикальные свойства соединения PIR-4 проявились в подавлении данного радикала на 37,08±1,37%. Кроме того, вещество PIR-4 наравне с мексидолом способно к комплексообразованию с ионами железа (II), что также свидетельствует о наличие у него хелатирующих свойств.

Выводы

1. Экспериментальная фокальная ишемия мозга нарушает равновесие в системе антиоксидантной защиты, что проявляется в увеличении продуктов ПОЛ (ДК и МДА на 280,56% (p<0,05) и 106,83% (p<0,05)), снижении ферментов защиты (СОД и ГП на 25,2% (p<0,05) и 49,95% (p<0,05)), повышении уровня каталазы на 151,61% (p<0,05) у группы нелеченых крыс относительно ложнооперированных животных.
2. Внутрибрюшинное введение мексидола (50 мг/кг) активирует систему антиоксидантной защиты, что можно заметить в снижении ДК И МДА (на 53,21% (p<0,05) и 39,55% (p<0,05) соответственно) и повышении СОД и ГП на 20,4% (p<0,05) и 33,96% (p<0,05) относительно НК группы крыс, без достоверного повышения уровня каталазы. Помимо этого, у мексидола выявлена активность в отношении супероксид- и нитрозил-радикалов, а также способность к комплексообразованию с Fe^{2+}.
3. Изучаемое производное пиримидина PIR-4 в условиях церебральной фокальной ишемии способствует снижению уровня продуктов ПОЛ (МДА – на 57,26% (p<0,05) и ДК – на 37,62% (p<0,05)), без увеличения содержания ферментов эндогенной антиоксидантной защиты. Можно предполагать, что данное соединение обладает прямым антиоксидантным действием, не только снижая гиперпродукцию свободных радикалов, но и проявляя антирадикальные и хелатирующие свойства, при этом, не влияя на сами ферменты защиты антиоксидантной системы.

Литература (references)

1. Воронков А.В., Хури Е.И., Поздняков Д.И. и др. Антиоксидантная активность производных пиримидин-4(1Н)-она при черепно-мозговой травме в условиях эксперимента // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т.82, №1. – С. 8-10. [Voronkov A.V., Huri E.I., Pozdnyakov D.I. i dr.

Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. Experimental and clinical pharmacology. – 2019. – V.82, N1. – P. 8-10. (in Russian)]

2. Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Воронкова М.П., Лысенко Т.А. Изучение дозозависимого церебротропного эффекта производного пиримидина под шифром PIR-9 на фоне экспериментальной ишемии головного мозга крыс // Фармация и фармакология. – 2018. – Т.6, №.6. – С. 548-567. DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-6-548-567. [Voronkov A.V., Shabanova N.B., Voronkova M.P., Lysenko T.A. *Farmaciya i farmakologiya.* Pharmacy and Pharmacology. – 2018. – V.6, N6– P. 548-567. DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-6-548-567. (in Russian)]
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С. 33-35. [Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. *Laboratornoe delo.* Laboratory work. – 1983. – N3. – P. 33-35. (in Russian)]
4. Инчина В.И., Коршунова А.Б., Просвиркина И.А. Сравнительная оценка некоторых эффектов производных 3-оксипиридина и пиримидина в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т.17,№3. – С. 158-160. [Inchina V.I., Korshunova A.B., Prosvirkina I.A. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij.* Bulletin of new medical Technologies – 2010. – V.17, N3. – P. 158-160. (in Russian)]
5. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело – 1988. №1. –С. 16 – 19. [Korolyuk M.A. *Laboratornoe delo.* Laboratory work. – 1988. – N1. – P. 16-19. (in Russian)]
6. Левичкин В.Д., Павлюченко И.И., Каде А.Х. и др. Характеристика сдвигов в системе про-/антиоксиданты у крыс с моделью острой локальной церебральной ишемии // Фундаментальные исследования. – 2013. – №.9-4. – С. 683-686. [Levichkin V.D., Pavlyuchenko I.I., Kade A.H. i dr. *Fundamental'nye issledovaniya.* Basic research. - 2013. N9-4, – P. 683-686 (in Russian)]
7. Луговой И.С., Кодониди И.П., Воронков А.В. и др. Целенаправленный синтез n-пептидных производных пиримидин-4(1н)-она, обладающих церебропротекторными свойствами // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т.19, №8. – С. 195-199. [Lugovoj I.S., Kodonidi I.P., Voronkov A.V. i dr. *Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* Journal of scientific articles Health and Education in the XXI century. – 2017. – V.19, N8. – P. 195-199. (in Russian)]
8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью ТБК// Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, – 1977 – С. 44-46. [Stal`naya I.D., Garishvili T.G. *Sovremenny`e metody` v bioximii.* Modern methods in biochemistry. – M.: Medicine, – 1977 – P. 44-46. (in Russian)]
9. Федин А.И., Тютюмова Е.А., Бадалян К.Р. Ишемический каскад в остром периоде инсульта и способы его коррекции // Фарматека. – 2017. №.9. – С. 99-104. [Fedin A.I., Tyutyumova E.A., Badalyan K.R. *Farmateka.* Pharmateca – 2017. – N9. – P. 99-104. (in Russian)]
10. Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности цинк-,медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале // Вопросы медицинской химии. – 1977. №5. – С. 712-716. [Chumakov V.N., Osinskaya L.F. *Voprosy medicinskoj himii.* Questions of medical chemistry. – 1977. N5. – P. 712-716. (in Russian)]
11. Ahn J.H., Shin M.C., Kim D.W., Kim H., et al. Antioxidant properties of fucoidan alleviate acceleration and exacerbation of hippocampal neuronal death following transient global cerebral ischemia in high-fat diet-induced obese gerbils // International journal of molecular sciences. – 2019. – V.20, N3. – P. 554. DOI: 10.3390/ijms20030554
12. Amudha M., Rani S. Evaluation of in vitro antioxidant potential of Cordia retusa // Indian journal of pharmaceutical sciences. – 2016. – V.78, N1. – P. 80-86. DOI: 10.4103/0250-474x.180253
13. Bederson J.B., Pitts L.H., Tsuji M., Nishimura M.C. et al. Rat Middle Cerebral Artery Occlusion: Evaluation of the Model and Development of a Neurologic Examination // Stroke. – 1986. – V.17. – P. 472-476. DOI: 10.1161/01.STR.17.3.472
14. Marcocci L., Maguire J.J., Droy-Lefaix M.T., Packer L. The nitric oxide-scavenging properties of Ginkgo biloba extract EGb 761 // Biochemical and biophysical research communications. – 1994. – V.201, N2. – P. 748–755. DOI: 10.1006/bbrc.1994.1764
15. Pierce S., Tappel A.L. Glutathione peroxidase activities from rat liver // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Enzymology. – 1978. – V.523, N1. – P. 27-36. DOI: 10.1016/0005-2744(78)90005-0
16. Voronkov A.V., Shabanova N.B., Voronkova M.P. et al. Antihypoxic activity of pyrimidine derivative PIR-9 in hypobaric hypoxia in mice // Arhiv Evromedica. – 2019. – V.9, N3. – P. 20-21. DOI: 10.35630/2199-885X/2019/9/3.6
17. Winterbourn C.C., Hawkins R.E., Brian M., Carrell R.W. The estimation of red cell superoxide dismutase activity // The Journal of laboratory and clinical medicine. – 1975. – V.85, N2. – P. 337–341.
18. Zhang R., Xu M., Wang Y., Xie F. et al. Nrf2 – a promising therapeutic target for defensing against oxidative stress in stroke // Molecular Neurobiology. – 2017. – V.54, N8. – P. 6006-6017. DOI: 10.1007/s12035-016-0111-0

Информация об авторах

Шабанова Наталья Борисовна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: vahlushina@mail.ru

Геращенко Анастасия Дмитриевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: anastasia_gerashchenko@mail.ru

Лысенко Татьяна Александровна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: Lisenko_1956@mail.ru

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского колледжа Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России. E-mail: prohor.77@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-001.8:615.355 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ πQ2721 И АНТИГИПОКСАНТА АМТИЗОЛА

© Евсеев А.В.[1], Сурменёв Д.В.[1], Евсеева М.А.[1], Переверзев В.А.[2], Беленький А.Э.[3], Данилов А.И.[1], Сосин Д.В.[1]

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

[2]*Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*

[3]*ГАУЗ «Брянская городская больница №2», Россия, 241047, Брянск, ул. Чернышевского, 52а*

Резюме

Цель. Изучить в сравнении показатели эффективности (ED_{50}) и токсичности (LD_{50}) селенсодержащего металлокомплексного вещества πQ2721 и аминотиолового антигипоксанта амтизола.

Методика В экспериментах были использованы 40 мышей-самцов линии CBF1 массой 25-30 г. Показатели средней эффективности (ED_{50}) и средней токсичности (LD_{50}) определяли по методике В.Б. Прозоровского и соавт. (1978). Для оценки ED_{50} использовали модель острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). Пары мышей, получивших инъекции веществ по схеме В.Б. Прозоровского и соавт., а также группу контроля через 60 мин. инкубации помещали в герметичные стеклянные прозрачные ёмкости объёмом 0,25 л. и наблюдали за их состоянием вплоть до момента гибели. Оценку уровня безопасности πQ2127 и амтизола осуществляли путём расчёта терапевтического индекса (LD_{50}/ED_{50}), позволяющим определить широту терапевтического действия для веществ.

Результаты. LD_{50} для вещества πQ2127 составила 163,0 мг/кг при ED_{50} 25,8 мг/кг с расчётным терапевтическим индексом 6,31. Для антигипоксанта амтизола те же показатели составили соответственно 708,0 и 56,4 мг/кг с терапевтическим индексом 12,55.

Заключение. Таким образом, несмотря на высокую острую токсичность, вещество πQ2127 может быть рекомендовано для дальнейшего изучения с перспективой использования в качестве протектора острых гипоксических состояний экзогенного происхождения. К преимуществам вещества следует отнести быстрое развитие защитного эффекта в сочетании со способностью гарантировать более высокий уровень резистентности организма к острой гипоксии в сравнении с антигипоксантом амтизолом.

Ключевые слова: редокс-активные вещества, антигипоксанты, токсичность, мыши

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS AND TOXICITY OF THE METAL-COMPLEX COMPOUND πQ2721 AND THE ANTIHYPOXANT AMTISOL

Evseev A.V.[1], Surmenev D.V.[1], Evseeva M.A.[1], Pereverzev V.A.[2], Belenky A.E.[3], Danilov A.I.[1], Sosin D.V.[1]

[1]*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

[2]*Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus*

[3]*Bryansk City Hospital N2, 52a, Chernyshevskogo St., 241047, Bryansk, Russia*

Abstract

Objective. To study in comparison the indicators of the effectiveness (ED_{50}) and toxicity (LD_{50}) of the selenium-containing metal-complex substance πQ2721 and the aminothiol antihypoxant amtizole.

Methods. In the experiments, 40 male CBF1 mice weighing 25-30 g were used. Average efficiency (ED_{50}) and average toxicity (LD_{50}) were determined according to the method of V.B. Prozorovsky et al. (1978). A model of acute hypoxia with hypercapnia (AH+Hc) was used to estimate the ED_{50}. A pair of mice injected with substances according to the scheme of V.B. Prozorovsky et al. as well as the control

group after 60 minutes incubations were placed in sealed glass transparent containers with a volume of 0.25 l. and monitored their condition until the moment of death. The safety level of πQ2127 and amtizole was assessed by calculating the therapeutic index (LD_{50}/ED_{50}) which makes it possible to determine the therapeutic range of action for the substances.

Results. The LD_{50} for πQ2127 was 163.0 mg/kg with an ED_{50} – 25.8 mg/kg with a therapeutic index of 6.31. For the antihypoxant amtizole the same indicators were 708.0 and 56.4 mg/kg respectively with a therapeutic index of 12.55.

Conclusion. Thus, despite the acute toxicity high in comparison with the antihypoxant amtizole, the substance πQ2127 can be recommended for further study with the prospect of use as a protector of acute hypoxic conditions of the exogenous origin. The advantages of the substance include the rapid development of a protective effect, as well as the ability to guarantee a higher level of resistance of the body to acute hypoxia compared to known aminothiol antihypoxants.

Keywords: redox-active substances, antihypoxants, toxicity, mice

Введение

Известно, что в повседневной жизни и, особенно, в экстремальных ситуациях человек может подвергаться воздействию экзогенных форм острой гипоксии [12, 18]. Подъём на значительную высоту, так же как и пребывание в герметично замкнутом пространстве с малым объёмом, зачастую осложняется развитием острой гипоксии – её гипобарической формы (ОГ+Гб) в первом случае или же острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) – во втором [8]. Не удивительно, что поиск и изучение эффективных средств защиты организма от последствий, вызванных нарушением кислородного обеспечения, остаётся актуальной задачей современной науки, включая фармакологию, физиологию, патофизиологию и медицину экстремальных состояний. Не так давно, в качестве перспективной в плане протекции острых гипоксических состояний была заявлена группа металлокомплексных соединений на основе цинка, включающих в состав лигандов молекулы атом селена [16]. Синтез подобного рода веществ, известных под шифром πQ, изначально подразумевал придание им редокс-активности, что должно было лежать в основе биологического действия новинок [14, 20] Однако в большинстве случаев антигипоксический эффект металлокомплексов дискредитировался их высокой токсичностью [6]. Так, внутрибрюшинное введение селенсодержащих веществ, несмотря на высокие показатели результативности при остро формирующихся гипоксических состояниях, довольно часто приводило экспериментальных животных к гибели. По этой причине для наиболее ярких представителей требовалось точное определение показателей токсичности. Одним из таковых явилось селенсодержащее вещество πQ2721 (табл. 1) [5].

Таблица 1. Лиганды, входящие в состав металлокомплексного (Zn^{2+}) соединения πQ2721

Шифр металлокомплексного соединения	Лиганд L^1	Лиганд L^2
πQ2721	Диселенодипропионовая кислота	Уксусная кислота

Цель исследования – изучить в сравнении показатели эффективности (ED_{50}) и токсичности (LD_{50}) селенсодержащего металлокомплексного вещества πQ2721 и аминотиолового антигипоксанта амтизола.

Методика

В экспериментах использованы 40 мышей-самцов линии CBF1 массой 25-30 г. Показатели средней эффективности (ED_{50}) и средней токсичности (LD_{50}) определяли по методике В.Б. Прозоровского и соавт. (1978). На основании полученных ранее сведений о дозах, обеспечивающих отчётливый защитный эффект при развитии у мышей состояния ОГ+Гк [5], , предварительно разделённым на пары животным (4 пары, а в случае необходимости – 5 пар), вводили внутрибрюшинно раствор (0,9% NaCl) химического соединения (вещество πQ2721, амтизол), используя последовательность доз, представленную в табл. 2, которая соответствовала логарифмам от 1,0; 1,1; 1,2; … до 1,9. Согласно методике, дозы могли быть увеличены в 10, 100, 1000 и более раз. В этом случае уровень получаемых величин ED_{50} и LD_{50} кратно возрастал. Искомый показатель и его среднюю ошибку обнаруживали в точке пересечения строки результата со строкой дозы. Вероятный летальный эффект, вызванный веществом, констатировали через 24 ч. после введения.

Таблица 2. Параметры средней летальной дозы (ED_{50}), средней эффективной дозы (ED_{50}) и величин средних ошибок для 4-х (или 5-ти) пар животных

Последо-вательность результатов	Доза, мг/кг									
	10,0	12,6	15,8	20,0	25,0	31,6	39,8	50,1	63,1	79,4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
(0)0121*	14,6 11-20	18,4 13-25	23,1 17-32	29,0 21-40	36,8 26-50	46,0 33-63	58,0 42-80	73,0 53-100	92,0 67-127	116,0 84-160
(0)0122*	12,9 11-15	16,3 14-19	20,5 18-24	25,8 22-30	32,5 28-38	41,0 35-47	51,5 45-59	65,0 56-75	81,5 71-94	103,0 88-118
0022	14,1 12-17	17,8 16-20	22,4 19-25	28,2 24-32	35,5 31-40	44,7 39-51	56,4 49-64	70,8 62-80	89,0 78-102	112,0 98-127
0111**	17,1 12-25	21,6 15-32	27,2 18-40	34,2 23-51	43,0 29-64	54,2 37-80	68,2 46-101	86,0 58-127	108,0 73-160	136,0 92-202
0112	14,1 11-17	17,8 16-20	22,4 18-27	28,2 23-34	35,5 29-42	44,7 37-53	56,4 47-67	70,8 59-84	89,0 75-106	112,0 84-126
0212	12,9 10-16	16,3 13-20	20,5 17-25	25,8 21-32	32,5 26-40	41,0 33-50	51,5 42-63	65,0 53-80	81,5 66-100	103,0 84-126
1012	13,7 10-19	17,2 13-24	21,8 16-30	27,4 20-38	34,6 25-48	43,5 32-60	54,7 40-75	69,0 50-95	87,0 63-120	109,0 80-150
1022	12,0 10-15	15,0 12-19	19,0 15-24	23,9 19-30	30,0 24-38	37,9 30-47	47,7 38-60	60,0 48-74	75,5 60-95	95,0 76-119
1112**	11,8 8-17	14,8 10-21	18,7 13-27	23,5 16-34	29,6 21-43	37,2 26-54	47,0 33-68	59,0 41-85	74,3 52-107	93,5 65-135

Примечание: * – определение ED_{50} и LD_{50} проводится по второму нулю; Первый ноль не учитывается, он необходим для отличия от результата 1012; ** – статистическая достоверность средних ED_{50} и LD_{50} по большей из ошибок p=0,07. Статистическая достоверность прочих значений ED_{50} и LD_{50}< 0,05

Для оценки ED_{50} была выбрана модель острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) [11]. Пары мышей после инъекции веществ по схеме В.Б. Прозоровского и соавт., а также группу контроля (n=12), получавшую лишь растворитель, через 60 мин. инкубации помещали в герметичные стеклянные прозрачные ёмкости объёмом 0,25 л. и продолжали наблюдение за их состоянием вплоть до момента гибели. Наличие защитного эффекта вещества считали доказанным в случае увеличения продолжительности жизни на 50% и более в сравнении с результатом, полученным в группе контроля. Оценку уровня безопасности πQ2127 и амтизола проводили путём расчёта терапевтического индекса (LD_{50}/ED_{50}), в соответствии с которым устанавливали широту терапевтического действия для изучаемого вещества (П. Эрлих, 1913). Полученный результат помогал аргументировать положительное решение о допустимости применения вещества в качестве лечебного средства даже при сравнительно высоких показателях острой токсичности химического соединения [13].

Результаты исследования и их обсуждение

Установление LD_{50} для вещества πQ2127 потребовало его введения четырём парам животных в дозах 100,0; 126,0, 158,0 и 200,0 мг/кг. Спустя 24 ч. в 1-й и 2-й парах мышей не было отмечено смертельных исходов, в 3-й паре наблюдали гибель одного животного, в то время как в 4-й – погибли обе мыши. Таким образом, совокупность результатов составила последовательность 0012. Полученный результат, согласно правилам проведения экспресс-метода, потребовал добавления 5-й пары, на которой была изучена доза 250,0 мг/кг. Через сутки был отмечен летальный эффект у обеих мышей с окончательным результатом (0)0122. Сопоставление дозы и результата по таблице В.Б. Прозоровского требовало признать показатель LD_{50} для вещества πQ2127 равным 163,0 мг/кг со средней ошибкой от 140,0 до 190,0 мг/кг (рис.). Следует отметить, что согласно современным представлениям о токсичности химических веществ, металлокомплексное соединение πQ2127 следует рассматривать как высокотоксичное [13], для которых диапазон LD_{50} составляет от 15 до 150 мг/кг.

Для определения средней эффективной дозы (ED_{50}) металлокомплекс πQ2127 вводили четырём парам животных в дозах 20,0; 25,0; 31,6 и 39,8 мг/кг. Спустя 60 мин. инкубационного периода все мыши оставались живыми и были одновременно помещены в герметичные ёмкости для

формирования у них состояния ОГ+Гк. Тогда же воздействию ОГ+Гк подвергали и мышей контрольной группы.

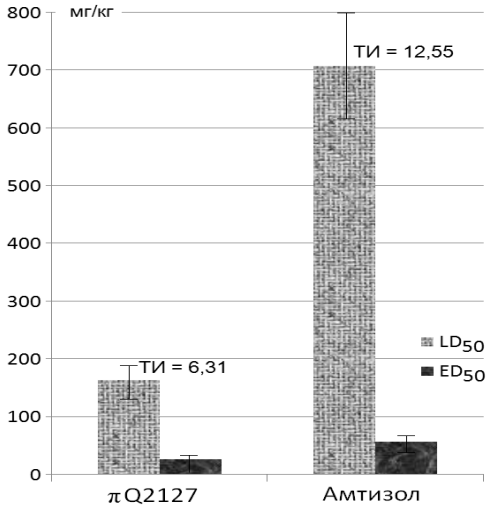

Рис. Показатели средней токсичности (LD_{50}), средней эффективности (ED_{50}) и терапевтический индекс (ТИ) для металлокомплексного соединения πQ2127 и аминотиолового антигипоксанта амтизола

Как было установлено, продолжительность жизни в контроле в среднем составила 28,5 мин., в то время как у животных опытных пар антигипоксическое действие вещества πQ2127 обеспечило увеличение данного показателя на 50% в последовательности 0212. Исходя из табличных данных, средняя эффективная доза для изученного металлокомплексного соединения составила 25,8 мг/кг со средней ошибкой от 21,0 до 32,0 мг/кг. Последующее вычисление терапевтического индекса (LD_{50}/ED_{50}) дало результат 6,31, что вдвое превысило допустимый уровень, а значит позволяло с известной долей осторожности рекомендовать вещество πQ2127 для дальнейших исследований.

Аналогичные действия были предприняты и в отношении амтизола. Несмотря на то, что во многих литературных источниках, посвященных изучению протекторов гипоксических состояний, данное вещество причисляют к эталонным антигипоксантом, результаты глубокого научно-информационного поиска не позволили получить каких-либо сведений об истинном уровне его токсичности. У авторов публикаций на эту тему встречаются лишь общие заявления об отсутствии токсических и побочных эффектов после парентерального введения вещества в тех или иных дозах, что говорит о большой терапевтической широте действия антигипоксанта и, в целом, одобряет его применение в эксперименте на различных моделях гипоксических состояний, а также в клинической практике. С учётом имеющихся сведений, было принято решение самостоятельно определить среднюю токсичную дозу для амтизола по методу В.Б. Прозоровского и соавт., а также вычислить терапевтический индекс.

Первая попытка установить LD_{50} для антигипоксанта не увенчалась успехом, т.к. после его введения 4-м парам мышей в ориентировочных дозах 200,0, 250,0, 316,0 и 398,0 мг/кг случаев гибели животных отмечено не было – 0000. Эксперимент был повторён спустя сутки. Следуя методике, ещё одной группе мышей (n=8) вновь попарно ввели амтизол, но в гораздо больших дозах, а именно – 501,0, 631,0, 794,0 и 1000,0 мг/кг. На этот раз вещество обнаружило токсические свойства – погибли 4 мыши из 8-ми с результатом 0022. Из табличных данных удалось установить, что LD_{50} амтизола составляет 708,0 мг/кг при средней ошибке 620-800 мг/кг, что позволило отнести вещество к малотоксичным.

Для расчёта терапевтического индекса требовалось определить среднюю эффективную дозу амтизола (ED_{50}). Литературные сведения [10, 16] позволили с первой же попытки выйти на результат. У пар мышей, получивших внутрибрюшинно амтизол в дозах 39,8, 50,1, 63,1 и 79,4 мг/кг, 50%-ный защитный амтизола в сравнении с продолжительностью жизни животных контрольной группы проявился в последовательности 0112. Подставив данные в таблицу В.Б. Прозоровского было установлено, что средняя эффективная доза (ED_{50}) для амтизола на модели ОГ+Гк составила 56,4 мг/кг со средней ошибкой 47-67 мг/кг, а терапевтический индекс (LD_{50}/ED_{50}) – 12,55, т.е. вдвое превысил показатель для металлокомплексного соединения πQ2127.

С конца 70-х годов прошлого века средства фармакологической коррекции гипоксических и ишемических состояний значительно упрочили своё место в комплексе терапевтических

мероприятий, направленных на коррекцию различных патологических состояний, включающих последствия влияния на организм недостатка кислорода. Обнаружение у некоторых производных тиобарбитуровой кислоты (гутимин) и бензимидазола (этомерзол) антигипоксических свойств позволило многократно повысить у лабораторных животных (мышь, крыса, кошка) резистентность к экзогенной гипоксии. Приоритет разработки антигипоксических средств принадлежит научным школам проф. Виноградова В.М. и проф. Смирнова А.В. (Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова). Механизм действия антигипоксантов, как выяснилось, базировался на их способности оптимизировать энергетический метаболизм в тканях и органах, отличающихся интенсивным потреблением кислорода [3, 4].

Новый этап научных изысканий завершился синтезом веществ, обладающих широким спектром антигипоксической активности при сравнительно низком уровне токсичности. Амтизол – производное тиобарбитуровой кислоты, стал своего рода эталоном среди прочих аминотиоловых соединений, и в настоящее время нередко характеризуется как «универсальный» антигипоксант, благодаря высокой эффективности, обнаруживаемой на различных моделях острой и хронической гипоксии органов и тканей, а также при развитии ишемических состояний [10, 18]. Среди производных бензимидазола громко заявил о себе бемитил, ныне известный под коммерческим названием «Метапрот». Препарат широко применяется не только с лечебной целью, но и как профилактическое средство – в качестве стимулятора адаптивных процессов у человека. Его также назначают при поражениях ЦНС, вызванных нарушениями кровообращения или же инфекционными поражениями головного мозга (менингит, энцефалит) [7, 9, 17].

В ходе изучения соотношений между защитными свойствами аминотиоловых антигипоксантов и их молекулярной структурой, была выяснена роль атома серы в составе молекулы. Замена серы на кислород, селен или другие элементы при любых прочих условиях негативно отражалось на эффективности вещества [10]. Тем не менее, поиск антигипоксических средств не ограничился лишь аминотиоловыми производными. Внимание исследователей привлекло новое многообещающее направление, а именно изучение редокс-активных металлокомплексных соединений, в структуре которых некий переходный металл использовался как комплексообразователь для одного или нескольких лигандов. В качестве лигандов выступили биологически активные вещества естественного происхождения. Первые упоминания о возможности применения в медицине физиологически совместимых антиоксидантов (такое название для металлокомплексных соединений предложил их автор – Парфёнов Э.А.) относятся к нулевым годам текущего столетия. Довольно скоро у многих веществ была обнаружена способность значительно и быстро снижать температуру тела животных, что подвигло исследователей к проведению испытаний в отношении наиболее интересных образцов на предмет обнаружения у них антигипоксических свойств [6, 19, 20].

Результаты исследований оказались впечатляющими. Многие металлокомплексные соединения демонстрировали многократное повышение устойчивости экспериментальных животных к гипоксии. Особенно выпукло проявлялся защитный эффект на модели острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк), что выгодно отличало металлокомплексные соединения от аминотиоловых производных, в большей степени «работающих» на острой гипобарической гипоксии (подъём на высоту). Неприятным сюрпризом для учёных стал факт обнаружения у многих новинок токсических эффектов, что зачастую сводило на нет перспективы их внедрения в медицинскую практику [1, 12]. И всё же, в ряде экспериментов баланс между эффективностью вновь синтезированных веществ и показателями их острой токсичности оказался вполне приемлемым. В частности, установление терапевтического индекса для веществ πQ4, πQ1104, πQ1983 позволил их отнести к категории относительно безвредных. При этом, наименьшую опасность представляли содержащие селен антигипоксанты-металлокомплексы – πQ1983, πQ2721 [1, 12].

Результаты представленного исследования в очередной раз подтвердили высокую эффективность антигипоксанта амтизола и вещества πQ2721 при формировании у животных острой экзогенной гипоксии. Оба вещества, несмотря на принципиальные отличия в химическом строении, продемонстрировали сходные по внешним проявлениям эффекты с некоторым преимуществом в пользу металлокомплексного соединения (скорость развития эффекта и его выраженность). Важно отметить, что при внутрибрюшинном способе введения вещество πQ2721 оказалось наименее токсичным среди ранее изученных металлокомплексных антигипоксантов [5, 12, 16].

Заключение

Таким образом, несмотря на высокую острую токсичность, вещество πQ2127 может быть рекомендовано для дальнейшего изучения с перспективой использования в качестве протектора острых гипоксических состояний экзогенного происхождения. К преимуществам вещества

следует отнести быстрое развитие защитного эффекта в сочетании со способностью гарантировать более высокий уровень резистентности организма к острой гипоксии в сравнении с антигипоксантом амтизолом.

Литература (references)

1. Беленький А.Э., Евсеев А.В., Евсеева М.А. и др. Влияние новых металлокомплексных веществ на устойчивость мышей к острой гипобарической гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №1. – С. 26-32. [Belen'kij A.Je., Evseev A.V., Evseeva M.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – V.20, N1. – P. 26-32. (in Russian)]
2. Бобков Ю.Г. Виноградов В.М., Лозинский М.О. Актопротекторы – новая группа лекарственных препаратов с полифункциональным механизмом действия // Физиологические активные веществ. – Киев: Наукова думка, 1993. – Вып.25. – С. 3-4. [Bobkov Ju. G. Vinogradov V. M., Lozinskij M. O. *Fiziologicheskie aktivnye veshhestv.* Physiological active substances. – Kiev: Naukova dumka, 1993. – Iss.25. – P. 3-4. (in Russian)]
3. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – Т.1, №1. – С. 27-37. [Vinogradov V.M., Krivoruchko B.I. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija.* Psychopharmacology and biological narcology. – 2001. – V.1, N1. – P. 27-37. (in Russian)]
4. Виноградов В.М., Смирнов А.В. Антигипоксанты – важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. – СПб, 1994. – Вып.1. – С. 23. [Vinogradov V.M., Smirnov A.V. *Antigipoksanty i aktoprotektory: itogi i perspektivy.* Antihypoxants and actoprotectors: results and prospects. – St. Petersburg, 1994. – Iss.1. - P. 23. (in Russian)]
5. Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Парфёнов Э.А. и др. Тестирование на модели острой гипоксии с гиперкапнией новых металлокомплексных селенсодержащих соединений // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №4. – С. 46-52. [Evseev A.V., Surmenjov D.V., Parfjonov Je.A. i dr. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V15, N4. – P. 46-52. (in Russian)]
6. Лебедева С.А., Бабаниязова З.Х. Исследование антигипоксической активности и острой токсичности нового металлокомплекса кобальта // Микроэлементы в медицине. – 2012. – Т.13(2). – С. 14-18. [Lebedeva S.A., Babanijazova Z.H. *Mikrojelementy v medicine.* Trace elements in medicine. – 2012. - V.13(2). – P. 14-18. (in Russian)]
7. Лесиовская Е.Е. Метапрот в эксперименте // Medi.ru. Подробно о лекарствах. – 2011. – https://medi.ru/info/11218/ [Lesiovskaja E.E. *Medi.ru. Podrobno o lekarstvah*. Medi.ru More about medicines. – 2011. – https://medi.ru/info/11218/ (in Russian)]
8. Литвицкий П.Ф. Гипоксия // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т.15, №1. – С. 45-58. [Litvickij P.F. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* Issues of modern pediatrics. – 2016. – V.15, N1. – P. 45-58. (in Russian)]
9. Лызиков А.Н., Питкевич Э.С., Мельник С.Н. Перспективы клинического применения антигипоксанта «Метапрот» // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – №1(27). – С. 7-14. [Lyzikov A.N., Pitkevich Je.S., Mel'nik S.N. *Problemy zdorov'ja i jekologii.* Problems of health and ecology. – 2011. – N1(27). – P. 7-14. (in Russian)]
10. Марышева В.В. Антигипоксанты аминотиолового ряда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т.5, №1. – С. 17-27. [Marysheva V.V. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2007. – V.5, N1. – P. 17-27. (in Russian)]
11. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с. [*Metodicheskie rekomendacii po jeksperimental'nomu izucheniju preparatov, predlagaemyh dlja klinicheskogo izuchenija v kachestve antigipoksicheskih sredstv / Pod red. L.D. Luk'janovoj.* Methodological recommendations for the experimental study of drugs proposed for clinical study as antihypoxic a. – Moscow, 1990. – 19 p. (in Russian)]
12. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций // Вестник СГМА. – 2020. – Т.19, №1. – С. 41-55. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivancova E.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. –V.19, N1. – P. 41-55. (in Russian)]
13. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 639 с. [*Ocenka toksichnosti i opasnosti himicheskih veshhestv i ih smesej dlja zdorov'ja cheloveka: Rukovodstvo.* Assessment of the toxicity

and danger of chemicals and their mixtures for human health: Manual. – Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2014. – 639 p. (in Russian)]

14. Парфёнов Э.А. Физиологически совместимые антиоксиданты. Молекулярно-механистический аспект биологической активности и повышение защитной эффективности природных антиоксидантов в результате химической модификации: Дис. … докт. хим. наук (науч. докл.). – М., 2000. – 48 с. [Parfjonov Je.A. *Fiziologicheski sovmestimye antioksidanty. Molekuljarno-mehanisticheskij aspekt biologicheskoj aktivnosti i povyshenie zashhitnoj jeffektivnosti prirodnyh antioksidantov v rezul'tate himicheskoj modifikacii (doctoral dis.).* Physiologically compatible antioxidants. The molecular-mechanistic aspect of biological activity and the increase in the protective effectiveness of natural antioxidants as a result of chemical modification (Doctoral Thesis). – Moscow, 2000. – 48 p. (in Russian)]
15. Прозоровский В.Б., Прозоровский М.П., Демченко В.М. Экспресс метод определения средней дозы и её ошибки // Фармакология токсикология. – 1978. – № 4. – С. 497-502. [Prozorovskij V.B., Prozorovskij M.P., Demchenko V.M. *Farmakologija toksikologija.* Pharmacology toxicology. – 1978. – N4. – P. 497-502. (in Russian)]
16. Сосин Д.В., Парфёнов Э.А., Евсеев А.В. и др. Защитное действие селенсодержащего металлокомплексного соединения πQ1983 при формировании у кошек острой экзогенной гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. Медико-биологический выпуск. – 2010. – Т.9, №3. – С. 45-50. [Sosin D.V., Parfjonov Je.A., Evseev A.V. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Mediko-biologicheskij vypusk.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. Medico-biological issue. – 2010. – V.9, N3. – P. 45-50. (in Russian)]
17. Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г. и др. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, №4. – С. 3-41. [Studencov E.P., Ramsh S.M., Kazurova N.G. i dr. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2013. – V.11, N4. – P. 3-41. (in Russian)]
18. 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 / Pod red. A.B. Belevitina.* Metabolic correctors of hypoxia. Edited by A.B. Belevitin. – St. Petersburg: Inform-Novigator, 2010. – 912 p. (in Russian)]
19. Шахмарданова С.А., Зеленская А.В., Галенко-Ярошевский П.А. Металлокомплексы на основе n-алкенилимидазола как редокс-регуляторы гипоксических состояний // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – №3. – С. 63-67. [Shahmardanova S.A., Zelenskaja A.V., Galenko-Jaroshevskij P.A. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii.* Journal of Fundamental Medicine and Biology. – 2016. – N3. – P. 63-67. (in Russian)]
20. Parfenov E.A., Zaikov G.E. Biotic Type Antioxidants: The Perspective Search Area of Novel Chemical Drugs // PSV. – Utrecht-Boston-Tokyo, 2000. – P. 559.

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

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

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

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.276(470.332) 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.3

АНАЛИЗ ПРАКТИКИ САМОЛЕЧЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ СРЕДИ СТУДЕНТОВ СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

©Хайкина Е.В., Якушина А.О., Саакян А.А., Кабанков В.В. Хайкин А.М.

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

Резюме

Цель. Изучить особенности самостоятельного применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) среди студентов Смоленского государственного медицинского университета (СГМУ).

Методика Выполнено одномоментное, проспективное исследование, заключавшееся в проведении добровольного и анонимного анкетирования студентов разных направлений подготовки и лет обучения в Смоленском государственном медицинском университете по вопросам самолечения препаратами группы НПВС, осведомленности о фармакологических эффектах используемых препаратов, соблюдения режима приема, частоты встречаемости нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и факторов, влияющих на выбор лекарственных препаратов этой группы.

Результаты. Было опрошено 210 респондентов: студенты педиатрического, лечебного и фармацевтического факультета. Наиболее популярными НПВС, применяемыми для самолечения, оказались ибупрофен, парацетамол, метамизол, кеторолак (82,8%, 82,3%, 54,2 и 42,3% упоминаний соответственно). Метамизол и кеторолак заняли лидирующие позиции как анальгетики (59,8% упоминаний). Около 57% респондентов начинают самостоятельный прием НПВС при субфебрильной температуре тела. Большинство участников опроса отдают предпочтение лекарственным формам НПВС для системного применения (87%). При выборе НПВС для самолечения значительную роль играет собственный опыт применения, стоимость, и реклама в СМИ, к совету фармацевта прислушивается лишь 12% респондентов. Инструкцию по применению препарата перед началом приема препарата изучают только 30% анкетируемых.

Заключение. Выявлен недостаточной уровень осведомленности студентов в вопросах самостоятельного применения НПВС, заключающийся в выборе потенциально опасных препаратов и несоблюдении режима приема.

Ключевые слова: самолечение, НПВС, анкетирование, студенты медицинского университета, безопасность терапии

ANALYSIS OF THE PRACTICE OF SELF-MEDICATION WITH NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AMONG STUDENTS OF SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

Khaikina E.V., Yakushina A.O., Saakyan. A.O., Kabankov V.V. , Khaikin A.M.

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

Abstract

Objective. To study self-medication practice of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among students of Smolensk State Medical University.

Methods. A one-stage, prospective study was performed, which consisted in conducting a voluntary and anonymous survey of the students of Smolensk State medical university on self-medication with drugs of the NSAID group, adherence to the regimen, the frequency of occurrence of adverse drug reactions (ADR), factors influencing the choice of drugs in this group.

Results. 210 respondents were interviewed, including: students of the Faculty of Pediatrics, Faculty of Medicine and Faculty of Pharmacy. The most popular NSAIDs used for self-treatment were ibuprofen, paracetamol, metamizole, ketorolac (which accounted for 82.8%, 82.3%, 54,2 and 42,3% of references). Metamizol and Ketorolac took a leading position as analgesics (59.8% of cases). About 57% of the respondents start independent NSAIDs at subfebrile body temperature. Most of the survey participants prefer medicinal forms of NSAIDs for systemic use (87%). Personal experience of use

drug, cost, and advertising in the media play a significant role in the chose NSAIDs. Only 12% of the respondents listen to the pharmacist's advice and 30% of the respondents study the instructions for use of the drug before taking it.

Conclusion. An insufficient level of awareness of the medical students in matters of self-medication of NSAIDs was revealed, which consists in the choice of potentially dangerous drugs, non-compliance with the regimen, long-term uncontrolled use of drugs.

Keywords: self-medication, NSAIDs, population questioning, medical students, safety of therapy

Введение

Одной из самых популярных групп лекарственных средств, используемых в современной клинической практике, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Самостоятельное лечение НПВС среди населения значительно влияет на эффективность и безопасность их практического применения [1, 2, 5]. Более 70% взрослого населения используют безрецептурные НПВС в качестве анальгетиков и только 9% пациентов применяют их по назначению врача [3, 8, 13]. Несмотря на широкое распространение самолечения НПВС во всем мире даже кратковременный прием этих препаратов может приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В Великобритании доля НПВС составляет 5% от всех назначаемых лекарственных препаратов, однако 25% всех НЛР зарегистрировано при приеме именно этой группы лекарственных средств (ЛС) [3]. В США использование НПВС ежегодно приводит к 70 тыс. госпитализаций и 7 тыс. смертельных случаев [11]. Однако около 30% пациентов, принимающих НПВС, считают их прием абсолютно безопасным для здоровья, а более 40% используют их с нарушением режима дозирования [12]. Ответственное самолечение, в том числе и НПВС, требует достаточного уровня образованности и осведомленности пациента в вопросах выбора и самостоятельного использования безрецептурных ЛС. Необдуманное и бесконтрольное самоназначение НПВС может быть причиной как неэффективности лечения, так и дополнительным фактором риска развития НЛР [1, 3].

Студенты высших учебных заведений медицинского профиля получают профессиональные знания по вопросам общей патологии, фармакологии и терапии внутренних болезней. Это дает основания считать, что за время обучения формируется навык ответственного самостоятельного применения ЛС, и прежде всего широко используемых НПВС.

Цель исследования: изучить особенности самостоятельного применения НПВС среди студентов Смоленского государственного медицинского университета (СГМУ).

Методика

Выполнено одномоментное, проспективное исследование, заключавшееся в проведении добровольного и анонимного анкетирования студентов медицинского университета по вопросам самостоятельного выбора препаратов группы НПВС. Каждый из респондентов самостоятельно заполнил специально разработанную анкету после предварительного детального разъяснения правил заполнения. В анкете содержались вопросы, касающиеся данных респондента (год обучения и направление подготовки), основных аспектов самостоятельного применения препаратов группы НПВС, представлений о возможных НЛР препаратов данной группы, режима приема препаратов, степени влияния рекомендаций различных уровней и выполнения инструкции по применению. Информация, содержащаяся в анкетах, вносилась в специально разработанную базу данных. В связи с тем, что на ряд вопросов о выборе и практике использования НПВС для самолечения респонденты давали более двух ответов, расчет частоты упоминания выполнялся с учетом числа всех выбранных респондентами ответов на каждый вопрос. Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Excel для Windows системы SAS (программный пакет SAS института, США, версия 8.2). Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

В опросе приняли участие 210 студентов СГМУ, обучающиеся на лечебном, педиатрическом и фармацевтическом факультете. Анкетирование проводилось в ноябре 2021 г. Распределение респондентов в зависимости от года обучения и факультета представлено в табл. 1.

Доля студентов второго года обучения, не имеющих на момент проведения анкетирования профессиональных знаний по вопросам общей фармакологии и терапии внутренних болезней, составила 45% (95 человек). Среди студентов старших курсов, принимавших участие в опросе, большинство (82 человека) обучается на врачебном направлении профессиональной подготовки: «Педиатрия» – 61 студент и «Лечебное дело» – 21 респондент. Студенты четвертого года обучения по специальности «Фармация» составили 16% от общего числа опрошенных.

Таблица.1 Распределение респондентов по факультетам и году обучения

Год обучения / Факультет	2 курс	4 курс	5 курс	6 курс
Педиатрический факультет	9 (4%)	-	31 (15%)	30 (14%)
Лечебное дело	69 (33%)	-	-	21 (10%)
Фармацевтический факультет	17 (8%)	33 (16%)	-	-

Основными причинами для самостоятельного применения НПВС, указанные анкетируемыми, явились повышение температуры – 98%, головная боль и болевой синдром другой локализации – 92%, лечение ОРВИ – 69%, заболевания опорно-двигательного аппарата – 26%. В 19 % случаев респонденты указали острый цистит как показание к применению НПВС. Необходимо отметить, что в целом, участники опроса ориентированы в показаниях к назначению НПВС, однако настораживает факт возможности применения НПВС при цистите частью респондентов, тогда как в этом случае возможно искажение и «смазывание» симптомов основного заболевания за счет анальгезирующего эффекта препаратов этой группы.

Наиболее популярными среди используемых для самолечения НПВС оказались ибупрофен 174/210 упоминаний (82,8%), парацетамол 173/210 (82,3%), парацетамол и комбинированные парацетамолсодержащие препараты 135/210 (64,2%), метамизол и метамизолсодержащие препараты 114/210 (54,2%), кеторолак 89/210 (42,3%), диклофенак 64/210 (30,4%), кетопрофен 49/210 (23,3%), нимесулид 46/210 (21,9%), частота упоминаний остальных препаратов составила менее 10% (рис. 1).

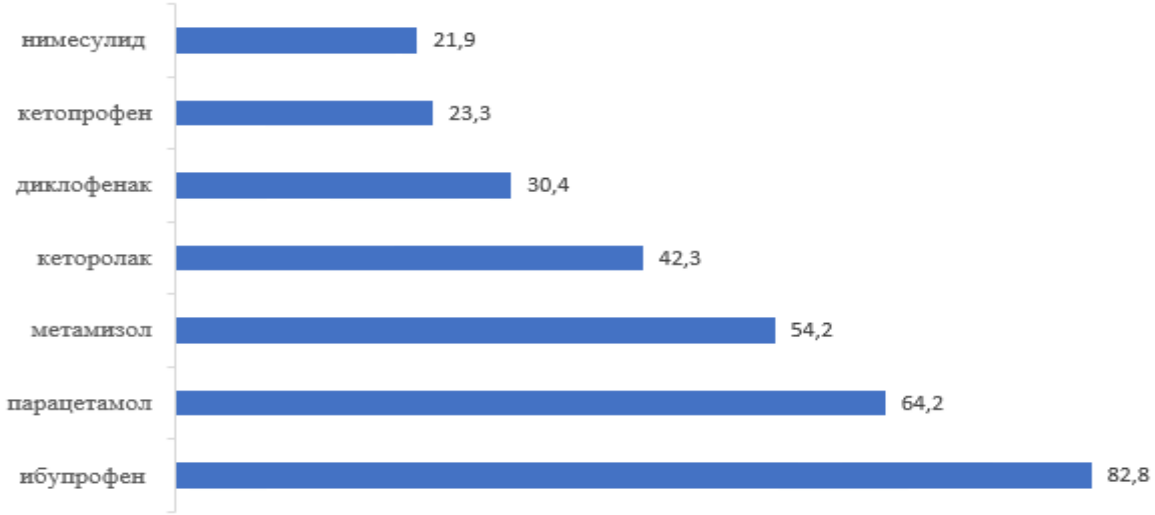

Рис. 1. НПВС, применяемые студентами для самолечения (%)

В качестве НПВС, самостоятельно применяемых студентами для лечения болевого синдрома различной локализации, наиболее часто указывались ибупрофен 72/210 (34,3%), парацетамол 68/210 (32,4%), метамизол 67/210 (31,9%), кеторолак 58/210 (27,6%), ацетилсалициловая кислота (АСК) 36/210 (17,14%), нимесулид 25/210 (11,9%). Обращает на себя внимание высокая распространённость использования среди студентов в качестве обезболивающих лекарственных средств метамизола и кеторолака. Доказано, что метамизол способен вызывать развитие тяжелых гематотоксических реакций (агранулоцитоз и апластическая анемия), которые могут привести к летальному исходу [6-9]. В ряде стран Евросоюза, а также в США, Японии, Великобритании, Австралии его применение запрещено еще в середине 70-х годов [8-10]. В России метамизол

включен в Список лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению приложением к Приказу МИНЗДРАВА СССР № 155 от 28.02.72, и по-прежнему остается одним из самых популярных НПВС в нашей стране в амбулаторной практике [6, 7]. Выраженный анальгезирующий эффект кеторолака сравним с таковым у наркотическим анальгетиков, однако при его применении значительно возрастает риск развития коагулопатий и повышенной кровоточивости [7]. Согласно инструкции по применению, кеторолак относится к препаратам для отпуска по рецепту и имеет строгие ограничения по срокам назначения (не более 5 дней при пероральном приеме) [7, 9].

Студенты младших курсов для купирования боли наиболее часто используют метамизол (40,3% упоминаний) и нимесулид (27,9%), в то время как среди студентов, обучающихся на старших курсах, чаще упоминались ибупрофен (37,9%) и парацетамол (25,7%), однако в обеих группах кеторолак занимает одно из ведущих положений в самостоятельном лечении болевого синдрома: 26,4% и 30,8% соответственно (рис. 2).

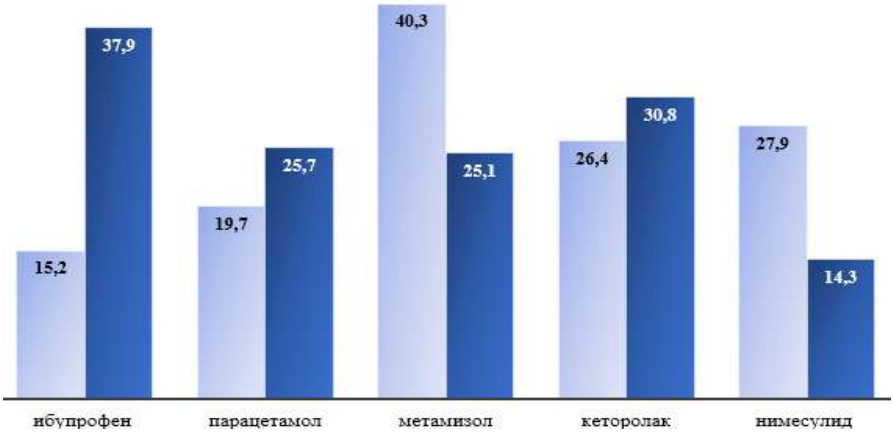

Рис. 2. НПВС, используемые студентами младших и старших курсов для купирования боли (%)

Более половины опрошенных студентов – 120 человек (57%) считают, что необходимо начинать прием НПВС в качестве жаропонижающего средства при температуре тела 37,5 – 38° С, в то время лекарственная терапия необходима только при фебрильных цифрах (>38,5°С) температуры тела [6, 7]. Не было выявлено значимых различий в ответе на этот вопрос в зависимости от года обучения или направления подготовки.

В качестве жаропонижающих средств большинство респондентов используют парацетамол 134/210 (63,8% упоминаний), ибупрофен 115/210 (55%) и АСК 26/210 (12,38%). Согласно результатам проведенного опроса, студенты считают, что наиболее безопасными жаропонижающими препаратами в педиатрической практике являются: ибупрофен (64,8%), парацетамол (37,6%), диклофенак 28/210 (13,3%), АСК (11%).

При анализе ответов респондентов старших курсов на вопрос о выборе НПВС в качестве жаропонижающего препарата у детей выявлено, что студенты педиатрического факультета в 98,3% случаев считают таковым ибупрофен и парацетамол. Студенты шестого курса лечебного факультета в 25,4% случаев и студенты четвертого курса фармацевтического факультета в 18% случаев готовы рекомендовать в такой ситуации применение АСК, диклофенака и кеторолака. Наиболее безопасными и эффективными жаропонижающими средствами у детей в настоящее время признаны парацетамол, ибупрофен [6, 8]. Применение АСК в качестве антипиретика при ОРВИ в педиатрии потенциально опасно развитием синдрома Рея с высокой летальностью, в связи с чем препарат противопоказан у детей младше 15 лет [7, 12].

В качестве НЛР, характерных для НПВС, респонденты отметили гастротоксичность – 53,4%, аллергические реакции –17,8%, гематотоксичность – 16,4%, нарушение функции печени – 13,8%, в то же время по мнению 18 студентов НПВС не имеют НЛР. Уверенность в отсутствии каких-либо неблагоприятных последствий на фоне приема этих препаратов продемонстрировали в основном студенты второго года обучения, которые на момент проведения опроса не имеют профессиональных знаний по фармакологии.

В большинстве случаев (68%) длительность лечения НПВС при самостоятельном их назначении составила менее 5 дней, однако 23 % опрошенных при необходимости могут продолжить терапию препаратами этой группы до 10 дней, а 9% респондентов указали возможную длительность самолечения НПВС более 10 дней. Принцип «ответственного самолечения» предполагает

самостоятельный прием ЛС непродолжительный период времени для облегчения симптомов нетяжелого течения заболевания в соответствии с инструкцией по применению [1, 2, 5]. Учитывая, что одним из наиболее популярных среди студентов НПВС является кеторолак, имеющий ограничения по длительности перорального применения не более 5 дней, такое отношение к продолжительности самостоятельного применения НПВС настораживает. Причем среди студентов старших курсов (46/115 респондентов) отмечается тенденция к самолечению НПВС более 5 дней.

Наиболее часто самостоятельно назначаемой лекарственной формой НПВС среди анкетируемых являются таблетки и капсулы (68% упоминаний), инъекционные формы используют в 19% случаев, а гели и мази, содержащие НПВС, в 13%. Предпочтение респондентами лекарственных форм для системного применения может способствовать повышению частоты НЛР, а широкое самостоятельное использование растворов ЛС для парентерального введения в амбулаторной практике опасно развитием постинъекционных осложнений.

Среди факторов, в наибольшей степени влияющих на выбор препарата для самолечения, на собственный опыт применения опираются 71% респондентов, советы родственников и знакомых учитывают 27 %, и лишь 12% участников опроса выбирают препарат по совету фармацевта в аптеке. Стоимость препарата влияет на выбор у 30% анкетируемых, а 36% респондентов получает информацию о возможном самостоятельном применении НПВС через Интернет (рис.3). В то же время, инструкцию по применению лекарственного средства перед началом приема НПВС изучают только одна треть (30%) респондентов. Уверенность в правильном самостоятельном выборе НПВС без внимательного и вдумчивого ознакомления с инструкцией по применению препарата, а также ориентированность на советы знакомых и информацию сети Интернет может не только снизить эффективность самолечения НПВС, но и отрицательно повлиять на безопасность лечения.

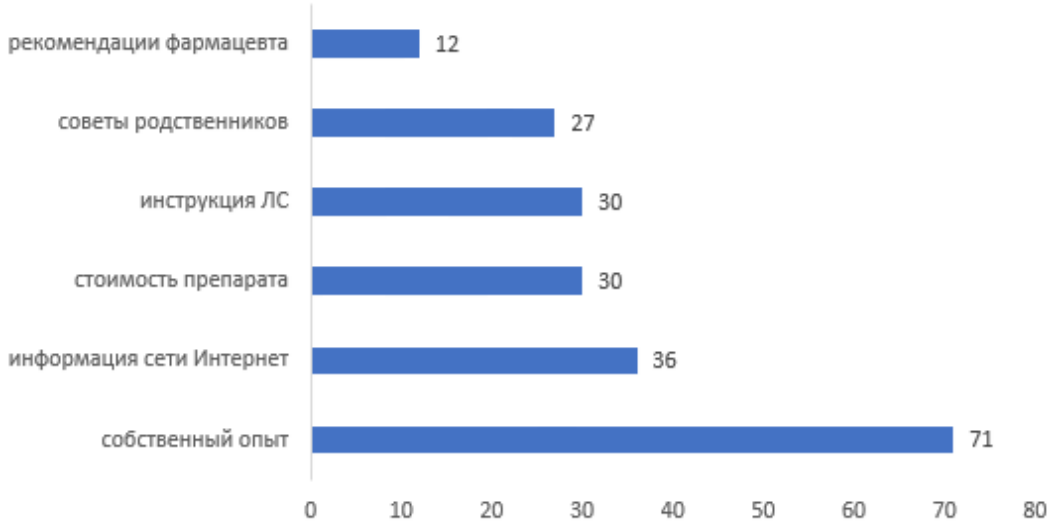

Рис. 3 Источники информации, влияющие на выбор НПВС (%)

Заключение

Высокая эффективность симптоматической терапии НПВС и возможность безрецептурного отпуска практически всех препаратов этой группы в нашей стране способствует их широкому применению для самолечения, которое может быть связано как с неправильным применением, так и необдуманным выбором ЛС.

Проведенное нами исследование продемонстрировало недостаточный уровень осведомленности студентов СГМУ в вопросах самостоятельного применения НПВС. Ошибки в выборе ЛС, несоблюдение режима их приема опасны развитием серьезных осложнений такой терапии. Уверенность в правильном самостоятельном выборе ЛС на начальном этапе формирования профессиональных знаний без внимательного анализа доступной информации может негативно повлиять на безопасность и эффективность фармакотерапии. Формирование навыков ответственного самолечения у студентов является одной их важнейших задач современной системы медицинского образования.

Литература (references)

1. Андреева И.В. Самолечение - terra incognita лекарственной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – №16(1). – С. 39-43. [Andreeva I.V. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. Clinical pharmacology and therapy. – 2007. – №16(1). – P. 39-43. (in Russian)]
2. Вельц Н.Ю., Букатина Т.М., Журавлева Е.О. и др. К вопросу о безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2018. – Т.6, №3. – С. 123-129. [Vel'c N.Ju., Bukatina T.M., Zhuravleva E.O., i dr. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* Safety and Risk of Pharmacotherapy. – 2018. – V.6, №3. – P.123-129. (in Russian)]
3. Государственный реестр лекарственных средств: grls.rosminzdrav.ru.
4. Данилов А.И., Фоминых С.Г. Нестероидные противовоспалительные средства в современной клинической практике. Практика применения нимесулида // Трудный пациент. – 2020. – Т.18, №5. – С. 40-43. [Danilov A.I., Fomin S.G. *Trudnyj pacient*. Difficult patient. – 2007. – №16(1). – P. 39-43. (in Russian)]
5. Жаркова Л.П., Андреева И.В., Пасечник Е.С., Козлов С.Н. Практика самолечения в городах России: результаты многоцентрового описательного исследования “ФарСаР” // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – №25(2). – С. 13-19. [Zharkova L.P., Andreeva I.V., Pasechnik E.S., Kozlov S.N. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. Clinical pharmacology and therapy – 2016. – №25(2). – P. 13-19. (in Russian)]
6. Каратеев А.Е. Ошибки и проблемы при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов // Русский медицинский журнал. – 2008. – №10 – С. 650. [Karateev AE. *Russkij medicinskij zhurnal.* Russian medical journal. – 2008. – №10 – P. 650. (in Russian)]
7. Козлов С.Н., Жаркова Л.П. Нестероидные противоспалительные средства – Смоленск: ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский униерситет», 2020 – 96 с. [Kozlov S.N., Zharkova L.P. *Nesteroidnye protivospalitel'nye sredstva* Nonsteroidal anti-inflamatory drugs – Smolensk: FGBOU VO «Smolensk state medical university», 2020 – 96 p. (in Russian)]
8. Хайкина Е.В., Жаркова Л.П., Хайкин А.М., Ким Ю.А. Анализ практики самолечения нестероидными противовоспалительными средствами среди жителей города Смоленска // Смоленский государственный медицинский университет. – 2020. – Т.19, №4. – С. 50-55. [Haikina E.V., Zharkova L.P., Haikin A.M., Kim Yu.A. *Smolenskij gosudarstvennyj medicinskij universitet*. Smolensk State Medical University. – 2020. – V.19, N4. – P. 50-55. (in Russian)]
9. Abenavoli L., Libri E., Bosco D., Gallo D., Luzza F. Drug-induced liver injury // Recenti progressi in medicina. – 2012 Feb. – 103(2). – P. 79-84
10. Blenkinsopp A., Bradley C. Over the counter drugs. Patients, society and the increase in self-medication. // British Medical Journal. – 1996. – N312. – P. 629-632.
11. Paulose-Ram R.P., Hirsch R., Dillon C. et al. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population: results from the third National and Nutrition Examination Survey (NHANES III). // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. – 2003. – N12. – P. 315-326.
12. Wilcox C., Cryer B., Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs. // Journal of Rheumatology. – 2005. – 32(11). – P. 2218-2224.

Информация об авторах

Хайкина Елена Витальевна – кандидат технических наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elenakhaykina@gmail.com

Якушина Анна Олеговна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: annyakushina3@gmail.com

Саакян Анна Артаковна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nnasaakysaakyan15@yandex.ru

Кабанков Владислав Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kabankov.vlad@list.ru

Хайкин Александр Михайлович – врач-терапевт научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elenakhaykina@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 616-006 + 615.03 3.3.6 Фармакология, клиническая

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.4

ОСОБЕННОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Данилов А.И.[1], Сливкин М.Д.[2], Евсеев А.В.[1], Фоминых С.Г.[3], Шукиль Л.В.[3]

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

[2]*Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Россия, 214000, Смоленск, ул. Маршала Жукова, 19/2*

[3]*Омский государственный медицинский университет, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12*

Резюме

Цель. Изучить возможности применения молекулярно-нацеленных таргетных препаратов в онкологической практике.

Методика. Работа выполнена в рамках изучения клинической картины и лечения онкологических заболеваний в Российской Федерации. В ходе подготовки использовались данные, опубликованные в современной научной литературе.

Результаты. Мишенями молекулярно-нацеленных таргетных препаратов являются факторы роста и их рецепторы, в первую очередь рецепторы эпидермального фактора роста и фактора роста эндотелия сосудов, белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул, нерецепторные тирозинкиназы, белки семейства Ras, циклинзависимые киназы, молекулы, контролирующие апоптоз (Bcl2, p53 и др.) и ангиогенез.

Заключение. За последние пару десятилетий МНТП уверенно вошли в арсенал современной противоопухолевой химиотерапии и стали неотъемлемым компонентом комбинированной терапии гемобластозов и ряда солидных опухолей, в первую очередь рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 и GIST, для которых использование этих препаратов жизненно необходимо.

Ключевые слова: таргетная терапия, опухоли, онкологическая практика

FEATURES OF TARGETED THERAPY IN ONCOLOGICAL PRACTICE

Danilov A.I.[1], Slivkin M.D.[2], Evseev A.V.[1], Fomin S.G.[3], Shukil L.V.[3]

[1]*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

[2]*Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary, 19/2, Marshal Zhukov str., 214000, Russia*

[3]*Omsk State Medical University, 12, Lenina St., 644019, Omsk, Russia*

Abstract

Objective. To study the possibilities of using molecular targeted drugs (MSTP) in oncological practice.

Methods. The work was carried out as part of the study of the clinical picture and treatment of oncological diseases in the Russian Federation. During the preparation, data published in the modern scientific literature were used.

Results. The targets of MNTP are growth factors and their receptors, primarily receptors of epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor, proteins carrying out mitogenic signals from receptor molecules, non-receptor tyrosine kinases, Ras family proteins, cyclin-dependent kinases, molecules controlling apoptosis (Bcl2, p53, etc.) and angiogenesis.

Conclusions. Over the past couple of decades, MNTP has confidently entered the arsenal of modern antitumor chemotherapy and has become an integral component of the combined therapy of hemoblastoses and a number of solid tumors, primarily breast cancer with overexpression of HER2 and GIST, for which the use of these drugs is vital.

Keywords: targeted therapy, tumors, oncological practice

Введение

Онкологическая ситуация в мире остается неблагополучной как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Ежегодно в мире регистрируется более 10 миллионов новых случаев онкологических заболеваний. Около 80% из них требуют проведения химиотерапии либо в самостоятельном, либо в адъювантном режиме [1].

В течение нескольких десятилетий продолжается активное изучение вопросов оптимизации химиотерапии злокачественных опухолей, подбора лучших режимов и комбинаций препаратов. Однако прогноз чувствительности к химиотерапии очень сложен и возможен лишь для определенных групп больных (а для конкретных случаев – практически нереален). Наличие же токсичности за счет воздействия на общие с опухолью мишени в организме пациента (клетки костного мозга, слизистые и т.д.) ограничивает использование многих цитостатиков [2].

Серьезным ограничением химиотерапии является ее направленность на повреждение генома и/или аппарата деления опухолевых клеток. Опухолевые клетки, как известно, характеризуются нестабильностью генома, вследствие чего достаточно быстро приобретают резистентность к противоопухолевым препаратам, и применение «новых» цитостатиков со старым механизмом действия редко приводит к значительным успехам. Продолжение лечения цитостатиками при прогрессировании опухоли на фоне терапии не рационально вследствие очевидной резистентности к лечению. В связи с этим сегодня значимые успехи терапии регистрируются лишь при опухолях, имеющих порог резистентности ниже, чем нормальные органы и ткани (герминогенные опухоли, лимфома Ходжкина, острый лимфобластный лейкоз) [1, 2].

Фундаментальным достижением последних двух десятилетий является образование нового класса таргетных молекулярно-ориентированных препаратов, создаваемых для воздействия на определенные, заранее установленные внутриклеточные молекулярные мишени, имеющие ключевое значение для жизнедеятельности опухолевых клеток [2].

История создания таргетных препаратов

Таргетная терапия (от англ. target – цель, мишень) представляет собой наиболее перспективный метод лекарственного лечения злокачественных опухолей, а также и самый «молодой», ведь только в 60-х гг. прошлого века были выявлены первые хромосомные нарушения при данных заболеваниях, а первые онкогены обнаружены в 1980-х гг.

Открытие онкогенов позволило по-новому взглянуть на возможности лечения онкологических заболеваний, ведь если существуют гены, способные запускать процессы опухолевого перерождения, можно попытаться каким-то способом инактивировать их и остановить тем самым начинающуюся болезнь. После того, как гены были идентифицированы, в последующем было установлено как они работают [1].

Первый ген, который удалось охарактеризовать подобным образом, был Her2, открытый в 1984 г. одним из самых известных исследователей в области молекулярной онкологии – Робертом Вайнбергом. Ген Her2 кодирует одноименный рецепторный белок, присутствующий на поверхности многих клеток [3].

Идея инактивировать «враждебные» белки в теле человека при помощи антител обсуждалась в медицинских кругах с начала 1970-х гг. Антитела – это белки, вырабатываемые клетками иммунной системы в ответ на появление в организме так называемых антигенов – чужеродных частиц (как правило, белков или других крупных молекул). В терапевтических целях используются моноклональные антитела, то есть антитела, продуцируемые идентичными иммунными клетками, клонированными из одной родительской клетки. Производство моноклональных антител впервые удалось «поставить на поток» благодаря методу создания гибридом, разработанному иммунологами Сезаром Мильштейном и Жоржем Келером. Для создания гибридом (то есть бессмертных гибридных клеток) используют клоны иммунных клеток млекопитающих (чаще всего мышей), способные продуцировать специфичные к определенным антигенам антитела [1].

В то же время, терапевтическое использование полученных с помощью гибридом мышиных антител имеет серьезные ограничения. Такие антитела сами по себе «чужеродные агенты» — их введение может вызывать сильную иммунную реакцию и создавать угрозу здоровью пациентов. Кроме того, инактивация мышиных антител иммунной системой приводит к значительному снижению эффективности их действия. Решение этих проблем наметилось благодаря развитию биотехнологии, когда методы генной инженерии позволили изменять кодирующие антитела гены.

Это дало возможность модифицировать структуру белков и создавать гибриды – «смешанные» антитела, в которых человеческая часть была больше мышиной.

Полученный перспективный препарат в дальнейшем ждали годы доклинических и клинических исследований, в конечном счете продемонстрировавших его эффективность. В 1998 г. «Герцептин» был одобрен для использования в США, и наряду с одобренным годом ранее ритуксимабом стал одним из первых на фармацевтическом рынке таргетных препаратов для лечения онкологических заболеваний [4].

Механизм действия и клиническое применение таргетных препаратов

Большинство таргетных препаратов не обладает способностью убивать или выраженно повреждать опухолевые клетки (цитотоксическое воздействие), а лишь оказывают ингибирующее

влияние на пролиферацию и/или стимулируют дифференцировку опухолевых клеток, за счет выключения механизмов, отвечающих за формирование злокачественного фенотипа (цитостатическое воздействие). В связи с этим основным эффектом при их использовании является не излечение, а длительное сдерживание опухолевого роста или, в лучшем случае, уменьшение опухолевой массы [5].

В онкологии целями для воздействия таргетных препаратов являются: 1) рецепторы к эпидермальным факторам роста (EGFR) и факторам роста сосудов – VEGF (рецепторы ангиогенеза – VEGFR); 2) белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул; 3) молекулы, контролирующие запуск и течение программированной смерти клеток; 4) гены, отвечающих за рост и деление раковых клеток; 5) перспективная новая технология, направленная на «выключение» (сайленсинг, от англ. silence – молчание) генов на основе механизма РНК-интерференции (механизма ингибирования экспрессии гена на стадии трансляции с помощью малых интерферирующих РНК).

По своей химической структуре таргетные препараты подразделяют на антитела и «малые молекулы» (низкомолекулярные ингибиторы). Антитела – продукты природного происхождения с очень высокой специфичностью. Они не проникают внутрь клетки, мишенью являются мембранные рецепторы. Процедура получения антител дорогостоящая и всегда подразумевает иммунизацию какого-либо животного, как правило мышей. В-лимофоциты, полученные от иммунизируемой мыши, иммортализуются посредством слияния с бессмертными клетками – клетками миеломы. «Чистые» мышиные антитела отторгаются иммунной системой человека, поэтому для преодоления реакций межвидовой несовместимости осуществляются генно-инженерные манипуляции. В одном из технологических подходов активный (противоопухолевый) эпитоп мышиных антител вырезается и вставляется в «каркас» человеческого иммуноглобулина [1, 6].

Малые молекулы – продукт химического синтеза с умеренной специфичностью («мультитаргетные препараты»). Они проникают внутрь клетки и имеют широкий спектр мишеней. Способность малых молекул проникать в центральную нервную систему используется для профилактики и лечения метастазов в головной мозг [1].

Ингибиторы рецепторов факторов роста: рецепторы факторов роста представлены большим семейством различных трансмембранных белков, локализованными в поверхностных мембранах клеток. Каждый рецептор имеет 3 части (домена) – экстрацеллюлярный домен, ответственный за соединение с лигандом (фактором роста), трансмембранную липофильную часть и интрацеллюлярный домен, представляющий собой тирозинсодержащие киназы, с активации которых начинается каскад последующих реакций по передаче сигнала на белки-переносчики. В опухолях часто встречается гиперактивация сигнала от этих рецепторов. Этот феномен является результатом нескольких событий: гиперэкспрессии рецептора, аутокринной продукции самой опухолью избыточных количеств лиганда и мутации рецепторов, в результате которой они постоянно находятся в активированном состоянии, независимо от связывания с лигандом [7].

Механизм действия моноклональных антител: связываясь с экстрацеллюлярным доменом EGFR, они препятствуют его связыванию с природным лигандом и тем самым, предотвращают димеризацию рецептора и последующее аутофосфорилирование тирозинкиназ интрацеллюлярного домена рецептора. В результате не происходит активация белков, входящих в сигнальный каскад, клетка не получает пролиферативного сигнала, не делится, и в конечном итоге наступает апоптоз [1].

Таргетные препараты, блокирующие рецепторы ангиогенеза: неоангиогенез является важным патогенетическим фактором роста и прогрессирования опухолей, т.к. опухоль при достижении

определенного размера (1-2 мм в диаметре) уже не может расти без дополнительного поступления необходимых веществ. Для этого должен быть активирован механизм неоангиогенеза, т.е. образование новых сосудов. Этот момент является критическим для прогресса опухоли, т.к. в результате неоангиогенеза она превращается из небольшого неопасного для организма кластера мутантных клеток в опухоль, способную к злокачественному росту, инвазии и метастазированию. С другой стороны, подавление неоангиогенеза является важным механизмом противоопухолевого воздействия [4].

Таргетные препараты – ингибиторы тирозинкиназы: ряд препаратов ингибируют тирозинкиназную активность не только рецепторов некоторых факторов роста, но и химерного белка, продукта химерного гена BCR/ABL. Этот химерный ген образуется в гемопоэтических клетках вследствие транслокации гена ABL с 9-й на 22-ю хромосому. Следствием этого является образование «филадельфийской» (Ph) хромосомы. В результате экспрессии гена BCR/ABL образуется химерный белок p210BCR/ABL, обладающий повышенной тирозинкиназной активностью. Появление этого белка в гемопоэтических клетках-предшественниках приводит к нарушению нормального функционирования клетки и ее злокачественной трансформации. Со временем клетки, содержащие онкобелок p210BCR/ABL, вытесняют нормальные стволовые клетки и развивается клинико-гематологическая. Высокий уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов найден во многих опухолях (рак толстой кишки, рак молочной железы, рак желудка, рак легкого). Причиной этого считают условия гипоксии и оксидативного стресса, характерные для опухоли [6].

Таргетные препараты, блокирующие белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов: mTOR – это внутриклеточный белок – серин-треонинова киназа. Интегратор передачи сигнала по нисходящему пути. Регулятор синтеза белков усиливает трансляцию белков, управляющих ростом и делением клеток, запускает и стимулирует процесс клеточного роста, регулирует выработку нескольких факторов роста сосудов (ангиогенез), регулирует поглощение питательных веществ и клеточный метаболизм, ведет к метаболическим изменениям, характерным для рака. Нарушение регуляции mTOR приводит к развитию различных заболеваний, в том числе и различных типов рака. Путь сигнальной передачи mTOR играет ключевую роль в патогенезе почечно-клеточного рака [7].

Заключение

Во многом благодаря таргетной терапии терапевтический нигилизм в отношении лекарственного лечения целого ряда злокачественных опухолей преодолен. Улучшены контроль симптомов и качество жизни больных. Заболевания остаются неизлечимыми, однако с помощью современных подходов удалось увеличить медиану выживаемости больных.

Вместе с тем, до конца нерешенными проблемами остаются нежелательные реакции и лекарственная устойчивость, однако есть надежда, что целенаправленные усилия исследователей и врачей постепенно помогут преодолеть и их. В частности, благодаря применению различных терапевтических стратегий и использованию комбинированного лечения, уже сегодня получается в какой-то мере справляться с лекарственной устойчивостью. При этом эффективность медикаментозной терапии постоянно растет, что в последнее время обеспечивается еще и внедрением передовых направлений: генной и иммунной терапий, а также созданием лекарств с использованием нанотехнологий.

Учитывая широкий спектр применяемых в иммунотерапии стратегий, можно предположить, что в ближайшие несколько лет, это направление в лечение онкологических пациентов будет одним из ключевых.

Литература (references)

1. Переводчикова И.Н. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых процессов // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т.2, №4. – С. 367-373. [Perevodchikova I.N. *Klinicheskaya onkogematologiya*. Clinical oncohematology. – 2009. – V.2, N4. – P. 367-373. (in Russian)]
2. Хвастунов Р.А., Скрыпникова Г.В., Усачев А.А. Таргетная терапия в онкологии // Лекарственный вестник. – 2014. – №4. – С. 3-10. [Khvastunov R.A., Skrypnikova G.V., Usachev A.A. *Lekarstvennyj vestnik*. Medicinal Bulletin. – 2014. – N4. – P. 3-10. (in Russian)]

3. Geyer C. E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitaline for Her2-positive advanced breast cancer // New England Journal of Medicine. – 2006. – V. 355. – P. 2733-2743.
4. Hudis G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma // New England Journal of Medicine. – 2007. – V.356. – P. 2271-2281.
5. Riely G.J., Pao W., Pham D.K. et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib // Clinical Cancer Research. – 2006. – V.12. – P. 839-844.
6. Shepherd F., Pereira J., Cinleanu T.E. et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer // New England Journal of Medicine. – 2005. – V. 353. – P. 123-132.
7. Van Zandwijk N., Mathy A., Boerringter L. et al. EGFR and K-RAS mutations as criteria for treatment with tyrosine kinase inhibitors: retro- and prospective observations in non-small cell lung cancer // Annals of Oncology. – 2007. – V.18. – P. 99-103.

Информация об авторах

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

Сливкин Максим Дмитриевич – врач-клинический фармаколог ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер». E-mail: maksonlongboy1994@gmail.com

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

Фоминных Стелла Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stella_fominyh@mail.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33 3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.5

DYSTROPHIC CHANGES OF RAT CEREBRAL NEURONS

© Bon E.I., Malykhina A.V.

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

Abstract

Objective. Generalization and systematization of literature data on dystrophic changes in neurons in the rat cerebral cortex.

Methods. The basis of this study was a review of the literature on this topic.

Results. Dystrophic changes constitute an extensive group of neuronal disorders and are manifested at the morphological level by deformation of the perikarions and neuropil, wrinkling or swelling of the cell, and changes in the chromatophilia of the cytoplasm. At the electron microscopic level, disorganization of organelles is observed, reflecting gross violations of the vital processes of the neuron.

Conclusion. Further study of dystrophic changes in neurons at the histological, ultrastructural and molecular levels will serve as a fundamental basis for the search and improvement of new ways of preventing and correcting diseases of the nervous system.

Keywords: neurons, dystrophic changes, cerebral cortex, rats

ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ

Бонь Е.И., Малыхина А.В.

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

Резюме

Цель. Обобщение и систематизация данных литературы о дистрофических изменениях нейронов коры головного мозга крысы.

Методика. Основой данного исследования стал обзор литературы по данной теме.

Результаты. Дистрофические изменения составляют обширную группу нарушений нейронов и проявляются на морфологическом уровне деформацией перикарионов и нейропиля, сморщиванием или набуханием клетки, изменениями хроматофилии цитоплазмы. На электронномикроскопическом уровне при этом наблюдается дезорганизация органелл, отражающая грубые нарушения процессов жизнедеятельности нейрона.

Заключение. Дальнейшее изучение дистрофических изменений нейронов на гистологическом, ультраструктурном и молекулярном уровне послужит фундаментальной основой для поисков и совершенствования новых путей профилактики и коррекции заболеваний нервной системы.

Ключевые слова: нейроны, дистрофические изменения, кора головного мозга, крысы

Introduction

When studying the pathology of the central nervous system, the question arises about the interpretation of the revealed changes in nerve cells. When modeling brain damage, various size disorders, thieves of the perikarion of neurons, as well as changes in the degree of chromatophilia of their cytoplasm are revealed. It is important to establish the dependence of the severity and nature of damage to the nervous system as a whole on the structural changes of the neuron, as its morphofunctional unit [1, 4, 16, 17].

There are several classifications of pathological changes in neurons. So, Nissl, on the basis of the peculiarities of changes in the chromatophilic substance, distinguished: axonal reaction, swelling and wrinkling of neurons. A.I. Strukov and S.K. Lapin in 1956 formulated a classification that includes:1) age, 2) functional and reactive (easily reversible), 3) dystrophic (difficult to reverse and irreversible), 4) compensatory and adaptive changes in neurons.

The classification of N.E. Yarygin (1957) is similar to it. In his classification Yarygin distinguished age-related, functional, dystrophic, regenerative and hypertrophic changes in the structures of nervous tissue [1, 2]. At the later stages of postnatal ontogenesis, destructive changes occur in neurons, manifested at the histological level by a decrease in the size and deformation of perikarions, hyperchromatosis, hypochromatosis and cell shrinkage [3].

The purpose of this article is to analyze and systematize information about pathological changes in brain neurons in the experiment.

Dystrophic changes

It is customary to divide dystrophic periods into three phases. In the first phase of dystrophy, metabolic molecular and ultrastructural changes occur. They can only be detected using biochemical, physicochemical, histochemical and electron microscopic methods. These changes are in many cases reversible [15, 19].

In the second phase of tissue dystrophy, metabolic disorders are accompanied by the appearance of morphological changes in tissue structures, which are detected using conventional histological methods (Nissl staining). These include a slight swelling of nerve cells with a diffuse arrangement in their cytoplasm of a chromatophilic substance or a thickening of the cytoplasm of neurons with moderate hyperchromatosis. On the neuropil side, dystrophic changes are manifested by the appearance of varicose thickenings along the axial cylinders with garnetting of neurofibrils, a change in the tinctorial properties of axoplasm and myelin, and swelling of the terminals [4, 20, 21].

In the third phase of the dystrophic process, irreversible changes occur. They are manifested by wrinkling or, conversely, swelling of nerve cells with dissolution of chromatophilic substances in them, disintegration of neurofibrils, disorganization of organelles. The neuropil is vacuolated and fragmented, undergoing granular-lumpy disintegration, and myelin dissolves, as a result of which lipid droplets begin to be detected along the nerve fibers. Synapses swell, collapse, and disappear [5, 17].

The cytoplasm of some neurons is filled with vacuoles, both small and large, that is why the cell takes on a "foamed" or cellular appearance [12]. Destructive forms of neurons with impaired metabolism are eliminated by microglial cells. In this case, on histological preparations, the phenomena of satellitosis are often observed, in which glial cells are located on the surface of a neuron and neuronophagy (penetration of glial cells into the body of a dying neuron) (Fig. 1) [1, 4, 5].

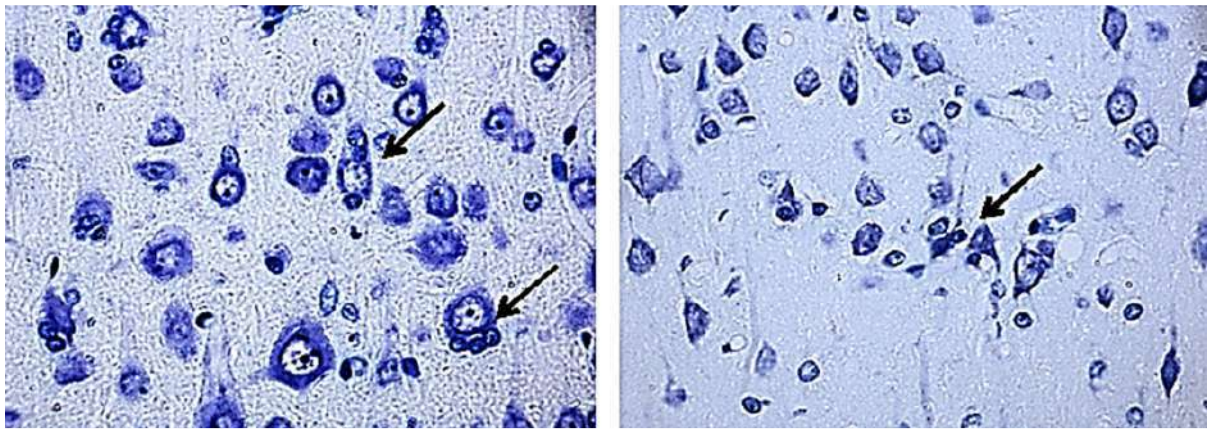

Fig. 1. Satellite and neuronophagy of rat neocortex neurons. Indicated by arrows. Nissl staining. Digital micrograph. Magnification ×400

Dystrophic changes in neurons are often accompanied by deformation of the perikarions and neuropil, most likely associated with a violation of the cytoskeleton (Fig. 2) [6, 7]. In experimental pathology, shrunken, swollen neurons, as well as cells with pericellular edema, are often found among the neurons of the cerebral cortex.

Hyperchromic shrunken neurons are very common in cerebral cortex damage. Their number, as a rule, significantly increases already at the 15th minute of the cessation of the oxygen supply. In hyperchromic shrunken neurons, deformation of the perikarions occurs, possibly under the influence of a violation of the water-electrolyte balance.

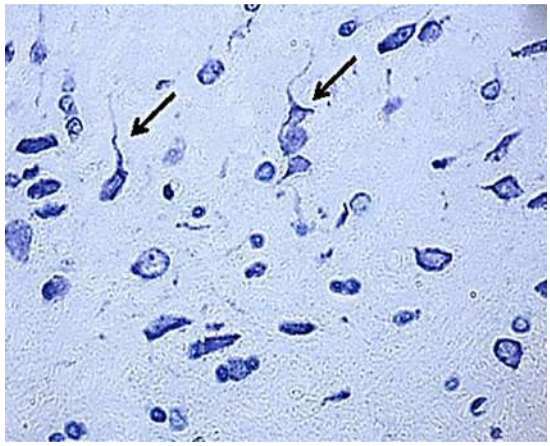

Fig. 2. Deformation of the perikarions and neuropil of neurons in the rat neocortex. Indicated by arrows. Nissl staining. Digital micrograph. Magnification ×400

Their sizes, in comparison with normochromic neurons, are significantly reduced, the cytoplasm is intensely stained with thionine according to the Nissl method [4, 5, 8-12] (Fig. 3, 4).

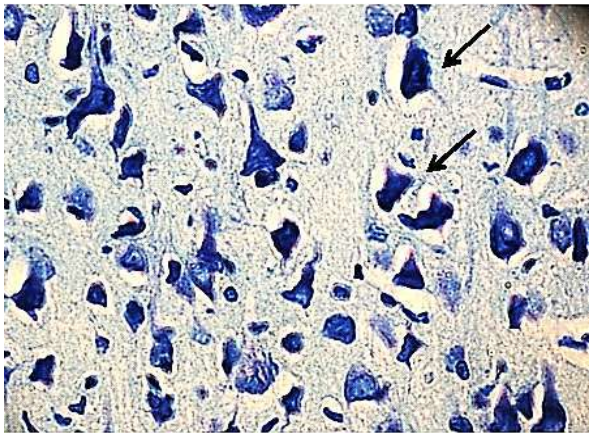

Fig. 3. Hyperchromic shrunken neurons in the rat neocortex with 15-minute total cerebral ischemia. Indicated by arrows. Nissl staining. Digital micrograph. Magnification ×400

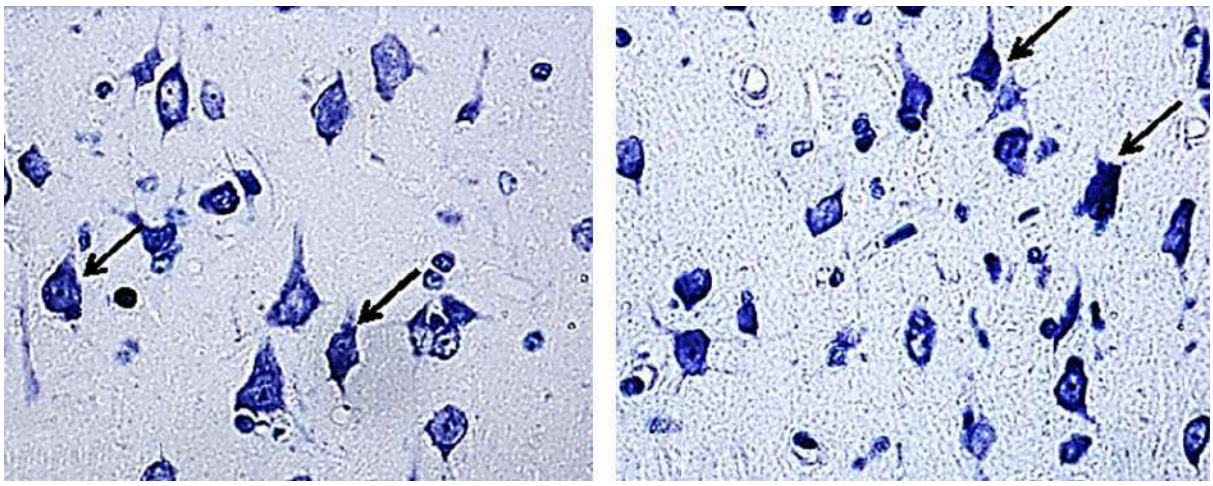

Fig. 4. Hyperchromic shrunken neurons in the rat neocortex. Indicated by arrows. Nissl staining. Digital micrograph. Magnification ×400

In addition to hyperchromic shrunken neurons, there are also hypochromic shrunken cells (Fig. 5).

The pale staining of their cytoplasm with thionine according to the Nissl method is possibly associated

with the disintegration of the cisterns of the granular endoplasmic reticulum. This type of neurons is formed either from hyperchromic shrunken neurons during their further involution, or from hypochromic cells. One of the forms of neuronal dystrophy is their acute swelling. At the same time, neurons increase in volume (sometimes by 2-4 times). The nucleus also swells and takes on an eccentric arrangement.

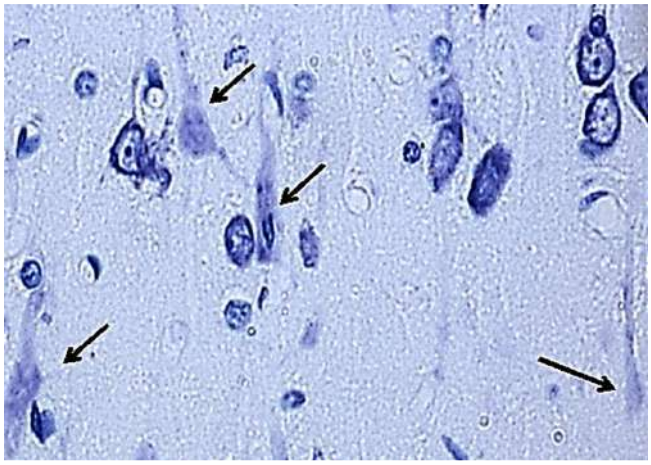

Fig. 5. Hypochromic shrunken neurons of the parietal cortex of 2.5-year-old rats. Indicated by arrows. Nissl staining. Digital micrograph. Magnification ×400

On histological preparations, the cytoplasm of swollen neurons is painted pale and has a fine-grained appearance. Acute swelling of neurons is reversible, but some of them still undergo necrobiosis and die (Fig. 6) [1, 12-14].

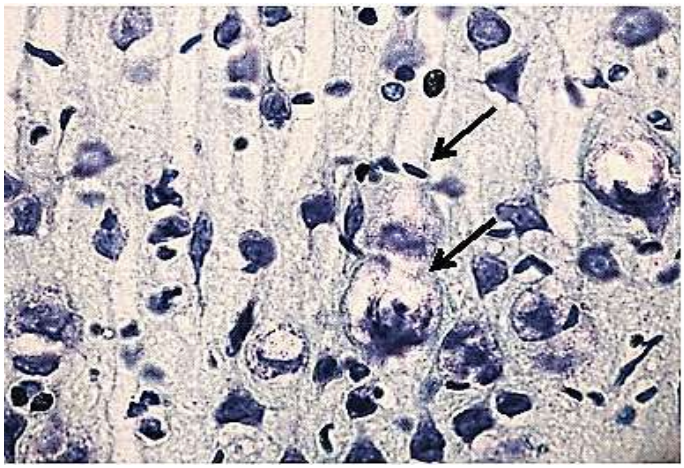

Fig. 6. Swollen neurons in the rat neocortex during 30-minute total cerebral ischemia. Indicated by arrows. Nissl staining. Digital micrograph. Magnification ×400

At the electron microscopic level, the destruction of organelles occurs. Thus, in the cytoplasm of dystrophically altered neurons, mitochondria devoid of cristae are observed. A decrease in the relative number of mitochondria, the number and length of their cristae, which is accompanied by a decrease in the cytoplasm of these neurons in the activity of the enzymes of aerobic oxidation of carbohydrates in the Krebs cycle and the enzyme involved in the transfer of electrons is an important link between the end products of the decay of the carbon skeleton and the respiratory chain. This indicates a progressively reduced functional activity of mitochondria and energy supply of neurons [17-21].

Disorganization of the endoplasmic reticulum and the Golgi complex is observed. Their cisterns expand significantly and can take the form of vacuoles (Fig. 8).

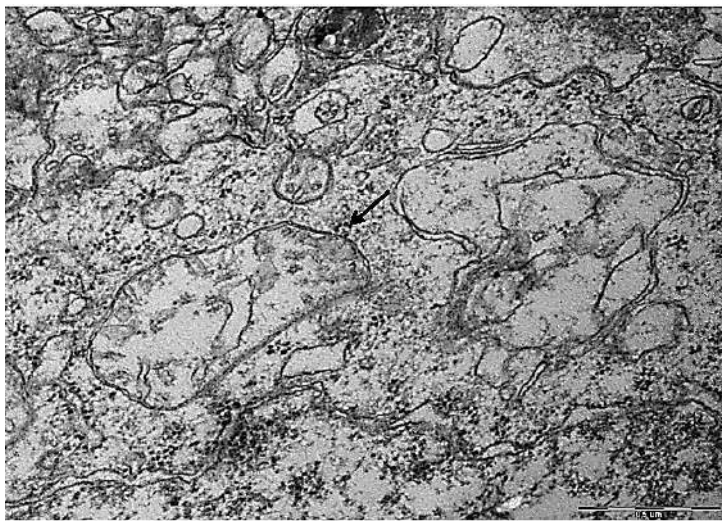

Fig. 7. Fragments of the nucleus and cytoplasm of neurons of the inner pyramidal layer of the rat neocortex. The mitochondrion deprived of cristae is indicated by an arrow. Scale bar: 0.5 мм. Electronogram. Magnification: ×50,000

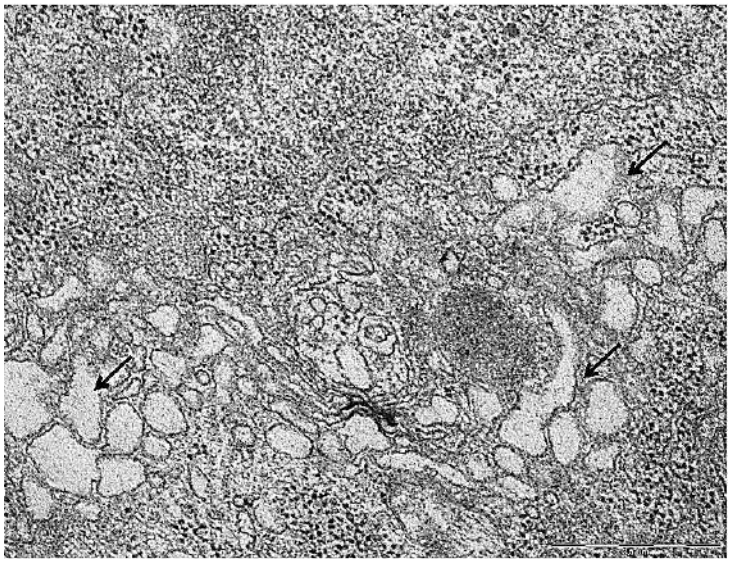

Fig. 8. Fragments of the nucleus and cytoplasm of neurons of the inner pyramidal layer of the rat neocortex. Expanded tanks of the Golgi complex (indicated by an arrow). Scale bar: 0.5 мм. Electronogram. Magnification: ×50,000

Due to the developing energy deficit, the ribosomes lose their connection with the cisterns of the endoplasmic reticulum and are located in the cytoplasm in the form of separate clusters (Fig. 9).

The above changes indicate significant disturbances in neuronal metabolism accompanying morphological changes. The shrinking of neurons, as well as their swelling as a result of edema of the perikarions, can be associated with gross violations of the water-electrolyte balance caused by impaired permeability of the cytolemma to ions due to severe energy deficiency, which, in turn, is associated with the reduction of cristae in mitochondria [15, 16]. Lack of energy leads to deactivation of synthetic processes, which is reflected in the disorganization and vacuolization of the cisterns of the endoplasmic reticulum and the Golgi complex. Free ribosomes in the cytoplasm are incapable of protein synthesis for export. The proteins formed by their means are used by the cells for their own needs, and in the event of an aggravation of the energy deficit, they remain unclaimed at all. The accumulation of these proteins in the cytoplasm of the neuron contributes to a further increase in acidosis and hypoxia, ultimately leading to the destruction of the cell [10, 12, 15 16].

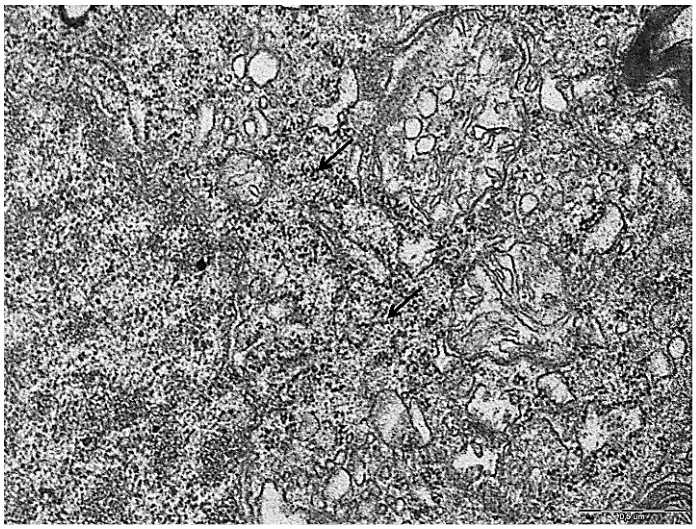

Fig. 9. Fragments of the nucleus and cytoplasm of neurons of the inner pyramidal layer of the rat neocortex. Free ribosomes (indicated by arrows). Scale bar: 0.5 мм. Electronogram. Magnification: ×50,000

Conclusion

Thus, dystrophic changes constitute an extensive group of neuronal disorders and are manifested at the morphological level by deformation of the perikarya and neuropil, wrinkling or swelling of the cell, and changes in the chromatophilia of the cytoplasm. At the electron microscopic level, disorganization of organelles is observed, reflecting gross violations of the vital processes of the neuron. Further study of dystrophic changes in neurons at the histological, ultrastructural and molecular levels will serve as a fundamental basis for the search and improvement of new ways of preventing and correcting diseases of the nervous system.

Литература (references)

1. Бонь Е.И. Гистологические изменения нейронов теменной коры головного мозга крыс с субтотальной и тотальной ишемией / Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, №2. – С. 23-27. [Bon' E. I., Maksimovich N.E., Zimatkin N.E. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 23-27. (in Russian)]
2. Бонь Е.И. Гистологические характеристики нейронов неокортекса и гиппокампа крыс в позднем онтогенезе / Бонь Е.И., Аладьева Т.Л. // Хрономедицинский журнал. – 2020. – №1. – С. 46-49. [Bon' E.I, Alad'eva T.L. Hronomedicinskij zhurna. Chronomedical journal. – 2020. – N1. – P. 46-49. (in Russian)]
3. Бонь Е.И. Динамика морфологических изменений пирамидных нейронов филогенетически разных отделов коры мозга крыс при тотальной церебральной ишемии / Бонь Е.И, Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Валько Н.А., Кот В.Н., Мосин О.В., Сульжицкий А.Г. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – №2. – С. 5–13. [Bon' E.I, Maksimovich N.E., Zimatkin S.M., Val'ko N.A., Kot V.N., Mosin O.V., Sul'zhickij A.G. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – N2. – P. 5–13. (in Russian)]
4. Бонь Е.И. Изменения хроматофилии цитоплазмы больших пирамидных нейронов новой коры мозга крысы в постнатальном онтогенезе / Бонь Е.И., Зиматкин С.М. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – №1. – С. 10-16. [Bon' E.I, Zimatkin S.M. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – N1. – P. 10-16. (in Russian)]
5. Бонь Е.И. Становление структур головного мозга в антенатальном онтогенезе / Бонь Е.И. // Хрономедицинский журнал. – 2020. – №1. – С. 55-59. [Bon' E.I., Hronomedicinskij zhurna. Chronomedical journal. – 2020. – N1. – P. 55-59. (in Russian)]
6. Бонь Е.И. Отдаленные последствия антенатальной алкоголизации / Бонь Е.И., Федина Е.М, Заерко А.В., Зиматкин С.М., Кот В.Н., Рабченя А.В. // Вестник СГМА. – 2019. – Т.18, №4. – С. 17–22. [Bon' E.I., Fedina E.M, Zaerko A.V., Zimatkin S.M., Kot V.N., Rabchenja A.V. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N4. – P. 17–22. (in Russian)]

7. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Постнатальный органеллогенез в пирамидных нейронах коры большого мозга крысы // Морфология. – 2017. – №2. – С. 20-24. [Zimatkin S.M., Bon. E.I. Morfologia. Morphology. – 2017. – N2. – P. 20-24. (in Russian)]
8. Зиматкин С.М., Бонь Е.И., Островская О.Б. Ультраструктура нейронов фронтальной коры мозга 20-суточных крыс после антенатальной алкоголизации // Весці НАН Беларусі. – 2016. – №3. – С. 43-46. [Zimatkin S.M., Bon E.I., Ostrovskaya O.B. Vesci NAN Belarusi. Conduct of the National Academy of Sciences of Belarus. – 2016. – N3. – P. 43-46. (in Russian)]
9. Зиматкин С.М., Бонь Е.И., Островская О.Б. Ультраструктурные изменения нейронов фронтальной коры мозга у 45-суточных крыс после пренатального воздействия алкоголя // Новости медико-биологических наук. – 2016. – №3. – С. 33-37. [Zimatkin S.M., Bon E.I., Otrovskaya O.B. Novosti mediko-biologicheskikh nauk. News of Biomedical Sciences. – 2016. – N3. – P. 33-37. (in Russian)]
10. Калимуллина Л.Б. К вопросу о темных и светлых клетках // Морфология. – 2002. – №4. – С. 75-80. [Kalimullina L.B. Morfologia. Morphology. – 2002. – N4. – P. 75-80. (in Russian)]
11. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. – Омск, 1999. – 448 с. [Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseeva G.V. Postanoksicheskaya entsefalopatiya. Postoxic encephalopathy. – Omsk, 1999. – 448 p. (in Russian)]
12. Уолкер А.Э. Смерть мозга. – Москва, Медицина, 1988. – 198 с. [Walker A.E. Smert' mozga. Brain death. – Moscow, Medicine, 1988. – 198 p. (in Russian)]
13. Ярыгин Н.Е., Ярыгин Н.Н. Патологические и приспособительные изменения нейрона. – Москва «Медицина», 1973. – 190 с. [Yarygin N.E., Yarygin N.N. Patologicheskiye i prisposobitel'nyye izmeneniya neyrona. Pathological and adaptive changes in the neuron. – Moscow "Medicine", 1973. – 190 p. (in Russian)]
14. Bon L.I., Zimatkin S.M., Maksimovich N.E. Effect of hypoxia on morphofunctional characteristics of brain neurons and molecular markers of ischemic hypoxia // Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – N1. – P. 51–57.
15. Czurko A, Nishino H. Collapsed (argyrophilic, dark) neurons in rat model of transient focal cerebral ischemia // Neuroscience Letters. – 1993. – N162. – P. 71-74.
16. Gallyas F., Pal J., Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of "dark" neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system // Brain Research. – 2009. – N1270. – P. 152-156.
17. Kasahara Y, Arime Y, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Region-specific dendritic spine loss of pyramidal neurons in dopamine transporter knockout mice // Current Molecular Medicine. – 2015. – N3. – P. 237-244.
18. Kovesdi E., Pal J, Gallyas F. The fate of "dark" neurons produced by transient focal cerebral ischemia in a non-necrotic and non-excitotoxic environment: neurobiological aspects // Brain Research. – 2007. – N1147. – P. 272-283.
19. Netlyukh A. Pathological changes in the microstructure of the sensomotor cortex of white rats with experimental subarachnoid hemorrhage and after experimental influences // Wiadomochi Lekarskie. – 2016. – V.69, N2. – P. 243-248. Polish. PMID: 27487541.
20. Ooigawa H., Nawashiro H., Fukui S., Otani N., Osumi A. The fate of Nissl-stained dark neurons following traumatic brain injury in rats: difference between neocortex and hippocampus regarding survival rate // Acta Neuropathology. – 2006. – N112. – P. 471-481.
21. Wang HD, Stanwood GD, Grandy DK, Deutch AY. Dystrophic dendrites in prefrontal cortical pyramidal cells of dopamine D1 and D2 but not D4 receptor knockout mice // Brain Research. – 2009. – N1300. – P. 58-64.

Информация об авторах

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет», Респ. Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

Малыхина Алина Витальевна – студентка лечебного факультета УО «Гродненский государственный университет», Респ. Беларусь. E-mail: alinamalyhina2002@gmail.com

Information about the authors

Bon Elizaveta I. – associate Professor of the Department of Pathological Physiology named D.A. Maslakov Grodno State Medical University, Rep. Belarus. E-mail: asphodela@list.ru

Malykhina Alina V. – student of the Faculty of General Medicine of Grodno State Medical University, Rep. Belarus. E-mail: alinamalyhina2002@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 614.2 3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.6

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КУРЕНИЯ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

© Тихонова Н.К., Плешкова Е.М., Плешков В.В., Беляев И.О., Аршанский М.М.

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

Резюме

Цель. Сравнительная оценка качества жизни курящих и некурящих студентов Смоленского государственного медицинского университета.

Методика. Исследование выполнено с участием 310 студентов 1-6 курсов Смоленского государственного медицинского университета, 225 (72,6%) женщин и 85 (27,4%) мужчин, методом анкетирования респондентов с использованием валидированного опросника ВОЗ КЖ-26, рекомендованного ВОЗ. Работа с данными осуществлялась в табличном редакторе Microsoft Excel 2007 с использованием программы AtteStat 12.0.5. Из опросника каждого респондента вносились следующие данные: пол, курс, наличие/отсутствие курения, количество баллов за каждую сферу и суммарное количество баллов как показатель общего качества жизни (КЖ). С помощью критерия корреляции Кендалла оценена взаимозависимость пристрастия к курению и 4 сфер КЖ: «Психическое и физическое благополучие», «Самовосприятие», «Микросоциальная поддержка», «Социальное благополучие» с заданной доверительной вероятностью 95%. Достоверность различий уровня КЖ в зависимости от пола и курса обучения респондентов с заданным доверительным интервалом 95% определялась с использованием коэффициента углового преобразования Фишера (φ).

Результаты. Установлено, что доля курящих студентов среди мужчин больше, чем среди женщин. Выявлена слабая обратная корреляционная связь между пристрастием к курению и уровнем психического и физического благополучия студентов-медиков. Обнаружена слабая прямая взаимозависимость между пристрастием к курению и микросоциальной поддержкой студентов. Доля курящих среди студентов с высокими баллами в сфере «Самовосприятие» была больше, чем среди студентов со средними и низкими баллами данной сферы.

Заключение. Курение не влияет на уровень общего качества жизни студентов медицинского вуза, но оказывает негативное влияние на субъективную оценку состояния их психического и физического благополучия. Пристрастие к курению повышает уровень субъективной оценки студентами медицинского ВУЗа их микросоциальной поддержки и самовосприятия, являясь значимым фактором социализации в молодежной среде. Для снижения пристрастия к курению среди студентов-медиков необходима разработка комплексных мер по улучшению адаптации к обучению в медицинском ВУЗе, включая все элементы студенческого кластера: обучающая среда, социальное благополучие, отдых, доступность элементов здорового образа жизни.

Ключевые слова: курение, качество жизни, студенты медицинского вуза

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF SMOKING ON THE QUALITY OF LIFE OF STUDENTS OF SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

Tikhonova N.K., Pleshkova E.M., Pleshkov V.V., Beliaev I.O., Arshanskiy M.M.

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

Abstract

Objective. The study was conducted to assess the quality of life of smoking and non-smoking students of Smolensk State Medical University.

Methods. The study was carried out with the participation of 310 1-6 year students of Smolensk State Medical University, 225 (72.6%) women and 85 (27.4%) men, using a questionnaire of respondents with

a validated WHO QL-26 questionnaire recommended by WHO. The work with the data was carried out in the Microsoft Excel 2007 tabular editor using the AtteStat 12.0.5 program. The following data were entered from the questionnaire of each respondent: gender, course, presence or absence of smoking, the number of points for each area and the total number of points as an indicator of the overall quality of life (QOL). Using the Kendall correlation criterion, the interdependence of addiction to smoking and 4 areas of QOL were assessed: "Mental and physical well-being", "Self-perception", "Microsocial support", "Social well-being" with a given 95% confidence interval. The reliability of differences in the level of QOL depending on the gender and course of study of respondents with a given confidence interval of 95% was determined using the Fisher angular transformation coefficient (φ).

Results. It was found that the proportion of smoking students among men is greater than among women. A weak inverse correlation was revealed between addiction to smoking and the level of mental and physical well-being of medical students. A weak direct correlation was found between addiction to smoking and microsocial support of students. The proportion of smokers among students with high scores in the field of "Self-perception" was higher than among students with middle and low scores in this field.

Conclusion. Smoking does not affect the level of the overall quality of life of medical students, but has a negative impact on the subjective assessment of their mental and physical well-being. Addiction to smoking increases the level of subjective assessment by medical students of their microsocial support and self-perception, being a significant factor of socialization in the youth environment. To reduce addiction to smoking among medical students, it is necessary to develop comprehensive measures to improve adaptation to study at a medical university, including all elements of the student cluster: learning environment, social well-being, recreation, accessibility of elements of a healthy lifestyle.

Keywords: smoking, quality of life, medical students

Введение

На сегодняшний день во всем мире существенно возросла исследовательская активность в области оценки здоровья населения наряду с заболеваемостью и смертностью. В современной медицине понятие «качество жизни» – «health related quality of life» в англоязычной литературе [17] – логически связано с известным определением здоровья Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Термин "качество жизни" (КЖ), изначально использовавшийся в сфере гуманитарных наук, стал официальным общепринятым термином в медицине в 1977 г., появившись в рубрике «Cumulated Index Medicus» [7]. Сегодня термин «качество жизни» ВОЗ определяет как «восприятие индивидуумом его положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых индивидуум живет, и в связи с целями, ожиданиями, стандартами и интересами этого индивидуума» [14]. Иными словами, качество жизни является интегральным понятием, отражает степень комфортности общественной и природной среды для жизни и труда человека, уровень его благосостояния, социального, духовного и физического здоровья [15]. КЖ – это субъективный критерий, который отражает личностное восприятие человеком окружающей его действительности [5]. На КЖ влияет множество факторов и условий: уровень финансового благополучия, позволяющий поддерживать определенный уровень жизни и уровень здоровья; свобода перемещения, зависящая от уровня финансового благополучия и состояния здоровья; окружающая среда, прямо влияющая на состояние здоровья человека; положение в семье, коллективе и обществе в целом; удовлетворенность выполняемой трудовой деятельностью. Таким образом, КЖ является комплексным многофакторным понятием, важным субъективным критерием оценки состояния здоровья человека, который широко применяется в современных медицинских исследованиях [9].

Существенное влияние на здоровье населения оказывает курение табака и потребление табачной продукции. Известно, что табачная эпидемия является одной из наиболее серьезных угроз для здоровья населения, когда-либо возникавших в мире; ежегодно от нее гибнет более 8 млн. человек, при этом более 7 млн. из них – потребители и бывшие потребители табака и более 1,2 млн. – некурящие, подвергающиеся воздействию вторичного табачного дыма [3]. Российская Федерация относится к группе стран со значительным числом курильщиков. По данным глобального опроса взрослого населения о потреблении табака (GATS), проведенного в 2016 году, 30,5% (36,4 млн.) всех взрослых постоянно употребляли табак в любом виде – 49,8% среди мужчин и 14,5% среди женщин. Доля ежедневно курящих взрослых составила 26,1% (31,2 млн.) – 43,9% среди мужчин и 11,3% среди женщин [8]. Более того, в России в возрасте 18 лет 32% девушек и 40% юношей уже имели опыт курения, при этом возраст начала курения в среднем приходился на 12-15 лет [1], что свидетельствует о раннем приобщении к курению подростков, о большой доле курильщиков в структуре российской молодежи, в том числе – среди студенчества.

Здоровье студентов является необходимым условием их продуктивной и комфортной учебы в вузе. Студенты высших учебных заведений являются значимой социальной группой общества, и состояние их здоровья – не только показатель социально-экономического развития страны, но и важнейший индикатор будущего трудового, экономического, культурного, оборонного потенциала общества [2]. В этом отношении занимают особое положение студенты медицинских ВУЗов, так как их учебная нагрузка в среднем в 2 раза выше, чем у студентов технического вуза [6, 11]. Таким образом, возникает закономерный вопрос, являющийся предметом дискуссий российских и зарубежных исследований [16, 18], – есть ли реальная взаимосвязь между курением и качеством жизни молодых людей? Именно поэтому изучение влияния курения на качество жизни, субъективную оценку общего состояния здоровья, студентов-медиков является не только актуальным научным вопросом, но и значимым вкладом в оценку состояния здоровья и интеллектуального потенциала студенческой молодежи Смоленского государственного медицинского университета в частности и Российской Федерации в целом.

Цель исследования – произвести сравнительную оценку качества жизни курящих и некурящих студентов Смоленского государственного медицинского университета.

Методика

Исследование осуществлено в период с апреля по сентябрь 2021 г. Выборка включала 310 студентов 1-6 курсов Смоленского государственного медицинского университета. Из них 225 (72,6%) женщин и 85 (27,4%) мужчин. Оценка КЖ респондентов осуществлялась методом статистического наблюдения посредством добровольного анкетирования студентов с помощью опросника ВОЗ КЖ-26 по критериям качества жизни и их составляющим, рекомендованным ВОЗ. ВОЗ КЖ-26 является самостоятельным, более компактным вариантом опросника ВОЗ КЖ-100, который в свою очередь является результатом колоссальной пятилетней работы международного коллектива авторов – медиков, психологов, социологов и был разработан одновременно на основных мировых языках в 15 исследовательских центрах Европы, Австралии, Азии, Африки, Северной и Центральной Америки, в странах с различным уровнем социально-экономического развития и разными культурными традициями. Опросник ВОЗ КЖ-26 содержит 26 вопросов и позволяет оценивать субъективные показатели качества жизни в 4 наиболее важных сферах: «Психическое и физическое благополучие», «Самовосприятие», «Микросоциальная поддержка», «Социальное благополучие», а также включает в себя 4 «глобальных» вопроса об общем качестве жизни и здоровье респондента. Дополнительно респонденты указывали в опроснике пол, курс и отвечали "да" или "нет" на вопрос "Курите ли вы?". Работа с полученными данными осуществлялась в табличном редакторе Microsoft Excel 2007 с использованием программы анализа данных AtteStat 12.0.5. Из заполненного опросника каждого респондента вносились следующие данные: пол, курс, наличие/отсутствие курения, количество баллов за каждую сферу и суммарное количество баллов как показатель общего КЖ. Все полученные данные, имеющие распределение, отличное от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова), были подвергнуты статистической обработке с использованием методов из области непараметрической статистики [12]. С помощью критерия корреляции Кендалла был проведен корреляционный анализ между наличием либо отсутствием пристрастия к курению и каждой из 4 сфер: «Психическое и физическое благополучие», «Самовосприятие», «Микросоциальная поддержка», «Социальное благополучие» с заданным доверительным интервалом 95%.

Вся выборка в зависимости от уровня общего КЖ [4] была разделена на три группы: 37 студентов с высоким уровнем КЖ (более 88 баллов), 266 студентов со средним уровнем КЖ (от 56 до 88 баллов) и 7 студентов с низким уровнем КЖ (менее 56 баллов). С помощью коэффициента углового преобразования Фишера выполнена оценка достоверности различий между процентными долями курящих студентов в обозначенных группах; оценка достоверности различий уровня КЖ в зависимости от пола и курса обучения респондентов (студенты 1, 2, 3 курсов обучения были отнесены к младшим курсам; студенты 4, 5, 6 курсов обучения были отнесены к старшим курсам) с заданной доверительной вероятностью 95%.

На следующем этапе статистической обработки полученных данных вся выборка в зависимости от наличия/отсутствия пристрастия к курению и количества баллов, набранных по каждой из 4 оцениваемых сфер КЖ: «Психическое и физическое благополучие», «Самовосприятие», «Микросоциальная поддержка», «Социальное благополучие», была разделена на группы [4], представленные в табл. 1.

Оценка достоверности различий уровня КЖ в зависимости от пола и курса обучения респондентов с заданной доверительной вероятностью 95% определялась с использованием коэффициента углового преобразования Фишера (φ).

Таблица 1. Распределение курящих и некурящих респондентов с высоким, средним и низким уровнем сфер КЖ

Уровень сферы КЖ	Число респондентов							
	Сфера 1. «Психическое и физическое благополучие»		Сфера 2. «Самовосприятие»		Сфера 3. «Микросоциальная поддержка»		Сфера 4. «Социальное балагополучие»	
	Курят	Не курят	Курят	Не курят	Курят	Не курят	Курят	Не курят
Высокий	21	94	20	53	16	55	17	68
Средний	27	135	35	180	38	169	32	132
Низкий	13	20	5	17	7	25	12	49

Результаты исследования

Структура выборочной совокупности с учетом пола, курса обучения, наличия/отсутствия пристрастия к курению представлена в табл. 2.

Таблица 2. Распределение курящих и некурящих студентов 1-6 курса Смоленского государственного медицинского университета по полу и пристрастию к курению

Курс обучения	Число студентов			
	Мужчины		Женщины	
	курящие	некурящие	курящие	некурящие
1 курс	5	9	6	26
2 курс	4	10	6	40
3 курс	2	11	9	36
4 курс	5	7	3	31
5 курс	5	11	8	27
6 курс	4	12	4	29
Всего:	85		225	

Установлено, что процентная доля курящих студентов среди мужчин больше, чем процентная доля курящих студентов среди женщин (φ=2,54; $p<0,05$).

По результатам корреляционного анализа выявлена слабая обратная взаимозависимость между пристрастием к курению и уровнем психического и физического благополучия (сфера 1) студентов (τ = -0,16; $p<0,05$), слабая прямая взаимозависимость между пристрастием к курению и микросоциальной поддержкой (сфера 3) студентов (τ = 0,11; $p<0,05$). Не выявлено статистически значимых корреляционных связей между пристрастием к курению и самовосприятием (сфера 2) студентов (τ = 0,05; $p\geq0,05$), между пристрастием к курению и уровнем социального благополучия (сфера 4) студентов (τ = 0,04; $p\geq0,05$).

В ходе сравнения трех групп студентов с высоким, средним и низким уровнем КЖ не установлено статистически значимых зависимостей уровня общего КЖ от курения (φ = 0,74; $p\geq0,05$), от пола студентов (φ = 0,71; $p\geq0,05$) и курса обучения (φ = 0,71; $p\geq0,05$).

В ходе сравнения доли курящих и некурящих студентов в зависимости от набранных в каждой из 4 сфер КЖ баллов установлено, что среди студентов с высоким уровнем сферы «Самовосприятие» доля курящих больше, чем доля курящих среди студентов со средними и низкими баллами в данной сфере (φ = 1,91; $p\geq0,05$): из 73 студентов с высокими баллами имели пристрастие к курению 20 чел. (27,39%), в то время как среди обучающихся с низкими баллами «Самовосприятия» – 40 чел. (16,87%). В остальных сферах статистически значимых закономерностей между курением и количеством набранных баллов не выявлено ($p>0,05$).

Обсуждение

В ходе исследования оценено влияние пристрастия к курению, пола респондентов, курса их обучения на субъективные показатели КЖ в 4 сферах: «Психическое и физическое благополучие», «Самовосприятие», «Микросоциальная поддержка», «Социальное благополучие».

Выявленная в ходе корреляционного анализа слабая обратная корреляционная связь между пристрастием к курению и уровнем психического и физического благополучия (сфера 1) студентов (τ =-0,16; $p<0,05$) свидетельствует, что среди студентов с наивысшим уровнем психического и физического благополучия наблюдается минимальное число курильщиков, и наоборот, среди студентов с худшим состоянием психического и физического благополучия наблюдается максимальное число курящих. Таким образом, курение следует расценивать как фактор, негативно сказывающийся на состоянии психического и физического благополучия респондентов.

Роль курения как фактора, снижающего КЖ студентов, доказана в исследованиях российских ученых. Употребление табака и никотинсодержащей продукции наравне с употреблением алкоголя и малоподвижным уровнем жизни существенно снижает уровень субъективной оценки студентами состояния их физического здоровья [2]. Длительное потребление табака является фактором, провоцирующим психоэмоциональное истощение и ощущение эмоционального выгорания, снижает уровень КЖ [16, 17]. Доказано, что распространенность курения среди студентов медицинского ВУЗа увеличивается с возрастанием курса обучения [11]. Именно поэтому выявленная обратная корреляционная связь между пристрастием студентов к курению и уровнем их психического и физического благополучия подтверждает роль высокого уровня стресса, интенсивной умственной деятельности, трудности аккомодации студентов-медиков младших курсов и эмоциональным выгоранием студентов старших курсов [6, 11] как фактора, негативно влияющего на психику и физическое здоровье молодых людей.

Выявленная слабая прямая корреляционная связь между пристрастием к курению и микросоциальной поддержкой (сфера 3) студентов (τ=0,11; $p<0,05$) подтверждает роль курения как фактора социализации, коммуникативного фактора в молодежной среде: курящие студенты СГМУ выше оценивают уровень своей микросоциальной поддержки, чем некурящие. Это же подтверждает факт, что среди студентов, набравших высокие баллы в сфере 2 «Самовосприятие», процент курильщиков (27,39%) больше, чем среди набравших низкие баллы (16,87%) студентов (φ=1,91; $p\geq0,05$).

Исследования выдающихся российских психологов [13] действительно позволяют рассматривать пристрастие к курению как значимый компонент и способ приобретения опыта общения, построения межличностных отношений. Кроме того, пример курящих студентов группы с высоким межличностным статусом способствует формированию положительных установок на табакокурение у других студентов. Курение служит для студентов инструментом адаптации к новому этапу сознательной взрослой жизни, приспособления к более высокому уровню стресса и позволяет преодолеть неуверенность в себе, скованность и замкнутость в общении [10]. Достоверно известно, что период обучения в ВУЗе является критическим моментом в приобщении будущих специалистов к курению.

Таким образом, выявленные в ходе исследования прямая корреляционная связь между пристрастием к курению и микросоциальной поддержкой студентов и достоверно более высокие баллы курящих студентов в сфере КЖ "Самовосприятие" подтверждают описанные выше выводы похожих по дизайну исследований: курение негативно влияет на субъективную оценку студентами-медиками состояния их психического и физического здоровья и вместе с тем является значимым коммуникативным инструментом и компонентом построения межличностных отношений в студенческой среде.

Выводы

1. Среди курящих студентов Смоленского государственного медицинского университета доля мужчин выше, чем доля женщин. Курение не оказывает влияния на общее качество жизни студентов Смоленского государственного медицинского университета.
2. Курение негативно влияет на субъективную оценку студентами состояния их психического и физического благополучия. Курение повышает уровень субъективной оценки студентами их микросоциальной поддержки и самовосприятия, являясь значимым фактором социализации в молодежной среде.
3. Уровень качества жизни студентов Смоленского государственного медицинского университета не зависит от их половой принадлежности и курса обучения.

Литература (references)

1. Амлаев К.Р., Зафирова В.Б., Степанова Е.В., Узденов И.М., Айбазов Р.У. Результаты изучения образа жизни и грамотности молодежи в вопросах здоровья // Профилактическая медицина. – 2014. – Т.3. – С. 40-44. [Amlaev K.R., Zafirova V.B., Stepanova E.V., Uzdenov I.M., Ajbazov R.U. *Rezul'taty izuchenija obraza zhizni i gramotnosti molodezhi v voprosah zdorov'ja.* Results of the study of lifestyle and youth literacy in health issues. Preventive medicine. – 2014. – V.3. – P. 40-44. (in Russian)]
2. Ганузин В.М., Барабошин А.Т., Маскова Г.С., Шубина Е.В. Оценка качества жизни студентов и их приверженности здоровому образу жизни // Социальные и гуманитарные науки: теория и практика. – 2020. – С. 382-388. [Ganuzin V.M., Baraboshin A.T., Maskova G.S., Shubina E.V. *Ocenka kachestva zhizni studentov i ih priverzhennosti zdorovomu obrazu zhizni.* Assessment of the quality of life of students and their commitment to a healthy lifestyle. Social and Humanitarian sciences: theory and practice. – 2020. – P. 382-388. (in Russian)]
3. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения о табаке от 27.06.2021. 13.10.2021/URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco (дата обращения 13.10.2021) [*Informacionnyj bjulleten' Vsemirnoj organizacii zdravoohranenija o tabake ot 27.06.2021.* Newsletter of the World Health Organization on Tobacco dated 06/27/2021. (in Russian)]
4. Козловский В.Л., Масловский С.Ю. Оценка качества жизни больных шизофренией при проведении поддерживающей терапии. Методические рекомендации // – СПб: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011. – 22 с. [Kozlovskij V.L., Maslovskij S.Ju. Ocenka kachestva zhizni bol'nyh shizofreniej pri provedenii podderzhivajushhej terapii. Assessment of the quality of life of patients with schizophrenia during maintenance therapy. Methodological recommendations - Saint-Petersburg: NIPNI im. V.M. Behtereva, 2011. – 22 p. (in Russian)]
5. Костина Н.В., Кудинова Г.Э., Розенберг А.Г., Розенберг Г.С. Качество жизни населения: системное видение // Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. – 2020. –Т.30, №2. – С. 111-114. [Kostina N.V., Kudinova G.Je., Rozenberg A.G., Rozenberg G.S. *Kachestvo zhizni naselenija: sistemnoe videnie.* The quality of life of the population: a systemic vision. Samara Luka: problems of regional and global ecology. – 2020. – V.30, N.2. – P. 111-114. (in Russian)]
6. Макеенко В.В., Кузнецов С.В., Груздева Д.А., Баурова Н.Н. Качество жизни, эмпатия и склонность к девиантному поведению у студентов медицинских вузов // Вестник психотерапии. – 2019. – №72(77). – С. 7-18. [Makeenko V.V., Kuznecov S.V., Gruzdeva D.A., Baurova N.N. *Kachestvo zhizni, jempatija i sklonnost' k deviantnomu povedeniju u studentov medicinskih vuzov.* Quality of life, empathy and tendency to deviant behavior among medical students. Bulletin of Psychotherapy. – 2019. – N72(77). – P. 7-18. (in Russian)]
7. Митрофанова О.И. Качество жизни больных шизофренией в разных группах населения (клинико-социальный и тендерный аспекты): автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – М., 2008. – 19 с. [Mitrofanova O.I. *Kachestvo zhizni bol'nyh shizofreniej v raznyh gruppah naselenija (kliniko-social'nyj i tendernyj aspekty) (Associate professor dis.)* Quality of life of schizophrenia patients in different population groups (clinical, social and tender aspects) (Associate professor Thesis). – M., 2008. – 19 p. (in Russian)]
8. Опрос GATS, Российская Федерация. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака, краткий обзор, 2016/URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/ 036/485/ original/GATS-краткий_отчет-рус.pdf?1511269867 (дата обращения: 13.10.2021) [*Opros GATS, Rossijskaja Federacija. Global'nyj opros vzroslogo naselenija o potreblenii tabaka, kratkij obzor, 2016.* GATS survey, Russian Federation. Global Adult Survey on Tobacco Use, a brief overview, 2016. (in Russian)]
9. Петрухин Н.Н., Бойко И.В., Гребеньков С.В. Оценка качества жизни медицинских работников с профессиональными заболеваниями // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – №10. – С. 60-64. [Petruhin N.N., Bojko I.V., Greben'kov S.V. Ocenka kachestva zhizni medicinskih rabotnikov s professional'nymi zabolevanijami. Assessment of the quality of life of medical workers with occupational diseases // Public health and habitat. – 2020. – N10. – P. 60-64. (in Russian)]
10. Позняков В.П., Хромова В.Л. Социально-психологические и личностные особенности некурящих людей // Знание. Понимание. Умение. – 2016. – №3. – С. 219-229. [Poznjakov V.P., Hromova V.L. Social'no-psihologicheskie i lichnostnye osobennosti nekurjashhih ljudej. Socio-psychological and personal characteristics of non-smokers. Knowledge. Understanding. Skill. – 2016. – N3. – P. 219-229. (in Russian)]
11. Рзянкина М.Ф., Горбачев А.В. Распространенность факторов риска среди обучающихся в ДВГМУ и их информированность о здоровьесберегающем поведении // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – №3. – С. 71-75. [Rzjankina M.F., Gorbachev A.V. *Rasprostranennost' faktorov riska sredi* obuchajushhihsja v DVGMU i ih informirovannost' o zdorov'esberegajushhem povedenii. Prevalence of risk factors among students at DVSMU and their a wareness of health-saving behavior. Far Eastern Medical Journal. – 2018. – N3. – P. 71-75. (in Russian)]

12. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии // – СПб.: ООО «Речь», 2000. – 349 с. [Sidorenko E.V. Metody matematicheskoj obrabotki v psihologii. Methods of mathematical processing in psychology - Saint-Petersburg: OOO "Rech'", 2000. – 349 p. (in Russian)]
13. Творогова Н.Д. Курение как негативный элемент техники общения студента. // Вестник Университета Российской академии образования. – 2006. – №3. – С. 104-109. [Tvorogova N.D. Kurenie kak negativnyj jelement tehniki obshhenija studenta. Smoking as a negative element of a student's communication technique. Bulletin of the University of the Russian Academy of Education. – 2006. – N3. – P. 104-109. (in Russian)]
14. Тимошина Е.Л., Дугарова С.Б. Качество жизни: актуальность проблемы и характеристика качества жизни детей с бронхиальной астмой // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т.4. – С. 105-112. [Timoshina E.L., Dugarova S.B. *Kachestvo zhizni: aktual'nost' problemy i harakteristika kachestva zhizni detej s bronhial'noj astmoj.* Quality of life: the relevance of the problem and the characteristics of the quality of life of children with bronchial asthma. Bulletin of Siberian Medicine. – 2009. – V.4. – P. 105-112. (in Russian)]
15. Чалдышкина М.В. Философский, культурный и медицинский контекст понятия "качество жизни" // Вестник Омского государственного педагогического университета. Гуманитарные исследования. – 2021. – №2. – С. 66-70. [Chaldyshkina M.V. *Filosofskij, kul'turnyj i medicinskij kontekst ponjatija "kachestvo zhizni".* Philosophical, cultural and medical context of the concept of "quality of life". Bulletin of Omsk State Pedagogical University. Humanitarian studies. – 2021. – N2. – P. 66-70. (in Russian)]
16. Goldenberg M, Danovitch I, IsHak WW. Quality of life and smoking. – The American journal on addictions. – 2014. – Epub. 2014/09/25. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25255868/.
17. Nicolas AL, Trapero-Bertan M, Munoz C. Smoking, health-related quality of life and economic evaluation. – The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care. – Epub 2017/07/26. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748308/.
18. Sagtani RA, Thapa S, Sagtani A. Smoking and Quality of Life - Is there really an association? Evidence from a Nepalese sample. – PLoS One. – Epub. 2019/09/14. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31490943/.

Информация об авторах

Тихонова Наталья Константиновна – доктор медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nktikhonova@mail.ru

Плешкова Елена Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФДПО ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: el_e_na@mail.ru

Плешков Владимир Владимирович – студент лечебного факультета ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pleshkoff_2.0@mail.ru

Беляев Иван Олегович – студент лечебного факультета ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: belyaev_sgmu@mail.ru

Аршанский Максим Михайлович – студент лечебного факультета ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: maksimarsanskij@gmail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.37-008.64-055.2-056.83-056.85 3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.7

СОДЕРЖАНИЕ ИНСУЛИНА В КРОВИ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН, НЕ УПОТРЕБЛЯЮЩИХ И УПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЬ

© Блажко А.С.[1], Переверзев В.А.[1], Евсеев А.В.[2], Правдивцев В.А.[2], Юреня Е.В.[3], Еремейчик С.М.[3], Шиманец С.В.[4], Разводовский Ю.Е.[5], Переверзева Е.В.[1]

[1]*Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*

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

[3]*УЗ «Городской эндокринологический диспансер», 220029, Республика Беларусь, Минск, ул. Кисилева, 7*

[4]*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Беларусь, 223040, Минский район, аг. Лесной*

[5]*ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50*

Резюме

Цель. Изучение содержания инсулина (ИРИ) в плазме венозной крови и его динамики у молодых лиц (женщин), употребляющих алкоголь (УА) в режиме и дозах низкого риска, при разных физиологических состояниях (голода и насыщения) с косвенной оценкой у них состояния функциональной активности (ФА) β-клеток поджелудочной железы и чувствительности к инсулину (ЧИ) периферических клеток-мишеней по соответствующим индексам («Инсулиногенный», «HOMA-β», «HOMA-Ir», «QUICKI», «CARO» и др.)

Методика. Исследование выполнено с добровольным участием 24 молодых женщин 18-29 лет, употребляющих алкоголь (n=16), и трезвенниц (n=8). У каждой испытуемой делалось по 11 определений содержания глюкозы в цельной капиллярной крови (СГвЦКК), взятой из 4 пальца нерабочей руки, и цельной венозной крови (СГвЦВК), забранной через катетер из срединной локтевой вены этой же нерабочей руки: исходно (натощак, после ночного 10-12 ч. голодания (1-е), через 1 (2-е), 2 (3-е), 3 (4-е), 4 (5-е), 5 (6-е) и 6 (7-е) ч умственной работы (УР) натощак, а также через 30 (8-е), 60 (9-е), 90 (10-е) и 120 (11-е) мин. после приёма 75 г глюкозы, растворенной в 200-250 мл воды (перорального теста на толерантность к глюкозе /ПТТГ/). Содержание глюкозы определялось глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией. У всех 24 женщин также 4 раза кровь забиралась в большем количестве (не менее 10 мл) для определения уровня гормонов: исходно, через 6 ч. УР, 60 и 120 мин. после приёма глюкозы. Содержание гормонов: ИРИ (четырежды); гонадотропинов ФСГ и ЛГ (однократно, исходно), а также эстрадиола и прогестерона (однократно, исходно) для эндокринологического подтверждения фазы месячного цикла, – определялось электрохемилюминесцентными иммунотестами на автоматическом анализаторе для иммунологических тестов «Cobas e411»* с соответствующими реагентами для определения: «Elecsys Insulin cobas e»*; «Elecsys Progesterone III cobas e»*; «Elecsys FSH cobas e»*; «Elecsys Estradiol III cobas e»*; «Elecsys LH cobas e»*; «Elecsys Cortizol cobas e»*. Полученные результаты определения содержания ИРИ в сыворотке (плазме, лишенной фибриногена и других белков свёртывающей системы) венозной крови, а также СГвЦКК и СГвЦВК после их пересчёта на глюкозу плазмы капиллярной (ГПКап) и венозной (ГПВен) крови использовали для расчётов индексов, характеризующих (хотя и косвенно) состояние ФА β-клеток поджелудочной железы (индекс «HOMA-β» в нашей модификации и «Инсулиногенный» индекс) и ЧИ клеток-мишеней (индексы: «HOMA-Ir», «QUICKI», «CARO», «Matsuda», «Соотношения площадей под кривыми ГПКап и ИРИ при ПТТГ» «Стадий инсулинорезистентности (Ir) по В.А. Диденко»; соотношение «ГПВен/ИРИ») периферических органов и тканей. Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа при накоплении, корректировке и систематизации полученных результатов в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016) с использованием программы «STATISTICA 10» (разработчик - StatSoft.Inc). Полученные результаты принимались как значимые при $p \leq 0{,}05$ или выполнении неравенства для коэффициентов вариации (КВ): $(КВ_1 – КВ_2)$/(корень квадратный из суммы $\{m_{КВ1}^2 + m_{КВ2}^2\}$) > $(3+6/\{N-4\})$.

Результаты. УА молодыми женщинами в режиме низкого риска вызывает значимое распределение случаев гиперинсулинемии натощак в условиях относительного функционального

покоя /ОФП/ (19%) и, особенно, выражено во время насыщения при проведении ПТТГ (в 75% /p=0,005/ – 80% /p=0,003/ случаев), а также повышенный инсулиновый ответ (в 68,75% случаев /p<0,001/) после приёма 75 г глюкозы. Оценочный относительный риск (ООР) возникновения гиперинсулинемии и повышенного инсулинового ответа у УА молодых женщин во время ПТТГ после 16-18 ч. голодания составил 2,133 (χ^2=4,154; p=0,042; df=1) и 5,500 (χ^2=6,750; p=0,014; df=1) соответственно по отношению к аналогичным показателям у ТР. Подтверждена возможность развития у молодых женщин функциональной Ir клеток, выявляемая приёмом глюкозы после 16-18 ч. периода голодания и УР натощак (в последние 6 ч голодания). УА в режиме низкого риска дополнительно и существенно снижает у них ЧИ в 87,5% случаев и усиливает Ir клеток и тканей, что сопровождается нарушениями обмена углеводов (НОУ) и регуляции уровня гликемии. Проведенные на этой основе расчеты показателей режима и доз низкого риска УА молодыми женщин позволяют рекомендовать установить их новые значения, а именно: 1 балл (но не 1-7) по шкале теста «AUDIT» для режима низкого риска; не более 20 мл/раз и менее 20 мл/мес (но не 200 мл/мес) для доз низкого риска при частоте реже 1 раз/мес, но не 5 раз в неделю.

Заключение. Установлено влияние этанола, употребляемого в режиме и дозах низкого риска, на уровень ИРИ и ЧИ клеток- и тканей-мишеней в виде: гиперинсулинемии натощак у 19% респонденток и повышенного инсулинового ответа на углеводную нагрузку в 69-80% случаев среди УА молодых женщин из-за более высокой ФА β-клеток поджелудочной железы у них по сравнению с ТР; пониженной ЧИ клеток-мишеней, выявляемой ПТТГ у большей части (87,5%) трезвых респонденток с формирование у них Ir с долей 43,8% (по индексам «HOMA-Ir» + «MATSUDA») – 81,3% (по соотношению «ГПВен/ИРИ» или по индексу «Стадий Ir по В.А. Диденко, 1999»).

Ключевые слова: алкоголь (этанол), доза, режим употребления, глюкоза, инсулин, кровь, плазма

BLOOD INSULIN CONTENT AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF PANCREAS BETA CELLS IN YOUNG WOMEN WHO DO NOT USE AND USE ALCOHOL

Blazhko A.S.[1], Pereverzev V.A.[1], Evseev A.V.[2], Pravdivtsev V.A.[2], Yurenya E.V. [3], Eremeychik S.M.[3], Shimanets S.V.[4], Razvodovsky Yu.E.[5], Pereverzeva E.V.[1]

[1]*Belarusian state medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus*

[2]*Smolensk state medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

[3]*Healthcare Institution "City Endocrinological Dispensary", 7, Kisileva St., 220029, Minsk, Republic of Belarus*

[4]*N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, ag. Lesnoy, 223040, Minsk District, Republic of Belarus*

[5]*Institute biochemistry of biologically active substances Academy of science of Belarus, 50, St. Boulevard of Lenin's komsomol, 230009, Grodno, Republic of Belarus*

Abstract

Objective. The aim of this work is to study the content of insulin in the venous blood plasma and its dynamics in young people (women) who consume alcohol in a mode and doses of low risk, under different physiological conditions (hunger and satiety) with an indirect assessment of their state of functional activity (FA) β-pancreatic cells and insulin sensitivity of peripheral target cells according to the corresponding indices ("Insulinogenic", "HOMA-Ir", QUICKI ","CARO", etc.)

Methods. The study was carried out with the voluntary participation of 24 young women 18-29 years old, drinking alcohol (n = 16), and teetotalers (n = 8). Each subject had 11 determinations of the glucose content in capillary whole blood taken from the fourth finger of the non-working hand, and whole venous blood taken through a catheter from the median cubital vein of the same non-working hand: initially (on an empty stomach, after a night of 10-12 hours of fasting (1st), after 1 (2nd), 2 (3rd), 3 (4th), 4 (5th), 5 (6th) and 6 (7th) hours of mental work on an empty stomach, as well as after 30 (8th), 60 (9th), 90 (10th) and 120 (11th) minutes after taking 75 g of glucose dissolved in 200-250 ml of water (oral glucose tolerance test / OGTT /). The glucose content was determined by the glucose oxidase method with amperometric detection. All 24 women also had a larger amount of blood (at least 10 ml) taken 4 times to determine the level of hormones: initially, after 6 hours of mental work, 60 and 120 minutes after taking glucose. Hormone content: insulin (four times); gonadotropins - FSH and LH (once, initially), as well as estradiol and progesterone (once, initially) for endocrinological confirmation of the phase of the monthly cycle - was determined by electrochemiluminescence immunoassays on an automatic analyzer for immunological tests "Cobas e411" * with the appropriate reagents to determine: "Elecsys Insulin cobas e"*; «Elecsys Progesterone III cobas e»*; "Elecsys FSH cobas e"*; "Elecsys Estradiol III cobas e"*;

"Elecsys LH cobas e"*; "Elecsys Cortizol cobas e"*. The obtained results of determining the content of insulin in serum (plasma devoid of fibrinogen and other proteins of the coagulation system) of venous blood, as well as serum glucose in capillary whole blood and serum glucose in whole venous blood after their conversion to plasma glucose in capillary and venous blood were used to calculate the indices , characterizing (albeit indirectly) the state of the functional activity of β-cells of the pancreas (index "HOMA-β" in our modification and "Insulinogenic" index) and insulin sensitivity of target cells (indices: "HOMA-Ir", "QUICKI", "CARO", "Matsuda", "The ratio of the areas under the curves of plasma glucose and insulin with OGTT" "Stages of insulin resistance syndrome according to V.A. Didenko"; the ratio "plasma glucose venous / insulin")peripheral organs and tissues. The results of the study were statistically processed using the methods of parametric and nonparametric analysis during the accumulation, correction and systematization of the results obtained in Microsoft Office Excel (2016) spreadsheets using the STATISTICA 10 program (developed by StatSoft.Inc). The results obtained were taken as significant at $p \leq 0.05$ or the inequality for the coefficients of variation (CV): (CV1 – CV2) / (square root of the sum {mCV12 + mCV22})> (3 + 6 / {N-4}).

Results. Alcohol consumption in young women in a low-risk regimen causes a significant distribution of cases of fasting hyperinsulinemia under conditions of relative functional rest (19%) and, especially, is expressed during saturation during OGTT (in 75% / p=0.005 / - 80% / p=0.003 / cases), as well as an increased insulin response (in 68.75% of cases / p <0.001 /) after taking 75 g of glucose. The estimated relative risk of hyperinsulinemia and increased insulin response in young women drinking alcohol during OGTT after 16-18 hours of fasting was 2.133 (χ^2=4.154; p=0.042; df=1) and 5.500 (χ^2=6.750; p=0.014; df=1), respectively, in relation to similar indicators among teetotalers. The possibility of the development of functional immunoresistance of cells in young women, revealed by the intake of glucose after 16-18 hours of the fasting period and mental work on an empty stomach (in the last 6 hours of fasting), was confirmed. Drinking alcohol in a low-risk mode additionally and significantly reduces their insulin sensitivity in 87,5% of cases and increases the insulin resistance of cells and tissues, which is accompanied by disturbances in carbohydrate metabolism and glycemic regulation. On this basis, the calculations of the indicators of the regimen and doses of low risk of alcohol consumption by young women made it possible to establish their new values, namely: 1 point (but not 1-7) on the “AUDIT” test scale for the low-risk regime; less than 20 ml / time and 20 ml / month (but not 200 ml / month) for low-risk doses at a frequency of less than 1 time / month (but not 5 times a week).

Conclusion. The effect of ethanol consumed in a low-risk regimen and doses on the level of insulin and insulin sensitivity of target cells and tissues was established in the form of fasting hyperinsulinemia in 19% of the respondents and an increased insulin response to carbohydrate load in 69% -80% cases among young women who drink alcohol due to the higher functional activity of β-cells of the pancreas in them compared with teetotalers; decreased insulin sensitivity of target cells, detected by OGTT in the majority (87.5%) of sober respondents with the formation of insulin resistance in most of them with a share of 43.8% (according to the indices "HOMA-Ir" + "MATSUDA") – 81.3% (according to the ratio "Plasma Venous Glucose / Insulin" or according to the index "Stages of insulin resistance according to VA Didenko, 1999").

Keywords: alcohol (ethanol), dose, consumption mode, glucose, insulin, blood, plasma

Введение

Инсулин (ИРИ) – главный гормон, регулирующий уровень гликемии: повышение его секреции является важнейшим механизмом (фактором) защиты от гипергликемии, а торможение секреции – первым фактором защиты от гипогликемии [3, 6, 10, 11, 24]. Механизм гипогликемического (регуляторного) действия ИРИ связан с тем, что он через свои рецепторы в мышечных, жировых и ряде других клеток увеличивает количество белков-переносчиков глюкозы (прежде всего, GLUT-4 и в меньшем количестве GLUT-1 и GLUT-8) в клеточной и митохондриальной мембранах, усиливая транспорт глюкозы в эти клетки из крови и внутри клеток в митохондрии, в гепатоцитах и миоцитах повышает гликогенез и гликолиз в их митохондриях, тормозит распад гликогена и образование глюкозы из других органических веществ (глюконеогенез) в печени [6, 10, 18, 24]. В тоже время снижение содержания ИРИ в здоровом организме сопровождается увеличением продукции глюкозы в печени и почках, уменьшением утилизации глюкозы инсулинозависимыми тканями, что ведет к увеличению гликемии (контрегуляторное действие гормона). ИРИ является мощным и критическим гормоном, глубокий дефицит или выраженный избыток которого может стать пусковым механизмом развития ряда функциональных или патологических состояний, заболеваний или даже нести прямую угрозу жизни [3, 6, 10-12, 24]. В свою очередь глюкоза (уровень гликемии) выступает в качестве основного фактора, регулирующего секрецию ИРИ β-клетками поджелудочной железы. Злоупотребление алкоголем является хорошо известным [2, 3,

20] фактором риска развития метаболического (инсулинрезистентного) синдрома, сахарного диабета и др. заболеваний. Нашими исследованиями показан существенный риск возникновения гипергликемических нарушений обмена углеводов у людей УА в режиме и дозах низкого риска [3, 13]. Сведений же о влиянии алкоголя, употребляемого в режиме и дозах низкого риска, на содержание ИРИ в крови и ФА β-клеток поджелудочной железы нами не установлено.

В связи с этим целью работы было изучение содержания ИРИ в плазме венозной крови и его динамики у молодых лиц (женщин) УА в режиме и дозах низкого риска, при разных физиологических состояниях (голода и насыщения) с косвенной оценкой у них состояния ФА β-клеток поджелудочной железы и чувствительности к инсулину (ЧИ) клеток-мишеней по соответствующим индексам («Инсулиногенный», «HOMA-Ir», QUICKI», «CARO» и др.)

Методика

Исследование выполнено с участием 24 молодых женщин возрастом 19-29 лет. Они выразили в письменном виде свое добровольное согласие на участие в исследовании за 1-2 недели до эксперимента и повторно подтвердили своё решение в день его проведения. Все молодые респондентки, согласившееся участвовать в исследовании, заполнили три анкеты: «Общая», «Информированное согласие» и психометрического теста «AUDIT».

Анкеты «Общая» и «Информированное согласие» были утверждены Комитетом по биомедицинской этике УО «БГМУ» 10.02.2019. Они заполнялась испытуемыми уже при первом собеседовании. Ответы на вопросы, содержащиеся в анкете «Общая», позволяли оценить искренность (правдивость) ответов респондентов и получить общие сведения о них, включая их отношение к алкоголю (трезвенница или лицо, употребляющее алкогольные напитки). Ответы на вопросы шкалы «Лжи» из методики «Уровень невротизации-психопатизации» [9], представленные в анкете «Общая», позволяли оценить искренность респондеток, что необходимо для суждения о степени доверия их ответам и по другим тестам. Это соответствует современным требованиям проведения психометрической диагностики [5, 9, 13]. Все 24 молодые женщины по результатам анкетирования набрали 6 или более правдивых ответов из 10-и вопросов шкалы «Лжи» (т.е. имели в 60-100% случаев правдивые ответы) и были допущены на второй этап исследования. Для выявления распространенности употребления алкогольных напитков и связанных с этим (алкогольных) проблем у респонденток был использован рекомендованный ВОЗ психометрический тест «AUDIT» [15], который разрешен для использования в наркологической и общемедицинской практике как в Республики Беларусь [1], так и в Российской Федерации [2]. Это позволило установить среди них лиц, не употребляющих алкоголь (трезвенниц /ТР/ в количестве 8 человек) и УА (16 молодых женщин), а также рассчитать для последних частоту (раз/месяц) и объём потребления алкоголя (разовый, месячный в пересчёте на абсолютный этанол) для оценки режима и дозы его употребления. Полученные в тесте «AUDIT» результаты использовали также для расчёта коэффициентов корреляции между показателями УА и содержанием ИРИ в плазме венозной крови, а также с показателями рассчитанных индексов, отражающих в определённой мере состояние ФА β-клеток поджелудочной железы и ЧИ периферических клеток-мишеней.

Исследование заключалось в изучении у всех 24 молодых женщин содержания глюкозы в цельной капиллярной и цельной венозной крови (СГвЦКК и СГвЦВК соответственно), а также содержания в сыворотке (плазме, лишенной фибриногена и др. белков свёртывающей системы) венозной крови Ин при различных физиологических состояниях: голода (при ОФП и активной 6 ч. УР натощак) и насыщения (приём 75 г глюкозы) в условиях ОФП. В каждом исследовании участвовало от 1 до 3 испытуемых, а также врач (первый автор публикации) и медицинская сестра. Перед началом исследования всем респонденткам ставился катетер в срединную локтевую вену нерабочей руки. Исследование проводилось натощак после 10-12 ч. ночного голодания и получения предварительного письменного согласия испытуемых на добровольное участие в нём. Исследование начиналось в 8.00-9.00 и заканчивалось в 16.00-17.00 соответственно. Ход исследования: первый этап – забор цельной капиллярной крови и определение в ней глюкозы, затем первый забор цельной венозной крови в объёме не менее 10 мл для определения СГвЦВК и получения сыворотки (плазмы, лишенной белков свёртывающей системы) из неё для дальнейшего определения в ней ИРИ и других гормонов (см. ниже). Второй этап – длительная УР натощак, при этом у испытуемых ежечасно (через 1, 2, 3, 4 и 5 ч.) определяли СГвЦКК и СГвЦВК (забор 0,5 мл цельной венозной крови). Через 6 ч. УР (16-18 ч. голодания) определяли СГвЦКК и СГвЦВК, а также ИРИ в сыворотке венозной крови (10 мл). Третий этап – начинался с приёма 75 г глюкозы, растворенной в 200-250 мл воды, сразу после 7 определения СГвЦВК (точка отсчёта /нулевая/ времени при проведении ПТТГ в условиях ОФП). Затем через 30, 60, 90 и 120 мин. определяли

СГвЦКК и СГвЦВК, а через 60 и 120 мин. забранные порции венозной крови были большего объёма (не менее 10 мл) для получения из неё сыворотки (плазмы, лишенной фибриногена) для определения в ней ИРИ.

УР у всех испытуемых была однотипной. Она заключалось в выполнении тестов [5, 13]: на внимание, мышление, кратковременную зрительную и слуховую память; а также оценку своего самочувствия, активности и настроения (анкета «САН»), нервно-психической адаптации (анкета «НПА»), тревоги и тревожности (анкета «ШРТЛТ» – Шкала Реактивной /ситуативной/ Тревоги и Личностной Тревожности); – ежечастно (6 раз по 30 мин.) сразу после забора крови из вены. Вторые 30 мин. (также 6 раз) каждая испытуемая изучала медицинские научные тексты и отвечала на вопросы по их содержанию.

У каждой из 24 испытуемой 4 раза (натощак, через 6 ч. УР натощак, на 60 и 120 мин. проведения ПТТГ) дополнительно (кроме СГвЦКК и СГвЦВК) определялся ИРИ (четырежды), а также гонадотропины и женские половые гормоны (однократно в первой пробе) в сыворотке венозной крови. Цельную капиллярную кровь для определения в ней глюкозы брали из 2 капли после прокола кожи безымянного (4-го) пальца нерабочей руки. Цельную венозную кровь (использованную затем для определения в ней СГвЦВК и выделения сыворотки из неё) забирали через катетер из срединной локтевой вены этой же нерабочей руки через 30-60 с после забора капиллярной крови и установления в ней глюкозы. СГвЦКК и СГвЦВК измеряли глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией при помощи системы контроля уровня глюкозы «Rightest GM100» (фирмы «Bionime», Швейцария) в 1-3 мкл крови с точностью до 0,1 мМ/л. Глюкометр «Rightest GM100» рекомендован к использованию Американской диабетической ассоциацией [17] и Министерством здравоохранения Республики Беларусь (номер гос. регистрации МЗ РБ ИМ-7.94636 от 28.08.2008 г). Определение в сыворотке венозной крови ИРИ (4-е раза), а также однократно гонадотропинов (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеонизирующего гормона /ЛГ/) и женских половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) для подтверждения фолликулярной фазы менструального цикла, проведено на базе клинико-диагностической лаборатории Городского эндокринологического диспансера г. Минска. Кровь из вены набиралась в пробирку с красной крышкой (наполнитель – активатор свертывания (двуокись кремния (SiO_2)), габаритные размеры (диаметр* высота): 16×100 мм; объем забираемого биологического материала: 10 мл) строго до метки, потом пробирку плавно переворачивали 5-6 раз на 180º для перемешивания крови с активатором свертывания. Затем пробирка с венозной кровью находилась в штативе, в вертикальном положении не менее 30 мин. до момента образования сгустка. Далее проводилось центрифугирование 3000 об/мин (2000 g) в течение 10 мин. и проводился отбор сыворотки во вторичную пластиковую пробирку с крышкой. Транспортировка осуществлялась с помощью термоконтейнера с хладагентами для поддержания температуры 4-8ºС. Содержание гормонов определялось электрохемилюминесцентными иммунотестами на автоматическом анализаторе для иммунологических тестов «Cobas e411»* с соответствующими реагентами для определения: «Elecsys Insulin cobas e»*; «Elecsys Progesterone III cobas e»*; «Elecsys FSH cobas e»*; «Elecsys Estradiol III cobas e»*; «Elecsys LH cobas e»*. (*Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа «Кобас 6000» (cobas 6000), «Cobas e411» в различных конфигурациях, с принадлежностями. РУ №РЗН 2015/3050, от 05.05.2021. Roche Diagnostics International Ltd. https://diagnostics.roche.com/ru/ru/products/systems/cobas_-6000-analyzer-series.html).

Полученные результаты определения содержания ИРИ в сыворотке венозной крови, а также СГвЦКК и СГвЦВК после их пересчёта на глюкозу плазмы капиллярной (ГПКап) и венозной (ГПВен) крови использовали для расчётов индексов, характеризующих (хотя и косвенно) состояние ФА β-клеток поджелудочной железы и ЧИ клеток-мишеней периферических органов и тканей (в нашем случае нерабочей руки). ГПКап рассчитывали согласно принятых рекомендаций [12] путём увеличения СГвЦКК и СГвЦВК в среднем на 10-15% по формулам: $ГПКап_{(ммоль/л)}=0,102+1,066\times СГвЦКК_{(ммоль/л)}$; $ГПВен_{(ммоль/л)}=0,0558+1,119\times СГвЦВК_{(ммоль/л)}$.

ФА β-клеток оценивали по двум индексам: «ФАβ-клеток» и «Инсулиногенный», – в нашей модификации. Индекс «Фаβ-клеток» рассчитывали согласно рекомендуемой структурированной математической модели для индекса «НОМА-β» натощак [11, 19, 23] по формуле {НОМА-β=20×ИРИ/(ГПВен–3,5)}, в которой ГПВен заменена на ГПКап и сам индекс рассчитывался не только натощак, но и при насыщении по модифицированной формуле: ФАβ-клеток=20×ИРИ/(ГПКап–3,5). Таким образом, индекс рассчитывался 4 раза: натощак при ОФП через 10-12 ч. голодания; натощак после 6 ч УР (16-18 ч. голодания); при насыщении через 60 и 120 мин. после приёма 75 г глюкозы. Замена показателя «ГПВен» на «ГПКап» обусловлена двумя обстоятельствами: во-первых, в данном случае глюкоза выступает в качестве регулирующего (но не регулируемого) секрецию ИРИ фактора, а это значит (во-вторых), что с позиций анатомии и физиологии кровообращения и физиологии эндокринной регуляции следует использовать

показатель содержания глюкозы в плазме капиллярной (более близкой к артериальной) крови. Именно исходя из этих анатомо-физиологических подходов нами внесена аналогичная модификация (замена «ГПВен» на «ГПКап») в формулу и второго рассчитываемого индекса «Инсулиногенный» [3, 19]. Модифицированная нами формула индекса «Инсулиногенный»: ΔИн/ΔГПКап=(ИРИ$_{60}$–ИРИ$_{0}$)/(ГПКап$_{60}$-ГПКап$_{0}$).

Наличие Ir клеток-мишеней и её выраженность оценивали согласно имеющихся рекомендаций [7, 11, 14, 16, 19-23] по соответствующим индексам, рассчитанным по математическим моделям на основании содержания ИРИ и ГПВен (рассчитанной из СГвЦВК): «QUICKI», «CARO» «HOMA-Ir»; «Соотношения площадей под кривыми ГПВен и ИРИ при ПТТГ»; «Matsuda», полученного с помощью электронного калькулятора «mmatsuda.diabetes-sms.jp/Mendex.html; «Стадий Ir по В.А. Диденко (1999)». Все 24 респондентки находились в фолликулярной фазе цикла для избегания возможной физиологической Ir в лютеиновой фазе.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа [8]. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы «STATISTICA 10» (разработчик – StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD) и стандартных ошибок средних величин (m). В случае описания количественных показателей, имеющих ассиметричное распределение, определялась медианна (Me) и рассчитывалась величина нижнего ($V_{0,25}$) и верхнего ($V_{0,75}$) квартиля. Сравнение количественных показателей между двумя независимыми группами (молодыми женщинами УА и трезвенницами) проводили при помощи критериев: «t» – Стьюдента (количественного, параметрического критерия); «F» – Фишера (качественного критерия); «U» и «Z» – Манна-Уитни (количественного, непараметрического критерия). Сравнение количественных показателей между двумя зависимыми показателями в группах молодых женщин УА или трезвенниц при различных физиологических состояниях (ОФП натощак, УР натощак или после приёма глюкозы) проводили при помощи критериев: Стьюдента (количественного, параметрического «t» критерия); Вилкоксона или знаков (количественных, непараметрических: «T» и «Z»; «%» и «Z» критериев соответственно).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, долей (C) в процентах, а также долей в виде коэффициентов вариации (КВ) с рассчитанными для них ошибками (ошибками долей (m_C) и ошибками коэффициентов вариации ($m_{КВ}$)) [16]. Сравнение номинальных данных проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера (при общем числе наблюдений 5 и более в каждой выборке) при помощи электронного калькулятора в программе «Медстатистика.ру» (https://medstatistic.ru/calculators.html). Оценка различий между двумя долями (20-80%) проводилась с помощью t-критерия, который сравнивался с его критическими значениями для выбранного числа наблюдений или же путём сравнения КВ (долей менее 20%) распространённости признака и их ошибок в двух независимых выборках или к нулевой гипотезе на основании следующего алгебраического выражения неравенства [8]: (КВ1 – КВ2)/(корень квадратный из суммы {mКВ12+mКВ22}) > (3+6/(N-4)), где N – число испытуемых в меньшей выборке. При выполнении неравенства, т.е. когда левая половина была больше правой, различия считались значимыми.

Взаимодействие у респонденток между показателями УА (баллом теста «AUDIT», признаваемыми частотой, разовой и месячной дозами алкоголя в пересчёте на абсолютный этанол, длительностью /днями/ трезвого состояния) с одной стороны и содержанием ИРИ, индексами ФА β-клеток и ЧИ с другой стороны, – оценивалось с помощью коэффициентов корреляции: ранговой Спирмана (непараметрической «p») и линейной Пирсона (параметрической «r») с расчетом соответствующей формулы линейной регрессии между ними и определения вклада (r2×100%) показателей УА в изменение уровня инсулинемии и соответствующих индексов.

ООР развития гиперинсулинемии рассчитывали в абсолютных значениях как соотношение абсолютных рисков (АР) возникновения такого состояния в группах УА к ТР (ООР=АРУА/АРТР) при помощи электронного калькулятора в программе «Медстатистика.ру» (https://medstatistic.ru/ calculators. html) или в процентах как разницу долей (КВ) возникновения гиперинсулинемии в указанных группах (ООР в % = $C(КВ)_{УА}$ – $C(КВ)_{ТР}$). Полученные результаты принимались как значимые при $p \leq 0,05$ или выполнении неравенства для КВ: ($КВ_1$-$КВ_2$)/(корень квадратный из суммы {$m_{КВ1}^2$+$m_{КВ2}^2$}) > (3+6/{N-4}).

Результаты исследования и их обсуждение

Из представленных в таблице 1 данных видно, что содержание ИРИ в крови натощак у молодых женщин обеих групп в состоянии ОФП и УР достоверно и многократно ниже, чем во время проведения ПТТГ. УР натощак сопровождается дополнительным и существенным понижением уровня инсулинемии в 2,72 раза (t=2,492; p=0,041) в группе ТР и в 3,51 раза (t=2,846; p=0,025) у женщин УА (табл. 1) за счёт увеличения среди них лиц с выраженной гипоинсулинемией в обеих группах на 37-38%. Столь выраженное снижение уровня инсулинемии в обеих группах при УР натощак (табл. 1) может быть обусловлено торможением ФА β-клеток поджелудочной железы под влиянием симпатического отдела автономной нервной системы или же с повышенным разрушением гормона инсулиназой.

Таблица 1. Содержание ИРИ в плазме венозной крови при различных физиологических состояниях молодых женщин – трезвенниц (группа №1, ТР) и употребляющих алкоголь (группа №2, УА)

Физиологическое состояние	Содержание ИРИ (мкЕд/мл плазмы)		Достоверность различий ДМГ по: t- Стьюдента; Z- Манна-Уитни; F-отн. дисперс.	Распределение случаев				Достоверность различий УВ по χ^2 Пирсона между группами
	группа №1, ТР:	группа №2, УА:		гиперинс-и в группах:		Гипоинс-и в группах:		
	N; M±m; Me (25%; 75%)	N; M±m; Me (25%; 75%)		№ 1 ТР	№2 УА	№ 1 ТР	№2 УА	
ОФП, натощак	N=8; 6,48±1,47; 6,60 (2,69;10,02)	N=16; 8,25±1,54 7,53 (3,28;10,48)	t=0,731; p=0,473 Z=0,521;p=0,610 F=2,180;p=0,305	– –	n=3 19%	n=2 25%	n=2 13%	χ^2_{1-2}=2,069; p=0,363 (df=2)
6 ч. УР, натощак	N=8; 2,38±0,51■; 1,81 (1,12; 3,99)	N=16;3,22±0,83■ 1,84 (0,88; 5,08)	t=0,697; p=0,493 Z=0,097;p=0,925 ■F=10,519;p=0,004	– –	n=1 6%	n=5 63%	n=8 50%	χ^2_{1-2}=0,704; p=0,704 (df=2)
60 мин. после ПГ	N=8;23,34±8,10* 10,32 (5,9; 46,8)▼	N=15;56,1±8,15* 57,6 (26,0; 88,5)▼	*t=2,582;p=0,0174 ▼Z=2,421;p=0,013 F=2,210;p=0,299	n=3* 38%	n=12* 80%	– –	– –	* χ^2_{1-2}=4,154; p=0,042 (df=1)
120 мин. после ПГ	N=8; 24,41±7,56 18,7 (9,6; 38,3)	N=16;44,47±6,57 39,5 (24,1; 69,8)	t=1,830; p=0,0821 Z=1,692;p=0,091 F=1,620;p=0,573	n=3 38%	n=12 75%	– –	– –	χ^2_{1-2}=3,200; p=0,074 (df=1)
▬ – различия достоверны (p<0,05)	ОФП 60 мин 6ч 120мин	ОФП 60 мин. 6ч. 120 мин	Сравнение двух зависимых выборок по t-критерию Стьюдента внутри каждой из групп №1 или №2 при разных физиологических состояниях					
▬ – различия достоверны (p<0,05)	ОФП 60 мин 6ч 120мин	ОФП 60мин 6ч 120мин	Сравнение двух зависимых выборок по критерию Вилкоксона внутри каждой из групп №1 или №2 при разных физиологических состояниях					
▬ – различия достоверны (p<0,05)	ОФП 60 мин 6ч 120мин	ОФП 60мин 6ч 120мин	Сравнение двух зависимых выборок по критерию знаков внутри каждой из групп №1 или №2 при разных физиологических состояниях					
ПП под ИК (СИО)	N=8; 50,1±9,4* 48,6 (21,9;73,8)▼	N=16;103,8±12,7* 98,2 (66;115,5)▼	*t=2,344;p=0,0295 ▼Z=2,185;p=0,029 F=3,980; p=0,099	n=1* 13%	n=11* 69%	– –	– –	* χ^2_{1-2}=6,750; p=0,014 (df=1)

Примечания: ДМГ – данные между группами (№ 1 ТР и № 2 УА). ИРИ – иммунно-реактивный инсулин. УВ – удельный вес (распределение случаев гиперинсулинемии /гиперин-и/ и гипоинсулинемии /гипоинсул-и/). N – число молодых женщин, у которых определяли содержание ИРИ, в каждой группе при различных физиологических состояниях; n – число женщин из каждой группы, у которых находили повышенный (гиперинсулинемия) или пониженный (гипоинсулинемия) уровни ИРИ в крови. ОФП – относительный функциональный покой. ППподИК – показатель площади под инсулиновой кривой после приёма 75 г глюкозы (за время проведения перорального теста на толерантность к глюкозе). ПГ – приём глюкозы (75 г). СИО – суммарный инсулиновый ответ

Рассчитанный с помощью формулы математической модели «HOMA-β» [11, 19, 23] в нашей модификации индекс «ФАβ-клеток» составлял в группах ТР 103,5% и УА 85,5% при ОФП натощак после 10-12 ч. ночного голодания (табл. 2). Он понижался после 6 ч УР натощак в 3,7 (до 28,0%) только в группе ТР и практически не менялся в группе УА молодых женщин (73,4%), что указывает на повышенную ФА β-клеток поджелудочной железы у молодых женщин УА в 2,62 раза (F=23,89; p=0,0003) по сравнению с таковой у ТР. Это может быть обусловлено у лиц УА как

прямым, так и опосредованным (через снижение ЧИ клеток-мишеней) стимулирующим действием этанола на β-клетки, что угрожает истощением их функции из-за избыточного синтеза и выделения ИРИ, а также его разрушения инсулиназой. Об этом свидетельствует гипоинсулинемия (табл. 1) через 6 ч. УР у лиц УА на фоне нормальной ФА β-клеток (табл. 2).

Таблица 2. Индексы инсулиночувствительности и секреции инсулина у молодых женщин (трезвенниц /ТР, n=8/ и употребляющих алкоголь /УА, n=16/) при различных физиологических состояниях и их связь с показателями признаваемого потребления этанола (ПППЭ)

Индекс	Формула его расчёта, литературный источник	Величины индексов у		КК (ρ, r) ПППЭ (% вклада) с индексами			
		ТР (M±m)	УА (M±m)	AUDIT	раз/месяц	мл/раз	мл/месяц
Состояние натощак (10-12 ч. голодания) при относительном функциональном покое							
QUICKI	$1/(\log ИРИ_н+\log ГПВен_н)$ [11, 21]	0,73±0,09	0,69±0,05	ρ=-0,114	ρ=-0,155	ρ=-0,161	ρ=-0,133
		$F_{ТР-УА}$=1,740; p=0,350		r=-0,091	r=-0,133	r=0,075	r=-0,102
		U=56,0; Z=0,459; p=0,646		0,83%	1,77%	0,56%	1,04%
CARO (соотношение ГП/ИРИ)	$ГПВен_Н$ / $ИРИ_Н$ [11, 16]	2,10±0,99■	1,20±0,23■	ρ=-0,137	ρ=-0,094	ρ=-0,171	ρ=-0,076
		■$F_{ТР-УА}$=9,120; p=0,00038		r=-0,134	r=-0,138	r=-0,006	r=-0,119
		U=56,0; Z=0,459; p=0,646		1,79%	1,90%	0,004%	1,42%
HOMA-Ir	ИРИ × ГПВен / 22,5 [11, 19, 23]	1,65±0,38	2,06±0,37	ρ=0,114	ρ=0,094	ρ=0,161	ρ=0,133
		$F_{ТР-УА}$=2,090; p= 0,329		r=0,138	r=0,098	r=0,077	r=0,083
		U=56,0; Z=0,459; p=0,646		1,90%	0,96%	0,59%	0,69%
ФАβ-клеток по формуле «HOMA-β»	(20×ИРИ)/(ГПКап–3,5) в нашей модификации по [11, 19, 23]	103,5±39,5	85,5±15,1	ρ=-0,058	ρ=0,038	ρ=-0,042	ρ=-0,056
		$F_{ТР-УА}$=3,40; p=0,055		r=-0,129	r=-0,058	r=-0,142	r=-0,081
		U=53,0; Z=0,167; p=0,867		1,66%	0,34%	0,18%	0,66 %
Состояние насыщения (через 60 мин. от начала ПТТГ) при относительном функциональном покое							
QUICKI (при насыщении)	$1/(\log ИРИ_{60}+\log ГПВен_{60})$ по формуле как натощак только на 60 мин. ПТТГ	0,49±0,02*▼	0,39±0,04*▼	ρ=-0,536□	ρ=-0,472□	ρ=-0,637□	ρ=-0,625□
		*$t_{ТР-УА}$=2,889; p=0,00878		r=-0,392	r=-0,301	r=-0,443□	r=-0,323
		▼U=23,0;Z=2,356;p=0,018		15,37%	9,06%	19,62%□	10,43%
Соотношение ГП / ИРИ	$ГПВен_{60}/ИРИ_{60}$ (CARO при насыщении)	0,99±0,28▼	0,39±0,14▼	ρ=-0,569□	ρ=-0,496□	ρ=-0,632□	ρ=-0,649□
		$F_{ТР-УА}$=1,96; p=0,270		r=-0,357	r=-0,320	r=-0,370	r=-0,350
		▼U=26,0;Z=2,162;p=0,031		12,74%	10,24%	13,69%	12,25%
ФАβ-клеток по формуле «HOMA-β»	$(20×ИРИ_{60})/(ГПКап_{60}–3,5)$ в нашей модификации на 60 мин. ПТТГ	88,0±28,4	179,5±29,6	ρ=0,498□	ρ=0,409	ρ=0,572□	ρ=0,575□
		$t_{ТР-УА}$=2,039; p=0,055		r=0,610□	r=0,439□	r=0,471□	r=0,416
		U=29,0; Z=1,808; p=0,071		37,21%□	19,27%□	22,18%□	17,31%
Инсулиногенный (ΔИРИ/ΔГКП)	$ΔИРИ/ΔГКП = (ИРИ_{60}-ИРИ_0)/(ГПКап_{60}- ГПКап_0)$ на 60 мин. ПТТГ [5,41-43]	5,98±2,21■	13,46±3,72■	ρ=0,495□	ρ=0,411	ρ=0,580□	ρ=0,594□
		■$F_{ТР-УА}$=6,061; p=0,03578		r=0,655□	r=0,714□	r=0,243	r=0,728□
		U=29,0; Z=1,808; p=0,071		46,77%□	50,98%□	5,90%	53,00%□
Состояние насыщения (через 120 мин. от начала ПТТГ) при относительном функциональном покое							
QUICKI (при насыщении)	$1/(\log ИРИ_{120}+\log ГП_{120})$ по формуле как натощак только на 120 мин ПТТГ	0,47±0,05■▼	0,41±0,02■▼	ρ=-0,468□	ρ=-0,371	ρ=-0,352	ρ=-0,383
		■$F_{ТР-УА}$=3,570; p=0,03679		r=-0,308	r=-0,208	r=-0,216	r=-0,219
		▼U=23,0;Z=2,356;p=0,018		9,47%	4,33%	4,67%	4,80%
Соотношение ГП / ИРИ	$ГПВен_{120}/ИРИ_{120}$ (CARO при насыщении)	0,39±0,09	0,31±0,09	ρ=-0,433□	ρ=-0,418□	ρ=-0,266	ρ=-0,361
		$F_{ТР-УА}$=2,01; p=0,356		r=-0,352	r=-0,319	r=-0,371	r=-0,353
		U=47,0; Z=1,010; p=0,312		12,39%	10,18%	13,76%	12,46%
Соотношение площадей под кривыми Гл и ИРИприПТТГ	$(ГПВен_{0+60+120}) / (ИРИ_{0+60+120})$ [11, 18] (суммарный CARO)	0,50±0,02▼■	0,27±0,05▼■	ρ=-0,615□	ρ=-0,577□	ρ=-0,552□	ρ=-0,637□
		$t_{ТР-УА}$=2,043; p=0,054		r=-0,405	r=-0,347	r=-0,300	r=-0,358
		▼U=26,0;Z=2,162;p=0,031		16,40%	12,04%	9,00%	12,82%
		■$F_{ТР-УА}$=3,726; p=0,03466					
ФАβ-клеток по формуле «HOMA-β»	$(20×ИРИ_Н)/(ГКП_Н – 3,5)$ в нашей модификации на 120 мин. ПТТГ	215,5±61,6	257,0±45,7	ρ=0,421□	ρ=0,493□	ρ=0,009	ρ=0,270
		$F_{ТР-УА}$=1,101; p= 0,967		r=0,383	r=0,488□	r=-0,079	r=0,457□
		U=44,0; Z=0,564; p=0,573		14,67%	23,81%□	0,62%	20,88%□

Примечания: ИРИ – ИммуноРеактивный Инсулин (плазмы венозной крови); ГП – Глюкоза Плазмы (венозной крови); ГКП – Глюкоза Плазмы Капиллярной крови; ФА – Функциональная Активность; $_Н$– Натощак (через 10-12 ч. голодания); $_{0,\ 60,\ 120}$ – время забора крови перед ($_0$), на 60 и 120 мин. после приёма 75 г глюкозы; ПТТГ – Пероральный Тест на Толерантность к Глюкозе; КК – коэффициенты Корреляции: ранговой «ρ» (Спирмена) и линейной «r» (Пирсона); □ – КК значимы (p<0,05); ***,▼,■** – межгрупповые различия величин показателей значимы (p<0,05) согласно критериев Стьюдента (t), Манна-Уитни (U, Z) и/или Фишера (F) соответственно

Индивидуальный анализ содержания ИРИ в крови респонденток в условиях голодания позволил установить у части из них наличие явления гиперинсулинемии при ОФП (3 наблюдения) и через 6 ч. УР (1 случай), когда уровень гормона превышал рекомендуемый (не более 12,5 мкМЕ/мл плазмы натощак [7, 14]). Причём все четыре случая гиперинсулинемии выявлены среди респонденток УА, что связано с избыточной секреторной функцией β-клеток у них (индекс «ФАβ-клеток» > 200%). Проведенный анализ распространения гиперинсулинемии с расчётом КВ показал

его значимость не только для самих женщин УА как при ОФП после ночного голодания (18,75±3,43%; 5,5>3,5 /неравенство выполнено/), так и через 6 ч. УР натощак (6,25±1,11%; 5,6>3,5 /неравенство выполнено/), но и по сравнению с ТР с такими же различиями в 18,75% (5,5>4,5; неравенство выполнено) и 6,25% (5,6>4,5; неравенство выполнено) соответственно. Это обусловлено тем, что среди последних (ТР) не было выявлено случаев гиперинсулинемии натощак – ни исходно при ОФП, ни через 6 ч. УР (табл. 1). Следовательно, УА молодыми женщинами в режиме и месячной дозе низкого риска хоть и незначительно, но значимо на 18,75% и 6,25% повышает у них ООР развития гиперинсулинемии натощак в условиях ОФП и УР по сравнению с ТР. Таким образом, среди молодых женщин УА даже в условиях голодания и угрозы возникновения гипогликемии при УР имеет место повышенная в 2,62 раза (F=23,89; p=0,0003) ФА β-клеток поджелудочной железы по сравнению с таковой у ТР; не широкое, но значимое распространение гиперинсулинемии среди выпивающих (табл. 1), что указывает на нарушение системного механизма регуляции гликемии у них и риск развития у них же патологической (не физиологической) инсулинорезистентности (Ir), или «метаболического синдрома X» и НОУ: нарушенной гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), сахарного диабета типа 2 (СД-2).

Употребление респонденткам 75 г глюкозы приводило у большинства из них к резкому нарастанию содержания ИРИ (табл. 1). Этот максимальный прирост инсулинемии во время проведения ПТТГ по сравнению с уровнем гормона в нулевой точке (по окончании УР и перед приёмом 75 г глюкозы) составил для ТР 10,3 раза (t=2,847, p=0,029; $Z_{Вилк.}$=2,366, p=0,018), а для женщин УА – 17,4 раза (t=5,934, p=0,000; $Z_{Вилк.}$=3,296, p=0,001). Следует отметить, что среднее содержание ИРИ в группе ТР через 2 ч. после приёма глюкозы (табл. 1) соответствовало нормальному уровню гормона и было ниже критического значения гиперинсулинемии (принятого за 28,5 мкМЕ/мл плазмы [7, 14]) в данных условиях. В то же время, аналогичный показатель в группе женщин УА был в 1,56 раза выше (табл. 1) его критического значения (в 28,5 мкМЕ/мл) и указывал вместе с гипергликемией на высокую вероятность наличия у них выраженной Ir. Распределение случаев гиперинсулинемии среди УА молодых женщин через 120 мин. после приёма глюкозы составило 75% (табл. 1) и было значимо выше с их же показателями во время голодания как в аналогичных условиях ОФП натощак в 4 раза (18,75%; χ^2=10,667, p=0,005), так и 6-часовой УР в 12 раз (6,25%; χ^2=18,126, p<0,001). Столь широкое распределение случаев абсолютной гиперинсулинемии при ПТТГ среди УА лиц свидетельствует о выраженном нарушении у них системного механизма регуляции глюкозного гомеостаза, возможно, из-за избыточной ФА β-клеток.

Расчёт ФА β-клеток поджелудочной железы у молодых респонденток обеих групп через 60 мин. после приёма глюкозы показал её восстановление у ТР (с 28,0% до 88,0% /t=2,486, p=0,042; $T_{Вилк.}$=2,0, $Z_{Вилк.}$=2,240, p=0,025/) и повышение в 2,45 раза у женщин УА (с 73,4% до 179,5% /t=2,781, p=0,017; $T_{Вилк.}$=13,0, $Z_{Вилк.}$=2,271, p=0,023/), а через 120 мин. – её увеличение в среднем уже до 215,5% (t=2,697, p=0,036; $T_{Вилк.}$=0,0, $Z_{Вилк.}$=2,366, p=0,018) и до 257,0% (t=3,501, p=0,004; $T_{Вилк.}$=5,0, $Z_{Вилк.}$=2,982, p=0,003) соответственно. Причем величины индексов «ФАβ-клеток» в группе респонденток УА в условиях углеводной нагрузки были больше по сравнению с аналогичными показателями ТР (табл. 2), а вклад этанола в их повышение составлял от 19,27% (p<0,05) до 37,21 (p<0,01). Эти данные подтверждаются и сравнением величин инсулиногенного индекса в этих группах молодых женщин (табл. 2) на 60 мин. ПТТГ: он был у ТР в 2,25 раза (F=6,061; p=0,03578) меньше по сравнению с таковым у респонденток УА. Вклад месячной дозы этанола в повышение индекса «Инсулиногенный» составил 53,00% (p<0,001).

Индивидуальный расчёт показателя площади под инсулиновой кривой за время проведения ПТТГ показал, что у 12 из 24 респонденток суммарный инсулиновый ответ β-клеток на потребление глюкозы был повышенным (табл. 1), т.е. содержание ИРИ было больше рекомендуемого [7, 14] его количества (>80 мкМЕ/мл). Причём 11 из 12 указанных респонденток УА и только одна из них была ТР. Таким образом, повышенный суммарный инсулиновый ответ и ООР (0,6875/0,125=5,5) его возникновения за время проведения ПТТГ среди УА молодых женщин встречался в 5,5 раза чаще (χ^2=6,750; p=0,014; df=1), чем среди ТР (табл. 1), составляя соответственно 68,75% (абсолютный риск: 0,6875) и 12,5% (абсолютный риск: 0,125). Абсолютные значения площади под инсулиновой кривой за время ПТТГ составили в среднем по группе УА 103,8±12,7 мкМЕ/мл, что было на 23,8 мкМЕ/мл выше порогового значения в 80 мкМЕ/мл [7, 14] и в 2,07 раза (t=2,344, p<0,030; $U_{М-У}$=21,0, Z=2,185, p=0,029) больше по сравнению с аналогичным показателем по группе ТР (табл. 1).

Глюкозотолерантность, гипергликемию и гиперинсулинемию обычно [4, 6, 7, 10-12, 14, 16, 19, 21-23] связывают со снижением чувствительности инсулинозависимых клеток и тканей к гипогликемическому действию ИРИ. Расчёт соответствующих индексов ЧИ и Ir («QUICKI», «HOMA-Ir», «CARO» и др.) у молодых женщин натощак и в условиях углеводной нагрузки это

подтвердил (табл. 2). Так, средние значения всех трех индексов в обеих группах респонденток во время голодания при ОФП соответствовали норме для здоровых людей и показывали меньшую ИЧ клеток-мишеней среди УА женщин, что подтверждалось значимыми различиями индекса «CARO» у них (в 1,75 раза /F=9,120; p<0,001/ ниже) по сравнению с таковым у ТР. Во время проведения ПТТГ эти индексы существенно изменялись, выявляя снижение ИЧ и наличие Ir, особенно выражено, в группе молодых женщин УА. Так, средняя величина «QUICKI» через 60 и 120 мин. после приёма глюкозы в группе УА женщин снизилась в 1,68 (t=5,758, p<0,001; $Z_{Вилк.}$=3,464, p<0,001) – 1,77 (t=5,930, p<0,001; $Z_{Вилк.а}$=3,408, p<0,001) раза и стала менее 0,45 (табл. 2), т.е. меньше критического значения этого индекса, свидетельствующего по мнению В.А. Диденко (1999), М.Г. Твороговой и соавторов (2003) о недостаточной ЧИ клеток, меньшему по сравнению со здоровыми людьми. У ТР средняя величина «QUICKI» в аналогичных условиях также снизилась, но оставалась выше 0,45 (табл. 2), соответствуя уровню здоровых людей.

Соотношение «ГПВен/ИРИ» (соответствующее по формуле расчёта индексу «CARO» [11, 16]) у УА женщин через 60 мин. после приёма глюкозы (табл. 2) снизилось в 3,08 раза (t=2,933, p=0,011; $T_{Вилк.}$=10,0, p=0,005), приблизившись к критической величины (0,33). Через 120 мин. после приёма глюкозы это соотношение «ГПВен/ИРИ» в группе молодых женщин УА, снизившись в 3,87 раза (t=3,799, p=0,002; $T_{Вилк.}$=9,0, p=0,002), стало 0,31, т. е. меньше критического уровня. Это указывает на наличие Ir клеток и тканей к гипогликемическому действию гормона у большинства испытуемых УА, выявляющееся у них в состоянии насыщения. У ТР (табл. 2) средние величины соотношения «ГПВен/ИРИ» на 60 и 120 мин. снизились в 2,12 раза и 5,38 раза ($T_{Вилк.}$=0,0; p=0,012), но остались больше его критической величины (>0,33). Это свидетельствует о сохранении достаточной Ич клеток и тканей ТР к гипогликемическому действию гормона. Подтверждением данным заключениям является сравнение соотношения площадей под кривыми глюкозы и ИРИ плазмы венозной крови во время ПТТГ ($ГПВен_{(0+60+120)}/ИРИ_{(0+60+120)}$) у ТР и УА молодых женщин (табл. 2). У женщин УА это соотношение составило 0,27, что в 1,85 раза (или на 46,0%) меньше ($F_{ТР\text{-}УА}$=3,727, p=0,035; $U_{М\text{-}У}$=26,0, p=0,031) по сравнению с аналогичным показателем у ТР (0,50) и на 18,2% ниже критического значения «CARO» натощак (0,33). Эти факты подтверждают наличие Ir у молодых женщин УА, выявляемость которой существенно возрастает в условиях насыщения, нагрузки глюкозой.

Индивидуальный анализ соответствия рассчитанных по структурированным математическим моделям индексов ЧИ и Ir их должным величинам выявил следующие факты. В условиях голодания при ОФП через 10-12 ч. после еды (табл. 3) и 6 ч. УР натощак индекс «QUICKI» у всех испытуемых обеих групп в 100% случаев соответствовал таковому для здоровых людей с должной ЧИ клеток-мишеней. Индекс «CARO» показал должные величины в 100% случаев в группе ТР, а у молодых женщин УА выявил случаи Ir со значимой долей в 18,75% по отношению к ТР (табл. 3), которые были подтверждены и величинами индекса «HOMA-Ir» у этих же УА респонденток (табл. 3), а также соответствовали случаям гиперинсулинемии у них же (табл. 1).

Таблица 3. Частота случаев снижения чувствительности к инсулину (↓ЧИ) или наличия инсулинорезистентности (NIr), выявленных по соответствующим индексам или соотношениям среди молодых женщин, употребляющих алкоголь (УА), и трезвенниц (ТР)

Группа	N	Индекс для оценки, автор	Доля случаев (натощак, через 10-12 ч. голодания)		Индекс для оценки, автор	Доля случаев после приёма 75 г глюкозы		ООР
			n	$C \pm m_C$ ($m_{КВ}$) в % (ур-е)		N	$C \pm m_C$ в %; (χ^2, p)	-
ТР	8	QUICKI;	0	0	QUICKI;	3	37,5±17,1*; χ^2=6,454;	-
УА	16	↓ЧИ [11, 21]	0	0	↓ЧИ; <0,45	14	87,5±8,3%*; p=0,012	2,333*
ТР	8	CARO;	0	0%▼; нр-о выполнено	ГПВен/ИРИ;	3	37,5±17,1*; χ^2=4,594;	-
УА	16	NIr [11, 16]	3	18,75±(3,43)%▼; /5,5>4,5/	NIr; <0,33	13	81,3±9,8%*; p=0,033	2,167*
ТР	8	HOMA-Ir;	1	12,5±(3,17)%; нр-о не выполнено	MATSUDA;	0	0%▼; нр-о выполнено	-
УА	16	NIr [19, 23]	3	18,75±(3,43)%; /1,3>4,5/	NIr [3,19,22]	4	$25{,}0_{\pm(4{,}69)\%}$▼:/5,3>4,5/	1,250
ТР	8	Стадии развития синдрома инсулинорезистентности по				3	37,5±17,1*; χ^2=4,594;	-
УА	16	В.А. Диденко (1999); нIr при стадии ≥1 [7, 14]				13	81,3±9,8%*; p=0,033	2,167*

Примечания: ИРИ – ИммуноРеактивный Инсулин (плазмы венозной крови); ГП – Глюкоза Плазмы (венозной крови); N – число молодых женщин в каждой группе; n – число молодых женщин в каждой группе, у которых рассчитанные по структурным математическим формулам на основе уровней гликемии и инсулинемии индексы и соотношения косвенно указывают на снижение чувствительности к инсулину (↓ЧИ) и/или даже наличие инсулинорезистентности (NIr) клеток и тканей в условиях голодания и/или насыщения (после приёма 75 г глюкозы); нр-о – неравенство; КВ – коэффициент вариации; ООР –оценочный относительный риск по сравнению с ТР; *,▼ – межгрупповые различия величин показателей значимы (p<0,05) согласно критерия χ^2 или выполнения условий неравенства при сравнении КВ долей соответственно

Во время насыщения, после приёма 75 г глюкозы при проведении ПТТГ показатели изученных индексов у большинства испытуемых резко поменялись (табл. 3) и стали указывать на недостаточную ЧИ клеток- и тканей-мишеней у большинства УА молодых женщин и в достоверно меньшей степени среди ТР. Так, распределение респонденток с должной величиной ЧИ по индексу «QUICKI» (после приема глюкозы) на уровне здорового человека (QUICKI > 0,45) составило 62,5% среди ТР и только 12,5% среди молодых женщин УА (χ^2=6,454; p=0,012; df=1; точный критерий Фишера F=0,021; p<0,05). Соответственно снижение ЧИ клеток и тканей при проведении ПТТГ наблюдалось в 37,5% случаев у ТР и в 2,333 раза (χ^2=6,454; p=0,012; df=1) чаще у лц УА с долей в 87,5 % (табл. 3). Таким образом, вероятность сохранения должной величины ЧИ на уровне здорового человека у ТР в 5 раз выше (p=0,012), чем у женщин УА, и соответственно ООР снижения ЧИ под влиянием этанола достоверно (p=0,012) возрастает в 2,333 раза (табл. 3).

Индивидуальный анализ рассчитанных величин соотношения «ГПВен/ИРИ» на 60 мин. ПТТГ показал наличие Ir у 37,5% ТР и у 81,25% УА женщин (χ^2=4,594; p=0,033; df=1). Таким образом, в условиях проведения ПТТГ ООР возникновения Ir у женщин УА (табл. 3) возрастает в 2,167 раза (p=0,033), а вероятность сохранения должной ЧИ снижается в 3,333 раза (p=0,033) по сравнению с ТР. Индекс «MATSUDA», рассчитанный по содержанию глюкозы и ИРИ в плазме венозной крови по трём точкам на 0, 60 и 120 мин. ПТТГ, выявил наличие Ir (NIr) только среди молодых женщин УА (4 человека) с долей в 25,0%, что значимо как внутри самой группы (/5,3>3,5/ неравенство выполнено), так и по отношению к группе ТР (табл. 3).

Индивидуальная оценка стадии развития синдрома Ir (метаболического синдрома X) по В.А. Диденко (1999) на основе комплексного анализа 4-х показателей (ИРИ натощак; ИРИ через 2 ч. после ПТТГ; сумма под инсулиновой кривой при ПТТГ; состояние углеводного обмена) установила её наличие у молодых женщин обеих групп: у 13 респонденток УА с долей в 81,25% и только у 3 ТР с долей в 37,50% (табл. 3). ООР развития синдрома Ir под влиянием этанола возрастает в 2,167 раза (χ^2=4,594; p=0,033 при df=1).

Таким образом, все, рассчитанные по структурным математическим моделям индексы («HOMA-Ir», «CARO», «QUICKI», «MATSUDA») и соотношения («ГП/ИРИ» и «ГПВен$_{(0+60+120)}$/ИРИ$_{(0+60+120)}$») показывают возможность развития у молодых женщин функциональной Ir клеток, которая особенно чётко выявляется ПТТГ после периода длительного голодания (не менее 16 ч.), усиленного УР натощак (в последние 6 ч. голодания). Алкоголь, принимаемый женщинами в режиме низкого риска, дополнительно и существенно (в 2,333 раза /p=0,012/) расширяет среди них долю лиц (до 87,5% согласно результатов индекса «QUICKI») со сниженной Ич и достоверно увеличивает (в 2,167 раза /p=0,033/) долю лиц с Ir (до 81,25% согласно соотношения «ГП/ИРИ»), что сопровождается нарушением регуляции уровня гликемии и обмена углеводов, а в ряде случаев и развитием НГН, НТГ, НГН+НТГ и СД [3].

Проведенный линейный и ранговый корреляционный анализ (табл. 4) между показателями признаваемого УА женщинами и содержанием ИРИ у них натощак и во время проведения ПТТГ показал наличие достоверных положительных (прямых) и отрицательных (обратных) связей. Абсолютные значения тесноты достоверных корреляционных связей между этими показателями менялась (табл. 4) в пределах 0,4077 (p=0,048) – 0,6537 (p=0,001), т.е. от умеренной до сильной.

Проведенный расчёт вклада (r^2x100%) признаваемых показателей УА в содержание ИРИ и прирост инсулинемии (на 60 и 120 мин. ПТТГ) на основе рассчитанных коэффициентов Пирсона и представленных в таблице 4, составил: для разовой дозы этанола 16,62% – 27,45%; для месячной дозы этанола 18,95%; режима УА (балл теста «AUDIT») 21,09% – 30,21%. Этот вклад этанола в прирост инсулинемии при ПТТГ был выше такового в прирост гликемии в аналогичных условиях [3], что может быть обусловлено как большим снижением ЧИ клеток и тканей у женщин УА, развитием у них Ir и необходимости усиленного синтеза этого гормона β-клетками поджелудочной железы, так и возможно прямой стимуляцией этих клеток этанолом. Обоснованность выдвинутых предположений подтверждается результатами рангового корреляционного анализа между соответствующими индексами и показателями потребления алкоголя (табл. 2).

Ранговый корреляционный анализ (табл. 2) показал наличие достоверных отрицательных (обратных) умеренной силы и сильных связей между показателями УА (режимом, частотой, разовой и месячной дозами) с индексом «QUICKI», а также с соотношением «ГПВен/ИРИ» и «Площадей под кривыми глюкозы и инсулина» после употребления глюкозы (ПТТГ) и отсутствие значимых связей натощак. Число достоверных ранговых связей между изучаемыми парами показателей УА и Ir составило 15 с долей 46,9%, а не значимых связей – 17 с долей 53,1%. Распределение значимых (1) и не значимых (31) линейных связей между показателями УА и Ir составило 3,1% и 96,9%. Эта одна значимая отрицательная связь умеренной силы была между признаваемой разовой дозой принимаемого этанола и индексом «QUICKI» (r=-0,443 /p<0,05/) с её (дозы) вкладом в снижение ЧИ клеток 19,62%. Таким образом, общее распределение долей

значимых и не значимых отрицательных связей между показателями УА и индексами Ir составило 25,0% и 75,0%.

Таблица 4. Корреляции и уравнения регрессии между показателями употребления алкоголя респондентками и содержанием иммунно-реактивного инсулина (ИРИ) в плазме венозной крови у них натощак, через 6 ч. умственной работы (УР) и во время проведения перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ)

Показатели признаваемого употребления алкоголя (ППУА)	Коэффициенты (К) линейной (r) и ранговой (ρ) корреляции между ППУА и ИРИ								
	К	ИРИ: натощак (Н); 6 ч. УР Н; на 60 и 120 мин. ПТТГ (* – p<0,05, связь значима)				Динамика ИРИ во время ПТТГ по отношению к её величинам Н (g_H) и 6 ч.УР ($g_{6чУР}$)			
		Натощак	6 ч. УР	60 мин.	120 мин.	$\Delta g_{60}–g_H$	$\Delta g_{120}–g_H$	$\Delta g_{60}–g_{6чУР}$	$\Delta g_{120}–g_{6чУР}$
Разовая доза этанола (мл/раз)	R	0,3674	0,4077*	0,5020*	0,5239*	0,4551*	0,3168	0,5065*	0,4780*
	P	0,1150	– 0,1146	0,5165*	0,4637*	0,5104*	0,4635*	0,5878*	0,4850*
Частота употребления (раз/месяц)	R	0,0346	0,0087	0,3563	0,3662	0,3638	0,3140	0,3882	0,3774
	P	0,0584	– 0,1049	0,4754*	0,4934*	0,4602*	0,5540*	0,5561*	0,5449*
Месячная доза этанола (мл/месяц)	R	0,0726	– 0,0426	0,3168	0,4353*	0,3155	0,3373	0,3566	0,4573*
	P	0,0913	– 0,1146	0,5416*	0,5309*	0,5295*	0,5864*	0,6254*	0,5768*
Период трезвости (дни без этанола)	R	– 0,1083	– 0,0089	–0,4721*	– 0,0396	–0,4726*	– 0,0304	–0,5470*	– 0,0389
	P	– 0,1627	0,2376	–0,4232	– 0,2766	–0,4278*	– 0,2850	–0,5424*	– 0,3311
Балл теста «AUDIT»	R	0,1356	0,1657	0,5282*	0,4592*	0,5238*	0,3917	0,5496*	0,4479*
	P	0,1440	– 0,0024	0,5960*	0,5615*	0,5692*	0,5992*	0,6537*	0,5794*
Показатель ИРИ	Уравнения линейной регрессии содержания ИРИ от ППУА (по данным 24 девушек)								
Содержание ИРИ через 6 ч. УР Н(натощак)	Содержание ИРИ = 2,10*+(+0,036665*)●Х (мл/раз) * $t_{для\ 2,10}$=2,199878; p=0,038616 * $t_{для\ (+0,036665)}$=2,094045; p=0,047996								
Содержание ИРИ на 60 мин. (сИРИ$_{60}$) ПТТГ (после приема 75 г глюкозы) – насыщении и ОФП	сИРИ$_{60}$ = 30,3*+(+0,38736*)×Х (мл/раз) * $t_{для\ 30,3}$=3,753958; p=0,001168 * $t_{для\ (+0,38736)}$=2,659860; p=0,014655					сИРИ$_{60}$=32,2*+(+3,81672*)×Х(Балл AUDIT) * $t_{для\ 32,2}$=4,400242; p=0,000250 * $t_{для\ (+3,81672)}$=2,850956; p=0,009568			
	сИРИ$_{60}$ = 60,2*+(–0,19452*)×Х(дней тр.) * $t_{для\ 60,2}$=6,85140; p=0,000001 * $t_{для\ (–0,19452)}$=-2,45388; p=0,022948								
Содержание ИРИ на 120 мин. (сИРИ$_{120}$) ПТТГ (после приема 75 г глюкозы) – насыщении и ОФП	сИРИ$_{120}$ = 26,2*+(+0,31290*)×Х (мл/раз) * $t_{для\ 26,2}$=4,089649; p=0,000570 * $t_{для\ (+0,31290)}$=2,750918; p=0,012321					сИРИ$_{120}$=29,9*+(+2,55893*)×Х(Балл AUDIT) * $t_{для\ 32,2}$=4,961444; p=0,000075 * $t_{для\ (+2,55893)}$=2,311551; p=0,031581			
						сИРИ$_{120}$= 31,9*+(+0,05521*)×Х (мл/месяц) * $t_{для\ 31,9}$=5,567295; p=0,000019 * $t_{для\ (+0,05521)}$=2,162389; p=0,042882			
Δ g_{60} – g_H – разность сИРИ на 60 мин. (g_{60}) ПТТГ (после приема 75 г глюкозы) и её содержанием натощак (g_H)	Δ сИРИ = 24,5*+(+0,33759*)×Х (мл/раз) * $t_{для\ 24,5}$=3,071868; p=0,005786 * $t_{для\ (+0,33759)}$=2,342029; p=0,029114					ΔсИРИ = 25,2*+(+3,63823*)×Х(Балл AUDIT) * $t_{для\ 25,2}$=3,568170; p=0,001815 * $t_{для\ (+3,63823)}$=2,817644; p=0,010313			
	Δ сИРИ=52,0*+(–0,18722*)×Х(дней тр.) * $t_{для\ 52,0}$=6,15886; p=0,000004 * $t_{для\ (–0,18722)}$=-2,45751; p=0,022770								
Δ g_{60} – $g_{6чУР}$ – разность сИРИ на 60 мин. (g_{60}) ПТТГ (после приема 75 г глюкозы) и её содержанием через 6 ч. УР Н ($g_{6чУР}$)	Δ сИРИ = 24,0*+(+0,40052*)×Х (мл/раз) * $t_{для\ 24,0}$=2,909327; p=0,008386 * $t_{для\ (+0,40052)}$=2,691860; p=0,013854					ΔсИРИ = 25,6*+(+4,06983*)×Х(Балл AUDIT) * $t_{для\ 25,6}$=3,464595; p=0,002318 * $t_{для\ (+4,06983)}$=3,015035; p=0,006591			
	Δ сИРИ=57,2*+(–0,23099*)×Х(дней тр.) * $t_{для\ 57,2}$=6,69875; p=0,000001 * $t_{для\ (–0,23099)}$=-2,99422; p=0,006913								
Δ g_{120} – $g_{6чУР}$ – разность сИРИ на 120 мин. (g_{120}) ПТТГ (после приема 75 г глюкозы) и её содержанием через 6 ч. УР Н ($g_{6чУР}$)	Δ сИРИ = 23,9*+(+0,27653*)×Х (мл/раз) * $t_{для\ 23,9}$=3,744616; p=0,001277 * $t_{для\ (+0,27653)}$=2,433576; p=0,024453					ΔсИРИ = 26,8*+(+2,41835*)×Х(Балл AUDIT) * $t_{для\ 26,8}$=4,550123; p=0,000195 * $t_{для\ (+2,41835)}$=2,240651; p=0,036560			
						ΔсИРИ = 28,2*+(+0,05619*)×Х (мл/месяц) * $t_{для\ 28,2}$=5,138295; p=0,000050 * $t_{для\ (+0,05619)}$=2,299468; p=0,032383			

Связи между показателями признаваемого УА и индексами, характеризующими эндокринную функцию поджелудочной железы («ФАβ-клеток» и «Инсулиногенный») были (табл. 3) положительными (прямыми) с долей существенных связей 50,0% как для ранговой, так и для

линейной корреляций. Причём эти положительные умеренные или сильные связи свидетельствовали о выраженном стимулирующем действии этанола на β-клетки по синтезу ИРИ с его прямым вкладом, достигающем 53,00% ($p<0,001$) для индекса «Инсулиногенный».

Выявленные факты свидетельствуют о выраженном нарушении системных механизмов регуляции гликемии у молодых женщин УА в режиме низкого риска вследствие гиперинсулинемии у них из-за повышения ФАβ-клеток поджелудочной железы, снижения ЧИ и повышения Ir клеток и тканей-мишеней.

Коэффициенты линейной регрессии (табл. 4) для расчета должных величин содержания ИРИ или её прироста во время ПТТГ колеблются: от +0,055 (при $p=0,043$) для месячной дозы этанола; до +4,070 (при $p=0,007$) для режима УА (балла теста «AUDIT»). Если взять за верхнюю границу нормы колебания уровня ИРИ во время проведения ПТТГ 28,5 мкЕ/мл [7, 14] и составить структурированную математическую модель для расчета режима и дозы низкого риска УА (по приведенным в таблице 4 уравнениям линейной регрессии) то окажется, что величины этих показателей составят: только 1 балл (но не 7 баллов [1, 2]) по шкале теста «AUDIT»; 8,7-17,7 мл этанола за 1 раз; 2,9-14,8 мл (но никак не 200 мл) этанола в месяц; период трезвости при таких малых дозах 1,2-3,1 месяца (а не два дня в неделю [1, 2]). У респонденток настоящего исследования, употребляющих алкогольные напитки периодически (с частотой 1-2 раза в месяц) в месячной дозе и режиме низкого риска признаваемых в настоящее время [1, 2, 13], для достижения должных величин содержания ИРИ в плазме венозной крови, в том числе и в условиях проведения ПТТГ, согласно расчётов потребуется длительность периода трезвости от 124 до 163 дней (от 3 до 4 месяцев отказа от УА). Таким образом, уже с учётом влияния алкоголя не только на уровень гликемии и распространённость НОУ [3], но также на содержание ИРИ в плазме крови (и, косвенно, на ФА β-клеток поджелудочной железы и ЧИ клеток и тканей) у трезвых людей (табл. 1-4) новые показатели режима и доз низкого риска УА должны составлять: не более 1 балла по шкале теста «AUDIT» (режим низкого риска); не более 20 мл/раз и менее 20 мл/мес в пересчёте на абсолютный этанол (дозы низкого риска) при частоте употребления алкогольных напитков реже 1 раза в месяц.

Выводы

1. УА молодыми женщинами в режиме низкого риска вызывает у них в условиях проведения ПТТГ (после 16-18 ч голодания) гиперинсулинемию в 75% ($\chi^2=10,667$; $p=0,005$; $df=2$) – 80% ($\chi^2=11,952$; $p=0,003$; $df=2$) случаев и повышенный инсулиновый ответ в 68,75% случаев ($\chi^2=16,762$; $p<0,001$; $df=1$), что является важным признаком нарушения системных механизмов регуляции углеводного гомеостаза. ООР возникновения гиперинсулинемии и повышенного инсулинового ответа у УА молодых женщин во время ПТТГ составил 2,133 ($\chi^2=4,154$; $p=0,042$; $df=1$) и 5,500 ($\chi^2=6,750$; $p=0,014$; $df=1$) соответственно по отношению к аналогичным показателям у ТР. Проведенные на этой основе расчеты показателей режима и доз низкого риска УА молодыми женщин позволяют рекомендовать к пересмотру имеющиеся величины в сторону их снижения, а именно: до 1 балла (но не 1-7 баллов) по шкале теста «AUDIT» для режима низкого риска; не более 20 мл/раз и менее 20 мл/месяц (но не 200 мл/месяц) для доз низкого риска при частоте употребления реже 1 раза/месяц (но не 5 раз в неделю).
2. Подтверждена возможность развития у молодых женщин функциональной Ir клеток, выявляемая приёмом глюкозы после 16-18 ч периода голодания и УР натощак (в последние 6 ч голодания). УА в режиме низкого риска дополнительно и существенно снижает у них ЧИ в 87,5% случаев (по индексу «QUICKI») и повышает среди них долю лиц с Ir до 43,75% (по индексам «HOMA-Ir» + «MATSUDA») или даже до 81,3% (по соотношению «ГПВен/ИРИ» или по индексу «Стадий развития синдрома Ir по В.А. Диденко»)
3. Установлены системные механизмы, способствующие возникновению НОУ у молодых женщин под влиянием алкоголя, употребляемого в режиме и дозах низкого риска: гиперинсулинемия натощак (у 19% респонденток /табл. 1/) и повышенный инсулиновый ответ на углеводную нагрузку в 69%-80% случаев (табл. 1) из-за повышенной ФА β-клеток поджелудочной железы, а также сниженная ЧИ клеток-мишеней, выявляемая ПТТГ у большей части (87,5%) трезвых респонденток (табл. 3) с формирование у них Ir (табл. 2, 3) с долей 43,8% (по индексам «HOMA-Ir» + «MATSUDA») – 81,3% (по соотношению «ГПВен/ИРИ» или по индексу «Стадий развития синдрома Ir по В.А. Диденко»).

Литература (references)

1. Алгоритм клинической диагностики алкогольной болезни печени. Инструкция по применению. Утверждена 5 декабря 2013 г. Регистрационный №203-1213. – Минск, 2013. – 11 с. [*Algoritm klinicheskoy diagnostiki alkogol'noy bolezni pecheni._ Instruktsiya po primeneniyu.* Algorithm for the clinical diagnosis of alcoholic liver disease. Instructions for use. Approved on December 5, 2013. Registration 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.* Alcoholism: A guide for doctors / ed. by N.N. Ivants, M.A. Vinnikova. – Moscow: OOO "Publishing house "MIA", 2011. – 856 p. (in Russian)]
3. Блажко А.С. Переверзев В.А., Сикорский А.В. и др. Уровень гликемии натощак, его динамика после приёма 75 г глюкозы и распространённость нарушений её обмена у здоровых молодых женщин, употребляющих алкоголь // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №3. – С. 51-65. [Blazhko A.S. Pereverzev V.A., Sikorskij A.V. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – V.20, N3. – P. 51-65. (in Russian)]
4. Васюкова О.В., Окороков П.Л., Петеркова В.А. Уровень гликемии на 60-й минуте стандартного перорального глюкозотолерантного теста как новый критерий оценки инсулиносекреции у детей с ожирением // Сахарный диабет. – 2020. – Т.23, №6. – С. 523-531. [Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Peterkova V.A. *Saxarny`j diabet.* Diabetes mellitus. – 2020. – V.23, N6. – P. 523-531. (in Russian)]
5. Власенко В.И. Психофизиология: методологические принципы профессионального психологического отбора / Под ред. В.А. Переверзева. – Минск, 2005. – 244 с. [Vlasenko, V.I. *Psihofiziologija: metodologicheskie principy professional'nogo psihologicheskogo otbora.* Psychophysiology: methodological principles of professional psychological selection. – Minsk, 2005. – 244 p.(in Russian)]
6. 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. *Saxarny`j diabet u detej i podrostkov.* Diabetes mellitus in children and adolescents. – Moscow: GEOTAR-Media, 2007. – 160 p. (in Russian)]
7. Диденко В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез // Лабораторная медицина. – 1999. – № 2. – С. 49-57. [Didenko V.A. *Laboratornaya medicina.* Laboratory medicine. – 1999. – N2. – P. 49-57. (in Russian)]
8. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб: Фолиант, 2006. – 432 с. [Zajcev V.M., Liflyandskij V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaya medicinskaya statistika*. Applied Medical Statistics. – St. Petersburg: Folliant, 2006. – 432 p. (in Russian)]
9. Кабанов, М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. – Л.: Медицина, 1983. – 310 с. [Kabanov M.M., Lichko A.E., Smirnov V.M. *Metody psihologicheskoj diagnostiki i korrekcii v klinike.* Methods of psychological diagnostics and correction in the clinic. – Leningrad: Medicine, 1983. – 310 p. (in Russian)]
10. Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Руководство. Эндокринология по Вильямсу. – М.: Медицина, 2010. – 448 с. [Kronenberg G.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. *Saharnyj diabet i narushenija uglevodnogo obmena. Rukovodstvo. Jendokrinologija po Vil'jamsu.* Diabetes Mellitus and Carbohydrate Metabolism Disorders. – Moscow: Meditsina, 2010. – 448 p. (in Russian)]
11. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 2. – С. 19-23. [Majorov A.Yu., Urbanova K.A., Galstyan G.R. *Ozhirenie i metabolizm.* Obesity and metabolism. – 1999. – N2. – P. 49-57. (in Russian)]
12. Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: пособие / Под ред. М. Н. Мамедова. – М.: ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», 2017. – 108 с. [*Rannie narusheniya uglevodnogo obmena v kardiologicheskoj praktike: posobie*. Early disorders of carbohydrate metabolism in cardiological practice: a manual / Edited by M. N. Mammadov. - M.: FSBI "State Research Center for Preventive Medicine", 2017. – 108 p. (in Russian)]
13. Состояние когнитивных функций у студентов-медиков Беларуси с различным отношением к алкоголю / под ред. В.А. Переверзева. – Минск: БГМУ, 2013. – 167 с. [*Sostoyaniye kognitivnykh funktsiy u studentov-medikov Belarusi s razlichnym otnosheniyem k alkogolyu / Ed. V.A. Pereverzeva.* The state of cognitive functions among medical students of Belarus with different attitudes towards alcohol. – Minsk: BSMU, 2013. – 167 p. (in Russian)]
14. Творогова М.Г., Яськова К.Н., Мычка В.Б., Чазова И.Е. Инсулинорезистентность и методы её диагностики // Лабораторная медицина. – 2003. – № 6. – 6 с. [Tvorogova M.G., YAs'kova K.N., Mychka V.B., CHazova I.E. *Laboratornaya medicina.* Laboratory medicine. – 2003. – N6. – 6 p. (in Russian)]

15. Babor T.F., Biddle-Higgins J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test Guidelines for Use in Primary Care. Second Edition World Health Organization. – Geneva; Switzerland, 2001. – 40 p.
16. Caro P. Insulin resistance in obese and nonobese man // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1991. – V.73. – P. 691-695.
17. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes / American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity // Diabetes Care. – 2004. – V.27, N2. – P. 596-601.
18. Glucose homeostasis / Editor Leszek Szablewski. – InTech, 2014. – 174 p.
19. Hiroshi Yamashita, Yasuhi Ichiro, Koga Megumi et al. Fetal sex and maternal insulin resistance during mid-pregnancy: a retrospective cohort study // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – V.20. – P. 560.
20. Howard A.A., Arnsten J.H., Gourevitch M.N. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review // Annals of Internal Medicine. – V.140, N3. – P. 211-219.
21. Hrebícek J., Janout V., Malincíková J. et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2002. – V.87, N1. – P. 144-147.
22. Matsuda M., Fronzo R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp // Diabetes Care. – 1990. – V.22. – P. 1462-1470.
23. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // Diabetologia. – 1985. – N28. – P. 412-419.
24. Pereverzev V.A., Sikorsky A.B., Welcome M.O. et al. Classification of fasting normoglycemia based on regulatory, psychophysiological and clinic-biochemical approaches // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – V.17, N3. – P. 74-84.

Информация об авторах

Блажко Андрей Сергеевич – ассистент кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: 220270@mail.ru; BlazhkoAS@bsmu.by

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

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

Правдивцев Виталий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pqrstvap@mail.ru

Юреня Елена Васильевна – главный врач УЗ «Минский городской эндокринологический диспансер» г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: yureniaalena@gmail.com

Еремейчик Светлана Михайловна – Заведующий лабораторией УЗ «Минский городской эндокринологический диспансер» г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: yureniaalena@gmail.com

Шиманец Сергей Валерьевич – 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

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 патологической физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: ElenaVP2015@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.127:638.154.2 3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.8

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

© Кравцива А.В., Гуляева А.А., Голованова Е.Д., Айрапетов К.В.

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

Резюме

Цель. Изучить особенности поражения сердечно-сосудистой системы после перенесенной коронавирусной инфекции, установить основные варианты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), оценить частоту их распространенности и влияние на них сопутствующей патологии.

Методика. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов за 2020-2021 г., переболевших COVID-19, подтвержденным лабораторно. Исследование проводилось на базе ОГБУЗ «Поликлиника №3». Данные амбулаторных карт больных анализировались по пунктам разработанной анкеты, направленной на сбор данных о состоянии сердечно-сосудистой системы после инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В исследование включались пациенты обоего пола от 18 до 93 лет с диагностированным вирусным поражением сердечно-сосудистой системы. В анализ включено 105 амбулаторных карт в соответствии с критериями включения/исключения. Средний возраст обследуемых на основании данных медицинской документации составил 60,4±10,3 года.

Результаты. Основными симптомами, которые предъявляли больные, стали боль в области сердца (62,9%) и повышение давления (61,9%). Наиболее часто встречающимися ССО при постковидном синдроме являлись: трансформация формы ИБС (41,9%), нарушения ритма и проводимости (29,5%), развитие гипертонического криза (33,3%). Тяжелое течение COVID-19 является предиктором развития трансформации формы ИБС в более тяжелую ($p<0.05$), развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) ($p<0.05$) и миокардита ($p<0.05$). Наличие сахарного диабета (СД) и дислипидемии способствует развитию нарушений ритма и проводимости в отдаленном периоде ($p<0.05$). Прием антикоагулянтов во время лечения COVID-19 значительно снижает риск трансформации формы ИБС ($p<0.05$).

Заключение. Согласно данным проведенного исследования, наиболее частым осложнением со стороны сердечно-сосудистой системы является прогрессирование формы ИБС (41,9%). Было установлено, что COVID-19 может стать причиной как первичной кардиальной патологии, так и усугубить уже имеющиеся заболевания сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые осложнения, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, вирусный миокардит

DAMAGE TO THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN COVID-19

Kravtsiva A.V., Gulyaeva A.A., Golovanova E.D., Ayrapetov K.V.

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

Abstract

Objective. To study the features of the damage to the cardiovascular system after the coronavirus infection, to establish the main variants of cardiovascular complications (CVD), to assess the frequency of their prevalence and the impact of concomitant pathology on them.

Methods. A retrospective analysis of outpatient records of patients for 2020-2021 who had COVID-19 confirmed in the laboratory was carried out. The study was conducted on the basis of the Polyclinic No. 3. The data of outpatient records were analyzed according to the points of the developed questionnaire aimed at collecting data on the state of the cardiovascular system after infection caused by SARS-CoV-2. The study included patients of both sexes from 18 to 93 years old with a diagnosed viral lesion of the cardiovascular system. The analysis included 105 outpatient cards in accordance with the inclusion/exclusion criteria. The average age of the subjects on the basis of medical documentation data was 60.4±10.3 years.

Results. The main symptoms presented by the patients were pain in the heart (62.9%) and increased blood pressure (61.9%). The most common MTRS in postcovid syndrome were transformation of the

form of coronary heart disease (41.9%), rhythm and conduction disorders (29.5%), development of a hypertensive crisis (33.3%). The severe course of COVID-19 is a predictor of the development of the transformation of the form of coronary heart disease into a more severe one ($p<0.05$), the development of chronic heart failure (CHF) ($p<0.05$) and myocarditis ($p<0.05$). The presence of diabetes mellitus (DM) and dyslipidemia contributes to the development of rhythm and conduction disorders in the long-term period ($p<0.05$). Taking anticoagulants during COVID-19 treatment significantly reduces the risk of transformation of the form of coronary heart disease ($p<0.05$).

Conclusions. According to the study, the most frequent complication from the cardiovascular system is the progression of the form of coronary heart disease (41.9%). It was found that COVID-19 can cause both primary cardiac pathology and aggravate existing diseases of the cardiovascular system.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular complications, chronic heart failure, arterial hypertension, viral myocarditis

Введение

В период пандемии новой коронавирусной инфекции особую группу риска составили пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Во многом это связано с тем, что именно патология сердечно-сосудистой системы является наиболее частым сопутствующим состоянием при COVID-19. Согласно статистическим данным, ССЗ регистрируются у каждого третьего больного, находящегося на стационарном лечении с диагнозом новой коронавирусной инфекции [9]. Актуальность проблемы кардиальной коморбидности при COVID-19 обусловлена следующими факторами: сопутствующая сердечная-сосудистая патология оказывает влияние на течение новой вирусной инфекции, повышает риск летального исхода, определенные трудности создают потенциальные побочные эффекты ряда лекарственных препаратов, которые применяются для лечения ССЗ [3, 6]. В то же время при COVID-19 возможно дополнительное поражение сердечного-сосудистой системы, что способствует развитию осложнений и ухудшению течения ССЗ. Кроме того, сочетание COVID-19 с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) вызывает ряд сложностей в вопросах диагностики, выбора приоритетной тактики и определении порядка маршрутизации лиц с неотложными состояниями. Опасность такого масштабного распространения коронавирусной инфекции заключается в декомпенсации имеющейся сердечно-сосудистой патологии, особенно при тяжёлом течении COVID-19 [1, 9].

Новый штамм коронавируса, SARS-CoV-2, является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом, имеющим филогенетическое сходство с другим коронавирусом, SARS-CoV, который в 2003 году вызвал вспышку атипичной пневмонии с 10%-ой летальностью среди пациентов с подтвержденным диагнозом ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром) [7]. Недолгое время считалось, что новая коронавирусная инфекция поражает главным образом респираторный тракт с развитием в тяжелых случаях пневмонии и ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром), однако на данный момент установлено, что COVID-19 также влияет и на сердечно-сосудистую систему, вызывая специфическое повреждение миокарда. Тропизм SARS-CoV-2 к сердечно-сосудистой системе еще до конца не изучен, однако обсуждается несколько возможных механизмов. Важную роль играют сигнальные пути АПФ Ⅱ типа, вовлекаемые в каскад патологических реакций повреждения сердца. Ангиотензинпревращающий фермент Ⅱ (АПФ Ⅱ) является трансмембранным белком Ⅰ типа, уровень экспрессии которого особенно высок на поверхности альвеолярных клеток Ⅱ типа, в кардиомиоцитах, эндотелии сосудов, ЖКТ, почках, печени и яичниках. Кроме того, АПФ Ⅱ может содержаться в свободной форме в крови. Физиологическая роль данного фермента заключается в расщеплении ангиотензина Ⅰ (АТ) до неактивного АТ1-9, который затем трансформируется в АТ1-7 при участии АПФ, а также в деградации АТ Ⅱ в АТ1-7, связывающегося с Mas-рецепторами. АТ1-7 обладает вазо- и кардиопротективными эффектами, а также противовоспалительным, антипролиферативным и натрийуретическим. В свою очередь АПФ Ⅱ типа за счет расщепления снижает отрицательные свойства АТ Ⅱ такие как вазоконстрикция, цитокиноподобная активность, задержка натрия и развитие фиброза. Начальным этапом проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени является связывание вируса с рецепторами к АПФ Ⅱ с помощью пепломера (S-белок, спайк-белок), который по своей структуре похож на АПФ Ⅱ. Затем SARS-CoV-2 и трансмембранный домен АПФ Ⅱ путем эндоцитоза проникают внутрь клетки. В результате возникает дисбаланс, проявляющийся падением уровня АТ1-7 на фоне увеличения АТ Ⅱ и активации сигнального пути АПФ-АТⅡ-АТ1-рецептор. Поэтому первичное повреждение COVID-19 легких, миокарда, сосудов и других органов может усиливаться [1–4, 6, 9, 11].

Также одним из основных механизмов ассоциации ССЗ с тяжелым течением коронавирусной инфекции может быть патологический системный воспалительный ответ, доходящий до уровня

«цитокинового шторма». Последний возникает вследствие дисбаланса Т-хелперных клеток 1 и 2 типа, приводящего к полиорганной недостаточности, в том числе повреждению сердца и сосудов [1, 10].

Другой предполагаемый механизм связан с активацией тромбообразования, что в тяжелых случаях может привести к коагулопатии потребления. Эти процессы увеличивают риск возникновения тромбоэмболических осложнений. Также существует большая вероятность дестабилизации атеросклеротических бляшек за счет вирус-индуцированного воспаления [9–10].

Развившаяся дыхательная дисфункция, выраженная гипоксемия приводит к усилению анаэробных процессов, внутриклеточному ацидозу и оксидативному стрессу, что в свою очередь оказывает повреждающее действие на кардиомиоциты. Также существует мнение о возможности непосредственного влияния вируса на молекулу гемоглобина в крови больного. Вирус связывает или ингибирует молекулу гемоглобина, снижая ее пропускную способность, что ведёт к гипоксемии и полиорганной недостаточности [5, 7, 13].

Установленным является прямое повреждающее действие COVID-19 на эндотелий коронарных артерий, приводя к его дисфункции [12]. Также на фоне инфицирования SARS-CoV-2 возрастает скорость метаболизма, следовательно, увеличивается нагрузка на ССС. Возникший дисбаланс потребности и доставки кислорода оказывает повреждающее действие на миокард [7–8]. Необходимо помнить и о поражении сердечно-сосудистой системы, ассоциированном с приёмом противовирусных препаратов. Исходя из вышеперечисленных механизмов очевидно, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений при новой коронавирусной инфекции достаточно высок.

Методика

В ходе исследования был проведён ретроспективный анализ данных амбулаторных карт пациентов от 18 до 93 лет за 2020-2021 г., находившихся на амбулаторном лечении в ОГБУЗ «Поликлиника №3» с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус идентифицирован)». Была разработана анкета с учетом наличия у пациентов возможных сердечно-сосудистых нарушений вследствие COVID-19. В анкете были обозначены следующие пункты: пол, возраст, длительность заболевания, место проведения лечения (на дому или в стационаре), приём антикоагулянтов во время заболевания и после COVID-19, наличие заболеваний ССС до COVID-19 и после, сопутствующие заболевания, симптомы нарушения ССС, нарушения ритма, трансформация формы ИБС в более тяжелую, развитие ХСН, прогрессирование стадии ХСН, развитие миокардита, тромбозов, шока и увеличении степени и стадии АГ, наличие гипертонического криза в отдаленном периоде, увеличение числа кризов.

Критериями включения в исследование стали: наличие диагноза «Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус идентифицирован)» в карте амбулаторного больного; диагностированные сердечно-сосудистые осложнения у пациента, ранее не имевшего патологии со стороны ССС, любое ухудшение течения сердечного-сосудистого заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, в т.ч. декомпенсация хронического ССЗ, развитие острой кардиальной патологии, доступность медицинской документации. Критерии исключения: отсутствие данных за возможную кардиальную патологию до и после COVID-19 в карте амбулаторного больного, относительная стабильность сердечно-сосудистого заболевания до и после COVID-19.

В доступе находилось 2783 амбулаторных карты, в анализ включено 105, соответствовавших критериям включения/исключения. Средний возраст пациентов составил 60,4 ± 10,3 (от 41 до 93).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы STATISTICA-10. Описательная статистика для количественных данных приведена в виде M±m, для качественных данных – в виде абсолютных значений и относительных частот (n, %). Сравнение групп по количественным признакам проводилось с использованием критерия χ^2. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст обследуемых пациентов составил 60,4 ± 10,3 лет. Это свидетельствует о том, что пожилой возраст является независимым фактором риска развития ССО после перенесенной инфекции COVID-19. Наиболее часто встречались пациенты женского пола (68,5%). По результатам анализа отобранных амбулаторных карт, основными симптомами, которые

предъявляли пациенты не только при обращении к врачу, но и в течение длительного времени после перенесенной COVID-19, являлись: боль в области сердца, неприятные ощущения в груди, повышение давления, головная боль и головокружение. Стоит отметить, что у значительного числа больных, помимо повышения артериального давления (АД), отмечались также колебания АД. В табл. 1 представлена частота встречаемости различных симптомов со стороны ССС у пациентов, перенесших COVID-19.

Таблица. 1. Симптомы, предъявляемые больными после перенесенного COVID-19

Симптом	Частота встречаемости	Симптом	Частота встречаемости
Повышение давления	65 (61,9%)	Боль в области сердца	66 (62,9%)
Одышка при ходьбе	32 (30,5%)	Головная боль	48 (45,7%)
Отечность конечностей	21 (20,0%)	Головокружение	37 (35,2%)
Тахикардия	20 (19,1%)	Слабость	33 (31,4%)
Перебои в работе сердца	17 (16,2%)	Тяжесть, слабость в ногах	9 (8,6%)
Потребность в остановке при ходьбе	10 (9,5%)	Шум в ушах	8 (7,6%)

Было установлено, что наиболее часто встречающимся ССО являлась трансформация формы ИБС (41,9%). Под трансформацией формы ИБС в данном исследовании понимался переход стабильной стенокардии в нестабильную стенокардию, увеличение степени и стадии АГ, выявление ХСН, а также прогрессирование стадии ХСН.

У 29 больных было диагностировано увеличение степени АГ (27,6%), в основном до 3 (72,4%). Важно отметить, что COVID-19 способствует не только прогрессированию АГ, но и развитию АГ у лиц, которым ранее не выставлялся данный диагноз. По полученным данным, впервые АГ регистрировалась у 6 пациентов (5,7%).

Как отмечалось ранее, одним из основных симптомов ССО являлось повышение АД. У 35 больных (33,3%) отмечалось чрезмерное повышение АД с развитием гипертонического криза. Повышение АД варьировало от 150/80 мм. рт. ст. до 220/100 мм. рт. ст. У 14 пациентов (13,3%) в отдаленном периоде регистрировалось 2 и более гипертонических криза, что расценивалось как их учащение.

ХСН диагностировалась на основании жалоб, результатов Эхо-КГ. ХСН была впервые выявлена после COVID-19 в 12 случаях (11,4%), что связано с непосредственным влиянием вируса на ССС. В то же время число больных, у которых наблюдалось утяжеление степени ХСН, составило 3 (2,9%). По данным ряда авторов, процент впервые диагностированной ХСН составлял до 23% [3].

Вирус SARS-CoV-2 способен взаимодействовать с рецепторами $АПФ_2$ на поверхности кардиомиоцитов и вызывать прямое повреждение миокарда. Кроме того, в результате реакции организма на вирусную инфекцию, повышается уровень цитокинов, нарушается микроциркуляция, развивается эндотелиальная дисфункция, что опосредовано также вызывает повреждение миокарда. Это позволяет сделать вывод о том, что после перенесенной COVID-19 у пациентов имеется в той или иной степени выраженности повреждение миокарда, вплоть до миокардита. Нами было выявлено 8 случае развившихся миокардитов (7,62%). Диагноз миокардит выставлялся на основании клинической картины, ЭКГ, Эхо-КГ, в стационаре определялся уровень маркеров некроза миокарда. Во всех случаях миокардит расценивался как доказанный. По данным отечественных авторов, частота встречаемости миокардита варьируется от 12% до 17%, в том время как по результатам зарубежных авторов этот показатель гораздо выше и составляет до 36% [3, 14]. Такое различие может быть связано с более углубленной диагностикой за рубежом.

Нарушение ритма и проводимости сердца отмечались у 31 пациента (29,5%). По мнению Н.А. Козлова, частота нарушений ритма у госпитализированных больных составила 17%, а у больных отделения реанимации и интенсивной терапии возрастала до 44% [3]. Нарушения ритма и проводимости отмечались в виде экстрасистолий, тахисистолической формы мерцательной аритмии, АВ-блокад и др. Этиопатогенетически это связано как с повреждением миокарда, вызванным прямым действием вируса, так и с гиперкатехоламинемией, системным воспалением, гипоксией. Не стоит исключать и влияние побочных эффектов лекарственных средств, применяемых при лечении COVID-19.

В настоящее время накоплено еще мало исследований, в которых упоминается развитие у больных COVID-19 в отдаленном периоде ОКС или ИМ. В нашем исследовании был 1 случай (0,95%)

развития ОИМ задней стенки левого желудочка после COVID-19. Развитие ОКС или ИМ может быть связано как с системным воспалением, в результате которого наблюдается дестабилизация и разрыв нестабильных атеросклеротических бляшек, так и с гипоксией, укорочением периода диастолической перфузии миокарда при тахикардии, снижение доставки кислорода к кардиомиоцитам, повышением уровня катехоламинов, цитокинов и др.

На стационарном лечении находилось 20,9% пациентов с тяжелым течением COVID-19, с высоким риском декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний, в том числе с кардиальной патологией, что являлось предиктором развития ССО в отдаленном периоде. Именно у этих больных наиболее часто регистрировались трансформация формы ИБС, развитие ХСН и миокардита (табл.2). В табл. 2 представлена частота встречаемости различных ССО у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся ССО у больных с тяжелым течением COVID-19

Показатели	Нарушение ритма и проводимости	Трансформация формы ИБС	Развитие ХСН	Развитие миокардита
Частота встречаемости, n=22	6	17	7	4
Относительная величина, %	27,3	77,3	31,8	18,2
χ^2, p	-	χ^2=0,020, p<0,05	χ^2=0,009, p<0,05	χ^2=0,015, p<0,05

Факторы риска ССО при COVID-19 многообразны, основными из них являются: ССЗ, сахарный диабет, сопутствующие заболевания почек и легких, коагулопатия и метаболические нарушения, прием лекарственных препаратов.

СД – одно из основных заболеваний, которое влияет на кровеносные сосуды различного калибра и вызывает как микрососудистые, так и макрососудистые осложнения и, как следствие, различные ССЗ. Именно поэтому, наличие сахарного диабета как 1, так и 2 типа у больных при COVID-19 значительно увеличивает риск развития ССО в отдаленном периоде. Было выделено 2 группы: 1 группа – 19 пациентов с установленным СД, 2 группа – 86 больных без СД. Согласно полученным данным, в 1 группе у 10 пациентов (52,6%) отмечалось нарушение ритма (χ^2=0.015, p<0.05), у 7 (36,8%) гипертонические кризы, у 6 (31,6%) увеличение степени АГ и у 7 (36,8%) трансформация формы ИБС.

Среди метаболических нарушений как факторов риска ССО при COVID-19 наибольший интерес представляет дислипидемия и гиперхолестеринемия. В результате повышенного уровня холестерина на стенках сосудов формируются атеросклеротические бляшки, которые, при длительном сохранении высоких показателей холестерина, продолжают расти, постепенно перекрывая просвет сосуда. Таким образом, дислипидемия и гиперхолестеринемия будут значительно увеличивать риск развития ССО. Было выделено 2 группы: 1 группа – наличие дислипидемии и гиперхолестеринемии (N=7), 2 группа – отсутствие соответствующих нарушений метаболизма (N=98). Наш анализ показал, что на фоне дислипидемии возрастает частота развития нарушений ритма (χ^2=0.012, p<0.05) и трансформации формы ИБС. Стоит отметить, что дислипидемия может быть алиментарной, а может быть связана с СД, что еще в несколько раз будет повышать имеющийся риск.

Заболевания почек являются фактором риска развития ССЗ и даже летального исхода. Заболевания сердца и почек независимо друг от друга оказывают значительное влияние на ССС, а в сочетании с COVID-19 значительно повышают риск развития ССО в постковидном периоде. Было сформировано 2 группы: с наличием заболеваний почек (N=11) и их отсутствием (N=94). Согласно полученным нами данных, у больных с почечной патологией наиболее часто отмечалась трансформация формы ИБС (81,8%, χ^2=0,014, p<0,05).

Одними из наиболее важных препаратов для профилактики ССО при COVID-19 являются антикоагулянты. По данным амбулаторных карт обследуемых, 14 из них принимали антикоагулянты во время терапии COVID-19, в то время как 91 пациенту данные препараты не были назначены. Прием антикоагулянтов во время лечения COVID-19 значительно снижает риск прогрессирования формы ИБС (χ^2=0.012, p<0.05), развитие гипертонических кризов в отдаленном периоде, нарушений ритма и проводимости. Прием антикоагулянтов очень важен, особенно для группы лиц, имеющих ССЗ или высокий риск по тромбоэмболическим осложнениям, поскольку вирус способствует тромбообразованию.

Заключение

COVID-19 обладает выраженной кардиотропностью, связанной как с механизмом инфицирования за счет рецепторов к АПФ Ⅱ, так и со способностью повреждать миокард за счет патологического системного воспаления, «цитокинового шторма», гиперкоагуляции и несоответствия между доставкой и потреблением кислорода. Перечисленные механизмы особенно значимы у пациентов с сопутствующей кардиальной патологией, которая является предиктором неблагоприятного исхода при COVID-19. Трансформация формы ИБС, а также нарушения ритма и проводимости являются основными вариантами осложнений коронавирусной инфекции.

Таким образом, сочетание новой коронавирусной инфекции и ССЗ негативно сказывается на течении и прогнозе каждого из них. При лечении COVID-19 у пациента с кардиальной коморбидностью необходимо быть максимально настороженным, своевременно проводить скрининг, диагностику ССЗ, учитывать риск кардиотоксичности препаратов. Пациентов с кардиальной патологией после перенесенной вирусной инфекции SARS-CoV-2 целесообразно вовлекать в программы медицинской реабилитации для улучшения качества жизни, стабилизации функций пораженной дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также снижения риска инвалидизации.

Литература (references)

8. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации // Пульмонология. – 2020. – №30 (5). – С. 688-699. [Bubnova M.G., Aronov D.M. *Pul'monologija.* Pulmonology. – 2020. – N30 (5). – P. 688-699. (in Russian)]
9. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н. и др. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – №9 (2). – С. 17-28. [Barbarash O.L., Karetnikova V.N. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij.* Complex problems of cardiovascular diseases. – 2020. – N9 (2). – P. 17-28. (in Russian)]
10. Козлов И.А., Тюрин И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т.17, №4. – С. 14-22. [Kozlov I.A., Tjurin I.N. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. – 2020. – V.17, N4. – P. 14-22. (in Russian)]
11. Ларина В.Н., Головко М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему // Вестник РГМУ. – 2020. – №2. – С. 5-13. [Larina V.N., Golovko M.G., Larin V.G. *Vestnik RGMU.* Bulletin of RGMU. – 2020. – N 2. – P. 5-13. (in Russian)]
12. Митьковская Н.П., Карпов И.А., Арутюнов Г.П. и др. Коронавирусная инфекция COVID-19 (обзор международных научных данных) // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т.4, №1. – С. 784-815. [Mit'kovskaja N.P., Karpov I.A., Arutjunov G.P. *Neotlozhnaja kardiologija i kardiovaskuljarnye riski.* Emergency cardiology and cardiovascular risks. – 2020. – V.4, N1. – P. 784-815. (in Russian)]
13. Михайловская Т.В., Яковлева Н.Д., Сафронов М.А., Харламова Я.И. Потенциальное влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – №2 (2). – С. 133-139. [Mihajlovskaja T.V., Jakovleva N.D., Safronov M.A., Harlamova Ja.I. *Fizicheskaja i reabilitacionnaja medicina, medicinskaja reabilitacija.* Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. – 2020. – N2 (2). – P. 133-139. (in Russian)]
14. Халирахманов А.Ф., Гатиятуллина Г.Д., Гайфуллина Р.Ф. и др. Повреждение миокарда у пациентов с COVID 19 // Практическая медицина. – 2020. – Т.18, №1. – С. 60-64. [Halirahmanov A.F., Gatijatullina G.D., Gajfullina R.F. *Prakticheskaja medicina.* Practical medicine. – 2020. – V.18, N1. – P. 60-64. (in Russian)]
15. Чазова И.Е., Миронова О.Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания // Терапевтический архив. – 2020. – №92 (9). – С. 4-7. [Chazova I.E., Mironova O.Ju. *Terapevticheskij arhiv.* Therapeutic archive. – 2020. – N92 (9). – P. 4-7. (in Russian)]
16. Шляхто Е.В., Конради А.О. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25 (3). – С. 1-20. [Shljahto E.V., Konradi A.O. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* Russian Journal of Cardiology. – 2020. – N25 (3). – P. 1-20. (in Russian)]
17. Явелов И.С. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2020. – Т.8, №27. – С. 4-13. [Javelov I.S. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij.* International Journal of Heart and Vascular Diseases. – 2020. – V.8, N27. – P. 4-13. (in Russian)]
18. Azevedo R.B., Botelho B.G., Hollanda JVG. et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review // Journal of Human Hypertension. – 2021. – N35 (1). – P. 4-11.

19. Del Turco S., Vianello A., Ragusa R, Caselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge // Thrombosis Research. – 2020. – N39. – P. 143-151.
20. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19 // The Journal of Emergency Medicine. – 2020. – N38 (7). – P. 1504-1507.
21. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. – 2020. – V. 323, N11. – P. 1061-1069.

Информация об авторах

Кравцива Анастасия Владимировна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kravtsiva1999@bk.ru

Гуляева Алина Александровна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alinakenig@mail.ru

Голованова Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: golovanovaed@rambler.ru

Айрапетов Карен Викторович – ассистент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: karenajrapetov1@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.12-089.843-06 3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.9

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТА С АНЕВРИЗМОЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПЕРЕНЕСШЕГО ИНФАРКТ МИОКАРДА

© Чудаева О.В., Титова Н.Е., Чудаева Е.И., Агеенкова О.А.

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

Резюме

Цель. Проанализировать историю болезни пациента с аневризмой левого желудочка, перенесшего инфаркт миокарда, нуждавшегося в ортотопической трансплантации сердца.

Методика. Опрос, физическое обследование пациента, анализ медицинской документации, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Результаты. Представлен клинический случай пациента, которому была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов (ФГБУ НМИЦ ТИО) им. академика В.И. Шумакова. Данный пациент перенес инфаркт миокарда в 2017 году, в течение 2-х последующих лет отмечал ухудшение самочувствия. При повторном обследовании выставлен диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз. Окклюзия передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Осложнения: Недостаточность кровообращения IIA стадии, III функциональный класс. Тромб верхушки левого желудочка. Пациент был госпитализирован в отделении кардиологии в ФГБУ НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова, где у него диагностировали аневризму левого желудочка, стенотическое поражение коронарных артерий и терминальную стадию застойной сердечной недостаточности. По совокупности результатов проведенных исследований пациенту была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. По данным лабораторных, инструментальных методов обследования функция трансплантата – удовлетворительная**,** пациент вернулся к нормальному образу жизни и физической активности.

Заключение. Ортотопическая трансплантация сердца оказалась единственным радикальным методом лечения для данного пациента, в результате которого значительно улучшилось его качество жизни и прогноз.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ортотопическая трансплантация сердца, имммуносупрессорная терапия, наблюдение после пересадки сердца

CLINICAL CASE OF HEART TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH LEFT VENTRICULAR ANEURYSM WHO HAS SUFFERED MYOCARDIAL INFARCTION

Chudaeva O.V., Titova N.E., Chudaeva E.I., Ageenkova O.A.

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

Abstract

Objective. To analyze the medical history of a patient with left ventricular aneurysm who had myocardial infarction and who needed orthotopic heart transplantation.

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

Results. A clinical case of a patient who underwent orthotopic heart transplantation at the Shumakov National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences is presented. This patient suffered a myocardial infarction in 2017, during the next 2 years he noted a deterioration in health. On re-examination, the diagnosis of ischemic heart disease was made. Postinfarction and atherosclerotic cardiosclerosis and occlusion of the anterior interventricular branch of the left coronary artery were also diagnosed. The complications are as follows: heart failure IIA stage, III functional class; left ventricular

apical thrombus. The patient was admitted to the cardiology department at the Shumakov National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences, where he was diagnosed with left ventricular aneurysm, stenotic lesions of the coronary arteries and end-stage congestive heart failure. On the basis of the results of the studies carried out, the patient underwent orthotopic heart transplantation. According to laboratory and instrumental examination methods, the graft function is satisfactory, the patient returned to normal lifestyle and physical activity.

Conclusions. Orthotopic heart transplantation proved to be the only radical treatment for this patient, as a result of which his quality of life and prognosis were significantly improved.

Keywords: chronic heart failure, orthotopic heart transplantation, immunosuppressive therapy, follow-up after heart transplantation

Введение

Хроническая сердечная недостаточность является тяжелым, прогрессирующим и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы, ухудшающим качество жизни пациентов и уменьшающим продолжительность жизни [6]. С каждым годом количество пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями увеличивается в геометрической прогрессии. Несмотря на развитие возможностей медикаментозной терапии, течение большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы осложняется снижением насосной функции сердца, в результате чего развивается хроническая сердечная недостаточность. Как следствие, для многих больных с терминальной стадией застойной сердечной недостаточности единственным возможным радикальным методом лечения становится трансплантация сердца. Данный вид хирургического вмешательства является радикальным и эффективным методом лечения, позволяющим добиться хороших результатов у больных с хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации с неблагоприятным прогнозом [1, 5].

В России проводится около сотни операций трансплантации сердца в год. Частота выживания в течение первого года составляет 85%, а ежегодная смертность в дальнейшем – около 4%. Прогноз для пациентов через год после трансплантации сердца более благоприятный, чем на первом году [9]. Возможность физической активности ниже, чем у здоровых людей, но достаточна для ведения обычного образа жизни и может увеличиться с течением времени. По последним данным, продолжительность жизни пациентов с пересаженным сердцем может достигать в среднем от 5 до 10 лет [4]. В настоящее время трансплантация сердца не только продляет жизнь больным, но и восстанавливает ее качество. Более 95% пациентов достигает I функционального класса сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), и более 70% возвращаются к работе на полный рабочий день [2, 10].

Цель работы: проанализировать историю болезни пациента с аневризмой левого желудочка, перенесшего инфаркт миокарда, нуждавшегося в ортотопической трансплантации сердца.

Методика

Опрос, физическое обследование пациента Ж., 1978 года рождения; медицинская документация: индивидуальная карта амбулаторного пациента, выписка из истории болезни ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова (ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова); данные лабораторных и инструментальных методов исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, эндомиокардиальная биопсия, электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (Эхо-КГ), коронароангиография (КАГ), сцинтиграфия, мультиспектральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки.

Результаты исследования

Пациент Ж. считает себя больным с июня 2017 г., когда перенес острый инфаркт миокарда. На амбулаторном этапе реабилитации чувствовал себя удовлетворительно. Регулярно наблюдался у

кардиолога по месту жительства. В декабре 2017 г. была выполнена коронароангиография и выявлена окклюзия передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в средней трети. На момент исследования жалоб не предъявлял, клинических проявлений окклюзии не было. Получал медикаментозную терапию (β-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики, антиагреганты). Ухудшение состояния отметил в июне 2019 г. в виде головокружения, ощущения нехватки воздуха, тошноты, общей слабости, одышки. В связи с чем была вызвана бригада скорой медицинской помощи. После осмотра был госпитализирован в Смоленскую областную клиническую больницу в кардиологическое отделение для лечения и ранней реабилитации пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и острым коронарным синдромом (ОКС), где был выставлен диагноз: Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Постинфарктный (2017 г.) и атеросклеротический кардиосклероз. Окклюзия передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Фоновые заболевания: Артериальная гипертония (АГ) 3 степени, риск 4, степень коррекции 0. Гипертрофия левого желудочка. Дислипидемия. Осложнения: Недостаточность кровообращения (НК) IIA стадии, III функциональный класс (ФК). Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Аневризма ушка левого предсердия. Тромб верхушки левого желудочка.

Объективно. Общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Нормостеник. Рост – 170 см. Вес-77 кг, ИМТ – 26,6. Строение тела правильное. Развитие подкожной клетчатки нормальное. Отеков нет. Кожные покровы и слизистые обычной окраски. Язык чистый. Лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту. Дыхание ослаблено в нижних отделах, влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частые экстрасистолы. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 в минуту, артериальное давление (АД) – 120/70 мм рт. ст. Аппетит снижен. Печень, селезенка не увеличены. Живот мягкий, безболезненный. Стул в норме. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Синдром Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

ОАК**:** гемоглобин (Hb) – 161 г/л, эритроциты (Er) – $5{,}25\times10^{12}$/л, лейкоциты (Leu) – $9{,}1\times10^{9}$/л, тромбоциты (Tr) – 194×10^{9}/л, СОЭ – 5 мм/ч, гематокрит – 47,3%. ОАМ: плотность – 1012 г/л, pH – 7,5, лейкоциты – единичные в поле зрения, белок отсутствует. БАК: общий белок – 74 г/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 22 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 30 Ед/л, общий билирубин – 11 мкмоль/л, креатинин – 106 мкмоль/л, мочевина – 5,9 ммоль/л, холестерин – 3,8 ммоль/л, глюкоза – 6,0 ммоль/л**,** лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 422 Ед/л, креатинфосфокиназа (КФК) – 106 Ед/л, МВ фракция КФК (КФК-МВ) – 1,6 нг/л, тропонин I – 0,01нг/л. Группа крови 0 (I); резус (Rh) «+». Маркеры вирусных гепатитов В, С – отрицательные. ВИЧ, RW – отрицательные.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 98/мин. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия левого желудочка. Рубцовые изменения по передней, переднеперегородочной области, верхушки с переходом на боковую стенку левого желудочка. Признаки аневризмы в области рубца. Холтеровское монитортрование ЭКГ: Основной ритм синусовый, ЧСС 51 в минуту (в период отдыха), до 126 в минуту (на фоне активности), в среднем 77 в минуту. Ускорение АВ-проводимости (PQ-120-130 мс). Редкие одиночные наджелудочковые экстрасистолы (3). Одиночные монотопные желудочковые экстрасистолы, часть из которых вставочные (17/13). Эпизоды удлиненной электрической систолы желудочков (QTc – 426 мс, > 450 мс – 19%). Рубцовые изменения в области передней стенки, перегородки, верхушки левого желудочка. Блокада правой ножки пучка Гиса. Пауз ритма, эпизодов депрессии/элевации ST не зарегистрировано. *ЭХО-КГ:* Аорта уплотнена, не расширена – 3,5 см; створки аортального клапана уплотнены, не утолщены, амплитуда – 1,7; левое предсердие (ЛП) – 3,0 см (в четырехкамерной позиции 3,8×4,1 см); левый желудочек (ЛЖ) не расширен, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ – 4,9 см, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ – 4,0 см; фракция выброса (ФВ) по Симпсону – 30%, межжелудочковая перегородка (МЖП) – 1,2 см; задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) – 1,1 см; правый желудочек (ПЖ) не расширен – 2,6 см (в четырехкамерной позиции 3,4 см); правое предсердие (ПП) не увеличено – 35×3,9 см, митральный клапан – регургитация 0-1 ст., трикуспидальный клапан – регургитация 0-1 ст., клапан легочной артерии – регургитация 1 ст. Формирующаяся аневризма в области верхушки ЛЖ, пристеночный тромб в верхушке ЛЖ 2,5×1,5см. Глобальная систолическая функция значительно снижена. МСКТ органов грудной клетки: гипостатические изменения в заднебазальных сегментах с обеих сторон. КАГ не выполнена в виду высокого риска фатальных осложнений.

Была проведена телемедицинская врачебная комиссия с ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова. Было рекомендовано дообследование и повторная консультация. После дообследования и повторной телемедицинской врачебной комиссия с ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, пациент был направлен на очную консультацию, где рекомендовалось провести сцинтиграфию миокарда. Данные сцинтиграфии миокарда: Изображение левого желудочка

увеличено в размерах, с нечеткими контурами. Отмечена зона отсутствия перфузии (рубец, аневризма?), резкое снижение перфузии миокарда по передне-боковой, передней, передне-перегородочной, перегородке, нижне-перегородочной стенкам, включая верхушку, задне-нижней, вплоть до выходного отдела. Фракция изгнания левого желудочка в условиях покоя составила 28%, что свидетельствует о выраженном снижении резерва насосной функции левого желудочка. Заключение: Резкое снижение перфузии миокарда фракция изгнания левого желудочка по передне-боковой, передней, передне-перегородочной, перегородке, нижне-перегородочной стенкам, включая верхушку. Резко снижена фракция изгнания левого желудочка.

После повторной очной консультации в ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, по данным проведенного обследования, и учитывая наличие малого объема левого желудочка (конечный диастолический объем (КДО) – 133 мл), выполнение резекции аневризмы левого желудочка было признано нецелесообразным. А наличие малого диаметра и диффузный характер поражения передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии по результатам коронароангиографии, выявило отсутствие возможности выполнения ее шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Была рекомендована госпитализация в отделение кардиологии в ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова для обследования и выбора тактики лечения.

В декабре 2019 г. пациент был госпитализирован в отделение кардиологии в ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова для обследования по программе потенциального реципиента на трансплантацию сердца с диагнозом: Аневризма левого желудочка. ИБС. Стенотическое поражение коронарных артерий. Постинфарктный атеросклероз от 2017г. Осложнение: НК IIБ, ФК III (NYHA). Сопутствующее: АГ 3 стадии, 3 степени, риск 4.

Объективно. Общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Отеков нет. ЧДД 20 в минуту. Дыхание везикулярное с жестким оттенком, ослабленно в нижнем отделе справа. Хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС – 96/мин, АД – 110/80 мм рт. ст. Печень выступает из-под правой реберной дуги на 3 см. Селезенка не увеличена. Живот мягкий, безболезненный. Стул в норме. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Синдром Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 66 уд/мин. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Повышена электрическая активность левого желудочка. Рубцовые изменения по передней, переднеперегородочной области, верхушки с переходом на боковую стенку левого желудочка. Признаки аневризмы в области рубца. *ЭХО-КГ:* Аорта уплотнена, на уровне фиброзного кольца – 2,0 см, синуса Вальсальвы – 3,3 см, восходящий отдел аорты – 3,0 см. ЛП – 3,3 см (переднезадний размер), объем ЛП – 39 мл, объем ПП – 37 мл, ПЖ – 2,3 см (переднезадний размер). Толщина передней стенки ПЖ – 0,5 см. МЖП – 0,8 см, ЗСЛЖ – 0,8 см. ЛЖ: КДО – 177 мл, КСО – 121 мл, ударный объем (УО) – 56 мл, ФВ – 32%. Локальная сократимость ЛЖ: акинез верхушки ЛЖ, аневризма верхушки ЛЖ, акинез апикальных сегментов всех стенок, базального сегмента МЖП, гипокинез срединных сегментов задней, боковой, передней, нижней стенок. Диастолическая функция левого желудочка не оценивалась. Патологических образований нет, пристеночный тромб в области верхушки, «организованный» 2,4×1,5 см. Жидкость в полости перикарда – 50 мл. Клапанный аппарат: аортальный клапан – створки уплотнены, регургитация 0 ст; митральный клапан – регургитация 1 ст.; трикуспидальный клапан – регургитация 1 ст. Легочная артерия (ЛА): диаметр ствола ЛА – 2,3 см, регургитация 1 ст., систолическое давление – 35 мм рт. ст. Нижняя полая вена (НПВ) – 1,5 см, коллабирует >50% на вдохе. Легочная гипертензия 0-1 ст. В плевральных полостях жидкости нет. Заключение: Дилатация левого желудочка. Нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ снижена (ФВ 32%). Хроническая тромбированная аневризма верхушки сердца.

В ходе проведенного клинико-инструментального обследования выявлены показания для трансплантации сердца, противопоказаний не обнаружено. Консилиумом принято решение о включении пациента в лист ожидания**.** На фоне проведенного лечения (лизиноприл 2,5 мг 1 р/сут., фуросемид 40 мг 1 р/сут., омепразол 20 мг 1 р/сут., карведилол 12,5 мг 2 р/сут., спиронолактон 50 мг 1 р/сут., аторвастатин 20 мг 1 р/сут., падропарин кальция п/к 0,4 мл 1 р/сут.) состояние с небольшой положительной динамикой в виде уменьшения одышки и увеличения толерантности к физической нагрузке. Выписан в стабильном состоянии под наблюдение кардиолога амбулаторно. Операцию ожидал в Москве.

В январе 2020 г. в ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова была выполнена операция ортотопической трансплантации сердца. За время наблюдения в реанимации, в раннем послеоперационном периоде отмечалось наличие умеренной миокардиальной недостаточности, требующей введение умеренных доз инотропных препаратов. На фоне проводимого лечения произошел регресс миокардиальной недостаточности. Пациент был экстубирован на 1 сутки после операции. За время наблюдения в кардиохирургическом отделении, состояние пациента

оставалось гемодинамически стабильным. На 10-е сутки после операции прекращена инфузия препаратов инотропной поддержки. Проводился подбор доз и коррекция иммунносупрессивной терапии.

Данные ЭХО-КГ на 8-е сутки: Аорта уплотнена, на уровне фиброзного кольца – 2,3 см, синуса Вальсальвы – 3,5 см, восходящий отдел аорты – 3,2 см. ЛП – 3,5 см (переднезадний размер), 4,5×3,1 см (из апикального доступа), ПП – 5,3×2,9см (из апикального доступа), ПЖ – 2,0 см (переднезадний размер). Толщина передней стенки ПЖ – 0,5 см. МЖП – 1,2-1,3 см, ЗСЛЖ – 1,1 см. ЛЖ: КДО – 42 мл, КСО – 14 мл, УО – 28 мл, ФВ – 66%. Локальная сократимость ЛЖ: дискинез МЖП, гиподискинез базального отдела нижней стенки, дискинез среднего отдела заднебоковой стенки. Жидкость в полости перикарда – 75 мл. Диастолическая функция левого желудочка не оценивалась. Клапанный аппарат: аортальный клапан – створки уплотнены, регургитация 0 ст.; митральный клапан – створки уплотнены, пролапс передней створки митрального клапана, регургитация 1 ст.; трикуспидальный клапан – регургитация 2 ст. Легочная артерия: диаметр ствола ЛА – 2,0 см, регургитация 1 ст., систолическое давление 40 мм рт. ст. НПВ – 1,5 см, коллабирует >50% на вдохе. Легочная гипертензия 1 ст. В плевральных полостях: справа жидкости нет, слева – 300 мл с фибрином. Заключение: Наличие трансплантированного сердца (январь 2020).

На 9-е сутки была проведена *эндомиокардиальная биопсия.* Заключение: Острого клеточного антителопосредованного отторжения нет. Также выполнена *коронароангиография.* Левая коронарная артерия (ЛКА)*:* диффузные изменения в виде неровности контуров и извитости дистального русла, стенотического поражения ЛКА не выявлено. Правая межжелудочковая вена (ПМЖВ): неровности контуров в проксимальной трети. Диагональная ветвь: крупная, стеноз 75% в устье. Ветвь тупого края: окклюзия в устье, с хорошим ретроградным заполнением дистальных отделов. Правая коронарная артерия (ПКА): диффузные изменения в виде неровности контуров извитости дистального русла, в собственно ПКА стенотического поражения не выявлено. Ветвь острого края: стеноз 80%. Заключение: Стенотическое поражение коронарных артерий.

Учитывая наличие гемодинамически значимого стенотического поражения коронарных артерий, консилиумом врачей было принято решение о выполнении баллонной вазодилатации со стентированием пораженных коронарных артерий в плановом порядке.

Диагноз при выписке: ИБС. Стенотическое поражение коронарных артерий. Наличие трансплантированного сердца (январь 2020 г.). Осложнение: НК IIA. ФК II (NYHA). Была назначена медикаментозная терапия: такролимус 1,5 мг 2 р/сут., микофенолата мофетил 500 мг 2 р/сут. с соблюдением времени приема препарата пожизненно, метилпреднизолон 12 мг 1 р/сут., ко-тримаксозол 480 мг 1 р/сут. 6 месяцев, валганцикловир 450 мг 1 р/сут. 6 месяцев, ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 р/сут., омепразол 20 мг 1 р/сут. курсами, клопидогрел 75 мг 1 р/сут., торасемид 5 мг 1 р/сут. утром натощак в течение 2-х недель, розувастатин 5 мг 1 р/сут. в течение месяца.

В феврале 2020 г. пациент был госпитализирован в ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова для выполнения баллонной вазодилатации со стентированием пораженных коронарных артерий. В результате баллонной вазодиллатации уставлены стенты с лекарственным покрытием в переднюю межжелудочковую ветвь, в диагональную ветвь, баллонная вазодилатация (реканализация) ветви тупого края огибающей ветви. Запланированный клинический результат был достигнут. В стабильном состоянии пациент был выписан с диагнозом: ИБС. Стенотическое поражение коронарных артерий. Наличие трансплантированного сердца (январь 2020 г.). Операция: баллонная вазодилатация с установкой стента в переднюю межжелудочковую ветвь (1 стент с лекарственным покрытием), баллонная вазодилатация (реканализация) ветви тупого края огибающей ветви. Осложнение: НК IIA, ФК II (NYHA). Назначена медикаментозная терапия: такролимус 1,5 мг х 2 р/сут., микофенолата мофетил 500 мг 2 р/сут. с соблюдением времени приема препарата пожизненно. метилпреднизолон 12 мг 1 р/сут., ко-тримаксозол 480 мг 1 р/сут. 6 месяцев, валганцикловир 450 мг 1 р/сут. 6 месяцев, ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 р/сут. постоянно, омепразол 20 мг 1 р/сут. курсами, клопидогрел 75 мг 1 р/сут. в течение года после стентирования, розувастатин 5 мг 1 р/сут. в течение месяца, флуконазол 150 мг 2 р/нед. в течение 3-х месяцев. Рекомендовано наблюдение терапевта, кардиолога по месту жительства, контрольное плановое обследование в ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова.

По совокупности клинический данных, инструментальных и лабораторных методов обследования функция трансплантата удовлетворительная. Пациент вовремя проходит плановые обследования, регулярно принимает назначенные препараты, а также ведет активный образ жизни, соблюдает диету, алкоголь не употребляет, не курит.

Обсуждение клинического случая

Несмотря на достижения в области фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, ортотопическая трансплантация сердца остается «золотым» стандартом хирургического лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности [1, 4, 6]. Данный случай демонстрирует успешность трансплантации донорского сердца. Несмотря на хорошие результаты, пациенты после трансплантации сердца должны находиться под постоянным наблюдением центра трансплантации и по месту жительства [2, 10]. Наблюдение за пациентом обязательно включает образовательную программу (с объяснением режима приема препаратов, цель их назначения и потенциальные побочные эффекты), поддержание постоянной терапии, диеты, физической нагрузки, профилактику инфекционных заболеваний. Постоянное сопровождение амбулаторного этапа специалистами центра трансплантации улучшает прогноз по долгосрочной выживаемости пациентов после трансплантации сердца, а также облегчает раннее выявление реакции отторжения, которая может возникнуть при несоблюдении режима пациентом, а также вследствии осложнений иммуносупрессивной терапии, развития инфекционных осложнений [3, 11]. Во время периодических посещений клиники одновременно с эндомиокардиальной биопсией необходимо проводить лабораторные исследования, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ. Кроме того, пациентам, перенесшим трансплантацию, необходима психологическая, физическая и социальная реабилитация, целью которой является лечение и профилактика депрессивных расстройств, повышение толерантности к физической нагрузке и социализация [7, 8].

Заключение

Таким образом, учитывая прогрессирующий характер развития хронической сердечной недостаточности за короткий промежуток времени, неэффективность проводимой медикаментозной терапии, а также результаты диагностических исследований, у представленного пациента удалось своевременно решить вопрос об оперативном лечении. Ортотопическая трансплантация сердца оказалась единственным радикальным методом лечения для данного пациента, в результате которого значительно улучшился прогноз и его качество жизни.

Представленная работа освещает некоторые вопросы ведения пациентов в посттрансплантационном периоде, на что необходимо обращать внимание врачам амбулаторно-поликлинического звена, прежде всего терапевтам.

Литература (references)

1. Готье С.В., Попцов В.Н. Новая практика организации лечения критической сердечной недостаточности // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Т.2, №17. – С.74-77. [Got'e S.V., Popcov V.N. *Novaja praktika organizacii lechenija kriticheskoj serdechnoj nedostatochnosti // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov.* New practice of organizing the treatment of critical heart failure // Bulletin of transplantology and artificial organs. – 2015. – V.2, N17. – P.74-77. (in Russian)]
2. Дземешкевич С.Л., Фролова Ю.В., Цыпленкова В.Г. Три десятилетия после ортотопической трансплантации сердца: можно ли прожить новую жизнь без проблем? // Клиническая и экспериментальная хирургия Журнал им. акад. Б.В. Петровского. – 2017. – № 3. – С. 28-33. [Dzemeshkevich S.L., Frolova Ju.V., Cyplenkova V.G. *Tri desjatiletija posle ortotopicheskoj transplantacii serdca: mozhno li prozhit' novuju zhizn' bez problem? // Klinicheskaja i jeksperimental'naja hirurgija Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo.* Dzemeshkevich S.L., Frolova Yu.V., Tsyplenkova V.G. Three decades after orthotopic heart transplant: can you live a new life without problems? // Clinical and Experimental Surgery. acad. B.V. Petrovsky. – 2017. – N3. – P. 28-33. (in Russian)]
3. Колоскова Н.Н., Попцов В.Н., Шевченко А.О. Персонализированный подход к выбору иммуносупрессивной терапии при трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т.1, №20. – С. 127-137. [Koloskova N.N., Popcov V.N., Shevchenko A.O. *Personalizirovannyj podhod k vyboru immunosupressivnoj terapii pri transplantacii serdca // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. Personalized approach to the choice of immunosuppressive therapy in heart transplantation // Bulletin of transplantology and artificial organs. – 2018. – V.1, N20. – P. 127-137. (in Russian)]
4. Литвинов А.В., Арзуманян Ш.К., Вавиленкова Н.И. Последовательная пересадка сердца и почки: клинический случай // Вестник СГМА. – 2017. – Т.16, №2. – С.120-126. [Litvinov A.V., Arzumanjan Sh.K.,

Vavilenkova N.I. *Posledovatel'naja peresadka serdca i pochki: klinicheskij sluchaj // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Sequential heart and kidney transplantation: a clinical case // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P.120-126. (in Russian)]

5. Третьяков Д.С. Трансплантация сердца: современные проблемы // Молодой ученый. – 2018. – № 39 (225). – С. 45-48. [Tret'jakov D.S. *Transplantacija serdca: sovremennye problemy // Molodoj uchenyj*. Heart transplantation: modern problems // Young scientist – 2018. – N39 (225). – P.45-48. (in Russian)]
6. Фролова Э.Б., Яушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.6, №2. – С. 87-93. [Frolova Je.B., Jaushev M.F. *Sovremennoe predstavlenie o hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti // Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny*. Modern understanding of chronic heart failure // Bulletin of modern clinical medicine. – 2013. – V.6, N2. – P. 87-93. (in Russian)]
7. Babulal G.M., Williams M.M., Stout S.H., Roe C.M. Driving outcomes among older adults: a systemic review on racial and ethnic differences over 20 years // Geriatrics. – 2018. – V.1, N3. – P. 100-112.
8. Jungschleger J.G., Boldyrev S.Y., Kaleda V.I., Dark J.H. Standard orthotopic heart transplantation // Annals of Cardiothoracic Surgery. – 2018. – V.1, N7. – P. 169-171.
9. Khush K. K. Personalized treatment in heart transplantation // Current Opinion in Organ Transplantation. – 2017. – N22. – P.215-220.
10. Koomalsingh K., Kobashigawa J.A. The future of cardiac transplantation // Annals of Cardiothoracic Surgery. – 2018. – V.1, N7. – P.135-142.
11. Lee S.J., Kim K.H., Hong S.K., Hankins S. Evaluation of a heart transplant candidates // Current Cardiology Reports. – 2017. – V.12, N19. – P. 1007-1012.

Информация об авторах

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

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

Чудаева Екатерина Игоревна – ординатор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: chudaeva97@mail.ru

Агеенкова Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olgamd2009@rambler.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.127-002; 616.13 3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.10

ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТОГО ПОРАЖЕНИЯ И ТЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

© Митрохина Р.В., Клягина В.А., Базина И.Б., Козырев О.А., Павлова М.В., Зубков С.К.

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

Резюме

Цель. Изучить поражение коронарных и брахиоцефальных сосудов, а также особенности течения инфаркта миокарда (ИМ) у лиц трудоспособного возраста.

Методика. Проанализированы материалы медицинских карт 74 пациентов в возрасте до 60 лет, находившихся на лечении в кардиологическом отделении ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» с диагнозом «ИБС: острый инфаркт миокарда». Всем пациентам выполнялась коронарография, чрезкожное коронарное вмешательство (стентирование). Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и эхокардиография.

Результаты. Среди факторов риска артериальная гипертония 3 стадии отмечалась у 100% больных. Индекс массы тела (ИМТ) составил 29,6±9,8. 70% больных имели ИМТ более 25. Курили 50% больных. Сахарным диабетом 2 типа страдали 13,5% пациентов. Повторный ИМ отмечали 9,5%. Инсульт перенесли 4,1%. По локализации передний ИМ был зарегистрирован у 58,1% пациентов, нижний ИМ – у 39,2%, циркулярный ИМ – у 2,7%. Среди осложнений ИМ наиболее часто встречались желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, острая левожелудочковая недостаточность и фибрилляция предсердий. У пациентов с инфарктом миокарда в возрасте до 60 лет есть гемодинамически значимые изменения только в одном сосудистом бассейне – коронарных артериях. Степень сосудистого сужения брахиоцефальных артерий составила около 20%.

Заключение. Не выявлен мультифокальный атеросклероза у больных инфарктом миокарда до 60 лет. Биохимические изменения соответствуют активности патологического процесса (атеросклероз, инфаркт миокарда) и связаны со снижением показателей центральной и периферической гемодинамики, что отражает ухудшение прогноза инфаркта миокарда у пациентов трудоспособного возраста.

Ключевые слова: атеросклероз, селективная коронарография, брахиоцефальные артерии, дислипидемия

PECULIARITIES OF VASCULAR LESIONS AND THE COURSE OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS OF WORKING AGE

Mitrohina R.V., Kljagina V.A., Bazina I.B., Kozyrev O.A., Pavlova M.V., Zubkov S.K.

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

Abstract

Oblective. To study coronary and brachiocephalic vascular lesions as well as peculiarities of myocardial infarction course in individuals of working age.

Methods. The material from medical records of 74 patients aged under 60 years old undergoing treatment in the cardiology department of Smolensk Regional Clinical Hospital with the diagnosis "CHD: acute myocardial infarction" was analyzed. All patients underwent coronarography, percutaneous coronary intervention (stenting), ultrasound examination of the brachiocephalic arteries and echocardiography.

Results. Among risk factors, arterial hypertension stage 3 was noted in 100% of patients. Body mass index was 29,6±9,8. 70% of patients had BMI over 25. 50% of patients were smokers. Diabetes mellitus type 2 was revealed in 13,5% of patients. Repeated MI was noted in 9.5%. Stroke was suffered by 4.1%. By localization anterior MI was registered in 58.1% of patients, inferior MI - in 39.2%, circular MI - in 2.7%. Ventricular and supraventricular extrasystoles, ALVF and atrial fibrillation were the most frequent among MI complications. Patients with myocardial infarction under 60 years old have hemodynamically

significant changes in only one vascular basin - coronary arteries. The degree of vascular narrowing of the brachiocephalic arteries was about 20%.

Conclusions. Multifocal atherosclerosis was not detected in patients with myocardial infarction under 60 years old. Biochemical changes correspond to the activity of the pathological process (atherosclerosis, myocardial infarction) and are associated with decreased parameters of central and peripheral hemodynamics, which reflects worsening prognosis of myocardial infarction in patients of working age.

Keywords: atherosclerosis, selective coronarography, brachiocephalic arteries, dyslipidemia

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из самых распространенных заболеваний системы кровообращения, а острый инфаркт миокарда (ИМ) – основная причина смерти и инвалидизации в экономически развитых странах [3]. Главными патогенетическими механизмами, приводящими к развитию ИМ, является атеросклероз и атеротромбоз коронарных сосудов. Атеросклероз в современных условиях понимается как системное, постоянно прогрессирующее заболевание, поражающее сосуды среднего и крупного калибров различных артериальных бассейнов (коронарного, церебрального, периферического), а также аорту [1]. Тесная взаимосвязь между ишемическим инсультом, инфарктом миокарда и поражением периферических артерий впервые установлена в крупном международном исследовании CAPRIE [9]. «Мультифокальный атеросклероз» – условный термин, относящийся к особой категории гемодинамически значимых атеросклеротических поражений нескольких сосудистых бассейнов, определяющий исходную тяжесть заболевания, затрудняющий выбор адекватной тактики лечения, ставящий под сомнение оптимистичность прогноза [2]. Больные с мультифокальным атеросклерозом относятся к наиболее сложной, проблематичной и непредсказуемой категории пациентов.

Цель исследования – изучить поражение коронарных и брахиоцефальных сосудов, а также особенности течения инфаркта миокарда у лиц трудоспособного возраста.

Методика

Проанализированы материалы медицинских карт 74 пациентов в возрасте до 60 лет, находившихся на лечении в кардиологическом отделении ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» с диагнозом «ИБС: острый инфаркт миокарда». Всем пациентам выполнялась коронарография, чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (стентирование). Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА) проводили на аппарате «Philips EPIQ CVx», эхокардиографию (ЭхоКГ) – на аппарате «УЗ-сканер VIVI D-q».

Биохимические исследования выполнялись в клинической лаборатории по стандартным методикам. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) вычисляли по формулам на основании рекомендаций по ЭхоКГ [12].

Полученные данные на каждого пациента внесены в таблицу Excel и в последующем проведен статистический анализ с помощью программы SPSS 20.0. Проведено вычисление частот встречаемости признаков, 95% ДИ; определение средних значений (M) и стандартной ошибки среднего (m) для количественных признаков. Сравнение частот выполнено с помощью критерия $\chi 2$. Сравнение количественных показателей выполнено с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок (в случае нормального распределения показателя).

Результаты исследования

Обследовано 74 пациента в возрасте до 60 лет. Средний возраст 51,9±5,6 лет. Мужчин было 83,8%, женщин всего 16,2%. Среди факторов риска (ФР), у всех пациентов отмечалась артериальная гипертония (АГ) 3 стадии (100%). Индекс массы тела (ИМТ) составил 29,6±9,8. 70% больных имели ИМТ более 25. Курили 50% больных. Сахарным диабетом (СД) 2 типа страдали 13,5% пациентов. Повторный ИМ отмечали 9,5%. Инсульт перенесли 4,1%. По локализации передний ИМ был зарегистрирован у 58,1% пациентов, нижний ИМ – у 39,2%, циркулярный ИМ – у 2,7%. Среди осложнений ИМ наиболее часто встречались желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, ОЛЖН и фибрилляция предсердий (табл. 1).

Золотым стандартом диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий остается селективная коронарография (СКГ). При проведении СКГ определяли типа кровоснабжения миокарда. Под типом кровоснабжения сердца понимают преобладающее распространение правой

и левой коронарных артерий на задней поверхности сердца. Анатомическим критерием оценки преимущественного типа распространения коронарных артерий служит бессосудистая зона на задней поверхности сердца, образованная пересечением венечной и межжелудочковой борозд, - crux. В зависимости от того, какая из артерий – правая или левая – достигает это зоны, выделяют преимущественный правый или левый тип кровоснабжения сердца. Кроме того, выделяют также сбалансированный тип кровоснабжения, при котором правая и левая коронарные артерии вносят примерно равный вклад в кровоснабжение задней поверхности сердца [8].

Таблица 1. Осложнения инфаркта миокарда

№	Осложнения ИМ	%
1	Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН)	10,8
2	Кардиогенный шок (КШ)	5,4%
3	Аневризма левого желудочка	2,7%
4	Синдром Дресслера	1,4%
5	Фибрилляция предсердий	13,5%
6	Фибрилляция желудочков	5,4%
7	Желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия	27%

У включенных в исследование пациентов преобладал правый тип кровоснабжения (81,1%). Левый тип кровоснабжения выявлен у 5,4% больных, сбалансированный тип кровоснабжения – у 13,5%. Атеросклеротическое поражение только левой коронарной артерии (КА) отмечено у 50% пациентов, правой КА – у 12,2% и поражение обеих КА – у 37,8%. Во всех случаях было выявлено гемодинамически значимое сужение просвета коронарных артерий (>50%), средние значения составили 92,2±14,9%. ЭхоКГ проводилась до и после стентирования КА (табл. 2).

Таблица 2. Показатели центральной гемодинамики до и после проведения коронарного стентирования

№	Показатели ЭхоКГ	До стентирования, M±m (см) (г)	После стентирования, M±m (см) (г)	P
1	Фракция выброса левого желудочка (ФВ)	48,3±9,2	49,6±8,7	>0,5
2	Левое предсердие (ЛП)	3,9±0,5	3,9±0,5	>0,5
3	Конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР)	5,2±0,6	5,2±0,6	>0,5
4	Конечно-систолический размер левого желудочка (КСР)	3,7±0,6	3,6±0,5	>0,5
5	Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ)	1,2±0,1	1,2±0,1	>0,5
6	Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП)	1,2±0,2	1,2±0,2	>0,5
7	ММЛЖ	240,4±52,5	240,4±52,5	>0,5
8	ИММЛЖ	121,0±26,9	121,0±26,9	>0,5

В динамике отмечается тенденция к увеличению ФВ левого желудочка. Выявлена обратная корреляционная зависимость между степенью стеноза КА и ФВ левого желудочка ($p < 0,05$).

Всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование БЦА. Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) составила справа 1,0±0,2 мм; слева 1,0±0,1 мм. В нашем исследовании ТИМ прямо коррелировала с ИМТ ($p<0,05$) и обратно коррелировала с линейной скоростью кровотока ОСА справа ($p <0,005$) и слева ($p<0,05$). Атеросклеротическое сужение выявлялось в области бифуркации общей сонной артерии. Справа стенозирование составило 21,3±7,8%, слева – 22,7±9,1%. Линейная скорость кровотока не превышала 120 см/сек. (табл. 3). Выявлена обратная зависимость между степенью стеноза БЦА и линейной скоростью кровотока ВСА ($p<0,05$).

Таблица 3. Линейная скорость кровотока брахиоцефальных артерий

№	Артерия	Линейная скорость кровотока (см/с), M±m
1	Общая сонная артерия (ОСА) справа	70,6+17,3
2	Общая сонная артерия (ОСА) слева	74,2±17,3
3	Внутренняя сонная артерия (ВСА) справа	76,0±15,2
4	Внутренняя сонная артерия (ВСА) слева	79,5±12,4
5	Наружная сонная артерия (НСА) справа	86,1±18,4
6	Наружная сонная артерия (НСА) слева	89,3±18,2

Найдена обратная корреляция между степенью стеноза КА и линейной скоростью кровотока НСА (p<0,05). ИММЛЖ имеет прямую корреляцию с линейной скоростью кровотока НСА (p<0,05).

При исследовании биохимических показателей у 77% пациентов с ИМ выявлена гиперхолестеринемия, 78,4% больных имели различные дислипидемические нарушения (табл. 4). Выявлена прямая корреляция между уровнем общего холестерина (ХС) и линейной скоростью кровотока по НСА (p <0,05), что подтверждает взаимосвязь атеросклероза со стенозированием сонных артерий, возникновением турбулентного потока и увеличением линейной скорости кровотока.

Таблица 4. Показатели липидного спектра плазмы крови больных ИМ трудоспособного возраста

№	Наименование показателя	Моль/л, M±m
1	Общий холестерин (ХС)	6,0±1,3
2	Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)	2,7±0,8
3	Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)	1,5±0,53
4	Триглицериды (ТГ)	1,9±0,95
5	Коэффициент атерогенности (КА)	2,9±1,6

Средние значения глюкозы составили 7,4±3,5 ммоль/л. СД 2 типа страдали 13,5% пациентов, и при поступлении уровень глюкозы у них был значительно повышен. Значения креатинфосфокиназы (КФК) составили 2164±775,3 Ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 1252,6±775,3 Ед/л., тропонина – 27,4±21,1 нг/мл. Уровень С-реактивного белка (СРБ) составил 103,9±51,4 Ед/л.

В исследовании выявлена прямая корреляционная зависимость между линейной скоростью кровотока НСА и уровнем КФК (p<0,05). Выявлена обратная корреляция между показателями центральной гемодинамики и уровнем КФК: ФВ и КФК (p<0,005), КСР и КФК (p<0,05). Уровень тропонина обратно коррелировал с ФВ левого желудочка (p<0,05). Биохимические маркеры повреждения миокарда ведут к снижению сократительной способности. Значения СРБ напрямую коррелировали со степенью стеноза коронарных артерий (p<0,05).

Кардиоренальные взаимодействия привлекают в последние годы все большее внимание. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у изучаемых пациентов составила 88,8±25,8 мл/мин. Выявлена прямая корреляционная зависимость между ФВ левого желудочка и СКФ (p<0,001), между КСР и СКФ (p<0,05), между размерами ЛП и СКФ (p<0,05). Взаимосвязь показатели центральной гемодинамики и нарушения функцией почек доказывают наличие кардиоренального синдрома у исследуемых больных.

Обсуждение результатов исследования

Известно, что мужчины болеют ИМ значительно чаще (примерно в 5 раз), чем женщины [7]. Это подтверждается в нашем исследовании: среди больных мужчин было 83,8%, женщин всего 16,2%. Результаты крупномасштабного исследования INTERSTROKE выявили факторы, влияющие на риск развития ИМ. Среди них дислипидемия, курение, АГ, абдоминальное ожирение, сахарный диабет. АГ занимает лидирующее место по вкладу в смертность и инвалидность населения России [5]. В нашем исследовании из факторов риска наиболее часто встречались АГ (100%), гипер- и дислипидемии (78,4%), повышение ИМТ (70%) и курение (50%). Атеросклеротическое поражение периферических артерий свидетельствует о распространенности и тяжести атеросклероза и является неблагоприятным прогностическим фактором 10].

Ультразвуковое допплеровское исследование сосудов (УЗДС) в доступных для сканирования сосудистых бассейнах позволяет оценить функциональное значение обнаруженных атеросклеротических сужений. Наиболее ценным является измерение скорости кровотока через суженный участок, которое свидетельствует о функциональной значимости атеросклеротического сужения [4]. У включенных в исследование пациентов степень стеноза БЦА не превышало 40%, средние значения составили справа 21,3±7,8%, слева – 22,7±9,1%. Линейная скорость кровотока была ниже 120 см/сек. При таком незначительном стенозе периферических артерий трудно говорить о мультифокальном атеросклерозе у наших больных с ИМ, несмотря на то, что стеноз КА у всех пациентов был гемодинамически значимым и составил 92,2±14,9%.

По литературным данным, риск развития ИМ и утолщение КИМ характеризуется нелинейной зависимостью: при незначительном утолщении КИМ риск выше, чем при его более выраженном утолщении [5]. Это подтверждается нашим исследованием: у пациентов с ИМ ТИМ не утолщена и составила справа 1,0±0,2 мм; слева 1,0±0,1 мм. Воспаление все чаще становится определяющим фактором в прогрессировании заболеваний и является важным компонентом иммунного ответа [13]. Повышение значений СРБ, особенно в сочетании с другими кардиометаболическими факторами риска, включая повышенные значения артериального давления (АД), сывороточных липидов, гликированного гемоглобина может приводить к усилению микроваскулярной дисфункции [11]. В нашем исследовании выявлено значительное повышение СРБ. Значения СРБ напрямую коррелировали со степенью стеноза коронарных артерий ($p<0,05$). Кроме того, у включенных в исследование пациентов такие маркеры повреждения, как КФК и тропонин, обратно коррелировали с показателями центральной гемодинамики – ФВ левого желудочка ($p<0,005$) и КСР ($p<0,05$), приводя к снижению сократительной способности.

Прямая корреляция между линейной скоростью кровотока НСА и уровнем КФК ($p<0,05$) может свидетельствовать о воздействии КФК на тонус сонных артерий, увеличивая скорость кровотока. Кардиоренальные взаимодействия привлекают в последние годы все большее внимание, что обусловлено значительным ростом распространенности сердечно-сосудистой и почечной патологии. Кардиоренальный синдром (КРС) – это патологические взаимообусловленные состояния с вовлечением сердца и почек, развивающиеся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого. КРС 1-го типа (острый кардиоренальный) характеризуется внезапным ухудшением сердечной деятельности, приводящим к острому почечному повреждению, встречается при остром коронарном синдроме в 9-19% [6], СКФ у наших пациентов составила 88,8±25,8 мл/мин. Выявлена прямая корреляционная зависимость между ФВ левого желудочка и СКФ ($p<0,001$), КСР и СКФ ($p<0,05$), размерами ЛП и СКФ ($p<0,05$). Таким образом, мы выявили взаимосвязь показателей центральной гемодинамики и функции почек.

Выводы

1. Среди ФР у больных ИМ трудоспособного возраста значительное место занимает АГ, дислипидемия и ожирение. Более половины пациентов переносили передний ИМ. Самыми частыми осложнениями являлись различные нарушения ритма. При проведении СКГ преобладал правый тип кровоснабжения (81,1%).
2. Атеросклеротическое поражение только левой КА отмечено у 50%, поражение правой и левой КА – у 37,8%. Выявлено гемодинамически значимое сужение просвета КА - 92,2±14,9%. На УЗИ БЦА толщина комплекса интима-медиа составила справа 1,0±0,2 мм; слева 1,0±0,1 мм. Стенозирование в области бифуркации ОСА составило справа 21,3±7,8%, слева – 22,7±9,1%. Линейная скорость кровотока не была изменена. При таком незначительном поражении периферических артерий не приходится говорить о мультифокальном атеросклерозе у наших больных ИМ в возрасте до 60 лет.
3. Выявленные биохимические изменения соответствуют активности патологического процесса (атеросклероз, инфаркт миокарда) связаны со снижением показателей центральной и периферической гемодинамики, что отражает ухудшение прогноза ИМ у пациентов трудоспособного возраста.

Литература (references)

1. Амбатьелло С.Г. Диагностика и лечение больных мультифокальным атеросклерозом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2002; 280; [Ambatello S.G., Diagnostikailechenie. Avtoref.dis.d-ra med.nauk. – M 2002. – P. 280. (in Russian)]
2. Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии. Рус мед журн. – 2005. – N7. – С. 433-440. [Panchenko E.P., Koncepciy aterotromboza – osnova patogeneza serdechno-sosudistih zabolevaniy. Osnovnie napravleniy antitromboticheskoy terapii. Rus.med.jornel – 2005. – N7. – P. 433-440. (in Russian)]
3. Бокерия Л.А., Бухарин В.А., Работников В.С., Алшибая М.Д. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий (изд. 2е, исправленное и дополненное). М: Изд-во НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2006. – С. 176. [Bokeria L.A., Buharin V.A., Rabotnikov V.S., Alchibay M,D, Hirurgicheskoe lechenie bolnih ihemicheskoy bolezney serdca s

porageniem brahiocefalnih arteriy (izd. 2). M: Izd. NC SSH im. A.N. Bakuleva RAMN – 2006. – P. 176. (in Russian)]
4. Ганюков В.И., Синьков М.А., Евтушенко С.А. и др. Результаты первичного ЧКВ у больных инфарктом миокарда и мультифокальным атеросклерозом // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – М., 2009. – Т.11, N6. – С. 210. [Ganukov V.I., Sinkov M.A., Evtuchenko S.A. i dr. Rezultati pervichnogo CHKV u bolnih IM I multifokalnim aterosklerozom //Bulleten NCSSH im. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistie zabolevaniy». – M., 2009. – T.11, N6. – P. 210. (in Russian)]
5. Дундуа Д.П., Стражеско И.Д. Диагностика заболеваний периферических артерий у больных ишемической болезнью сердца. Краткое руководство для практикующих врачей // Кардиология. – 2021. – N60, T12. – С 125-132. [Dundua D.P., Stragesko I.D. Kardiologia. 2021. – N60, T12. – P125-132. (in Russian)]
6. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Клинические национальные рекомендации. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – N23, T6. – С. 7-122. [Kardiovaskularnay profilaktika 2017. Klinicheskie nacionalnie rekomendacii //Rossiyskiy kardiologicheskiy jornal. – 2018. – T6, N23. – P. 7-122. (in Russian)]
7. Кобалава Ж., Виллевальде С., Ефремовцева М. и др. Кардиоренальные синдромы: классификация, патофизиологические механизмы, принципы диагностики // Врач. – 2011. – N5. – С. 2-6. [Kobalava G., Villevalde S., Efremovceva M. i dr. Vrach. – 2011. – N5. – P. 2-6. (in Russian)]
8. Окороков А. Н. Лечение болезней внутренних органов: Т 3. Лечение болезней сердца и сосудов. – М.: Мед. лит., 2000. – С. 464. cardiolog.org/cardiologia/sss/anatomy-coronary15.html. [Okorokov A.H. Lechenie bolezney serdca I sosudov. M: Med.lit., – 2000. – P. 464. (in Russian)]
9. Coccheri S. CAPRIE Investigators Distribution of symptomatic atherothrombosis and influence of atherosclerotic disease burden on risk of secondary ischaemic events: results from CAPRIE // European Heart Journal. – 1998. – N19. – P. 1268.
10. Froehlich J.B., Mukherjee D., Avezum A. et al. Association of peripheral artery disease with treatment and outcomes in acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // American Heart Journal. – 2006. – N151(5). – P. 1123-1128.
11. Perrone-Filardi P., Paolillo S., Costanzo P. et al. The role of metabolic syndrome in heart failure // European Heart Journal. – 2015. – N36(39). – P.2630-2634.
12. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015.
13. Schumann J. Does plasma membrane lipid composition impact the miRNA-mediated regulation of vascular inflammation? // Medical Hypotheses. – 2016. – N88. – P.57-59.

Информация об авторах

Митрохина Роксана Валерьевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: I113.mitrochina@mail.ru

Клягина Виктория Алексеевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vick.cliagina@yandex.ru

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

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

Павлова Марина Владимировна – ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Wedmashka007@rambler.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 611.976:616-053.2-053-055 3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.11

ПОКАЗАТЕЛИ КИСТЕВОЙ СИЛЫ У ДЕТЕЙ 11-14 ЛЕТ С УЧЕТОМ ПОЛА, ВОЗРАСТА И ТИПА СЕМЬИ

© Свобода П.Н., Богормистрова В.А., Шестакова В.Н., Удовенко А.А., Сосин Д.В.

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

Резюме

Цель. Изучение показателей кистевой силы у детей среднего школьного возраста, воспитывающихся в семьях различного типа, для тактического подхода по развитию функциональных возможностей и физической подготовленности.

Методика. Для достижения поставленной цели сбор материала проводился путём выкопировки первичной информации из истории развития ребенка (ф. 112/у), медицинской школьной карты (ф. 026/у). Клиническая оценка состояния здоровья осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в НИИ гигиены детей и подростков. Распределение детей по группам здоровья осуществлялось согласно приказам МЗ РФ № 621 от 30.12.2003 г. и №514н от 10.08.2017 г. Наблюдения фиксировались исследователями в ходе учебных занятий. Проведение измерений осуществлялось с помощью кистевого медицинского динамометра. По итогам тестирования проводилась интерпретация полученных показателей. Объектом являлись дети 11-14-летнего возраста. Основную группу составили 25 детей, воспитывающихся в замещающих семьях. В группу сравнения вошли 30 детей из неполных семей, а в контрольную группу - 50 детей из полных благополучных семей. Дети, занимающиеся спортом, имевшие дополнительные физические нагрузки, из исследования были исключены. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программ с использованием параметрических и непараметрических критериев при значениях $p<0,05$.

Результаты. Установлено, что по мере взросления показатели кистевой силы имеют тенденцию к росту и тесно связаны с полом ребенка, возрастом и типом семьи. Дети среднего школьного возраста, проживающие в благополучных полных семьях, имеют силовые показатели выше, чем дети, воспитывающие в неблагополучных семьях. Их силовые качества соответствуют средним показателям детей по РФ. Наименьшие показатели кистевой силы зафиксированы у детей, воспитывающихся в замещающих и неблагополучных семьях. Девочки, проживающие в таких семьях, имеют показатели кистевой силы ниже, чем мальчики, что важно учитывать при разработке программ по физической культуре и индивидуальных занятий в спортивных секциях, учитывая их физические нагрузки.

Заключение. Дети, воспитывающиеся в благополучных полных семьях, имеют силовые качества лучше, чем дети, воспитывающиеся в неблагополучных семьях. С возрастом показатели кистевой силы имеют тенденцию к росту. У девочек кистевая сила меньше, чем у мальчиков, и зависит не только от половой принадлежности, но и от возрастных особенностей, а также типа семьи, что важно учитывать при составлении программ по физической культуре. Как известно, развитие силы влияет не только на все стороны физической подготовки, но и имеет большое прикладное значение. Силовой компонент присутствует в любых видах спорта, и поэтому развитию этого физического качества должно уделяться большое внимание, особенно при подготовке подрастающего поколения и начинающих спортсменов.

Ключевые слова: дети среднего школьного возраста, различные типы семей, показатели кистевой силы, пол и возраст ребенка

INDICATORS OF HAND STRENGTH IN CHILDREN AGED 11-14 YEARS, TAKING INTO ACCOUNT GENDER, AGE AND FAMILY TYPE

Svoboda P.N., Bogormistrova V.A., Shestakova V.N., Udovenko A.A., Sosin D.V.

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

Abstract

Objective. The study of indicators of hand strength in children of secondary school age, brought up in families of various types, for a tactical approach to the development of functional capabilities and physical fitness.

Methods. To achieve this goal, the collection of material was carried out by copying primary information from the history of the child's development (f. 112/y), a medical school card (f. 026/y). The clinical assessment of the state of health was carried out in accordance with the methodological recommendations developed at the Research Institute of Hygiene of Children and Adolescents. The distribution of children by health groups was carried out in accordance with the orders of the Ministry of Health of the Russian Federation N621 of 30.12.2003 and N514n of 10.08.2017. Observations were recorded by researchers during training sessions. The measurements were carried out using a wrist medical dynamometer. According to the results of testing, the interpretation of the obtained indicators was carried out. The object was children of 11-14 years of age. The main group consisted of 25 children raised in substitute families. The comparison group included 30 children from single-parent families, and the control group included 50 children from complete well-off families. Statistical processing of the obtained data was carried out using a standard software package using parametric and nonparametric criteria at values of $p<0.05$.

Results. It was found that as the children grow older, the indicators of hand strength tend to increase and are closely related to the child's gender, age and type of family. Children of secondary school age living in well-off full-fledged families have higher strength indicators than children who are brought up in dysfunctional families. Their strength qualities correspond to the average indicators of children in the Russian Federation. The lowest indicators of wrist strength were recorded in children brought up in substitute and dysfunctional families. Girls living in such families have lower hand strength indicators than boys, which is important to take into account when developing physical education programs and individual classes in sports sections, taking into account their physical exertion.

Conclusion. Children raised in full families have better strength qualities than children raised in dysfunctional families. With age, indicators of wrist strength tend to increase. Girls have less wrist strength than boys that depends not only on gender, but also on age characteristics, as well as the type of family, which is important to take into account when compiling physical education programs. As you know, the development of strength affects not only all aspects of physical fitness, but also has great applied importance, therefore, great attention should be paid to the development of this physical quality, especially when preparing the younger generation and novice athletes.

Keywords: children of secondary school age, different types of families, indicators of hand strength, gender and age of the child

Введение

Известно, что исходное состояние здоровья перед поступлением в школу во многом определяет дальнейшую судьбу ребенка, его адаптацию к обучению [6]. Приводимые сведения по состоянию здоровья детей до начала обучения противоречивы. Некоторые авторы утверждают, что состояние здоровья детей по мере взросления улучшается, другие же – констатируют негативную динамику. Как известно, одним из основных критериев состояния здоровья является физическое развитие, основу которого составляет физическая подготовленность [3]. Одним из физических качеств является сила, которая определяется как способность человека преодолевать внешнее сопротивление или противостоять ему за счет мышечных усилий (напряжений). В отечественной литературе имеется большое количество научных трудов, раскрывающих различные стороны использования силовых упражнений в физическом воспитании и спортивной тренировке подрастающего поколения [2-4, 7]. Как правило, наиболее объективная информация получена с использованием динамометрического метода определения силы кисти и предплечья, которая с возрастом увеличивается. Отмечено, что наибольший прирост ручной силы происходит в среднем или старшем школьном возрасте [1, 3, 5, 7]. Но многими исследователями доказано, что значительные темпы возрастания относительной силы различных мышечных групп наблюдаются в младшем школьном возрасте, особенно у детей от 9 до 11 лет, что и послужило поводом для выбора данного возрастного диапазона в нашей работе.

В доступной литературе отсутствуют данные о сравнительной характеристике показателей кистевой и становой силы у детей, воспитывающихся в различных типах семей, где наблюдаются неодинаковые подходы к режимным моментам, соблюдению принципов здорового образа жизни, физической активности, что, вероятно, своеобразно отразится на развитии ребенка, в том числе и на его силовых качествах [4]. Установлено, что семья всегда имела большое значение в воспитании ребенка, его формировании умственного и физического развития, в сохранении и укреплении всех компонентов здоровья. Чтобы обеспечить высокую работоспособность у детей, необходимо сформировать у них двигательные качества, силу, постепенно увеличивая физические нагрузки. Поэтому необходимо у ребенка выработать интерес к двигательной активности, занятиям спортом, памятуя о том, что у здоровых, правильно развивающихся и хорошо

успевающих детей двигательная активность и силовые качества с возрастом претерпевают изменения [6]. Доказано, что возраст 9-10 лет характеризуется не только наибольшим суточным числом движений, ростом мышечного каркаса, отсюда и силовых качеств, но и наименьшей заболеваемостью. Поэтому этот возраст является периодом оптимального состояния детского организма, в котором количественные моторные и силовые возможности, если их реализовывать, могут обеспечить последующий качественный скачок [7]. Доказано, что потребность в движениях у детей ничуть не меньше, чем потребность в пище, а возможно и больше, поэтому развитие силы играет важную роль. Механизм защитного действия интенсивных физических нагрузок заложен в генетическом коде человека. Мышцы человека являются мощным генератором энергии, резкое ограничение двигательной активности способствует гипокинезии, в основе которой лежат нарушения энергетического и пластического обмена, прежде всего в мышечной системе [6, 7]. Как известно, проявление индивидуальных особенностей детского организма, его темпов роста и развития, приспособительных возможностей зависят от многих факторов и причин, уточнение которых поможет своевременно наметить тактический подход к сохранению и укреплению здоровья ребенка в период обучения [5].

Целью работы явилось изучение показателей кистевой силы у детей среднего школьного возраста, воспитывающихся в семьях различного типа, для тактического подхода по развитию функциональных возможностей и физической подготовленности.

Методика

Исследование проводилось с 2015 г. Объектом являлись дети 11-14-летнего возраста. Первоначально было осмотрено 300 детей. Из них выделены 25 детей, воспитывающихся в замещающих семьях (основная группа наблюдения), 30 детей, проживающих в неполных семьях (группа сравнения) и 50 детей из полных благополучных семей (контрольная группа). Сбор материала проводился путём выкопировки первичной информации из истории развития ребенка (ф. 112/у), медицинской школьной карты (ф. 026 /у). Клиническая оценка состояния здоровья осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в НИИ гигиены детей и подростков. Распределение детей по группам здоровья осуществлялось согласно приказам МЗ РФ №621 от 30.12.2003 г. и №514н от 10.08.2017 г. Наблюдения фиксировались исследователями в ходе учебных занятий. Проведение измерений осуществлялось с помощью кистевого медицинского динамометра, с соблюдением установленного алгоритма действий, который позволил получить максимально достоверные результаты. Выполнение кистевой динамометрии проводится следующим образом: ребенок брал в руку динамометр так, чтобы фиксирующий датчик плотно соприкасался с поверхностью ладони. Верхняя конечность полностью выпрямлялась в локтевом суставе и поднималась на уровень локтевого сустава с одновременным отведением в сторону от туловища. Стрелка циферблата приводилась к положению 0. По команде специалиста, выполняющего измерения, ребенок применял максимальную силу сжатия динамометра, задействовав мускулатуру пальцев, кисти и предплечья. Спустя 2-3 с испытуемый расслаблял мышцы руки. В момент максимального сжатия динамометра выполняется фиксация полученных результатов. Для получения объективных показателей испытуемый осуществлял по 3 сжатия кистевого динамометра для правой и левой конечности. В конечном итоге выбирался максимальный результат. По итогам тестирования проводилась интерпретация полученных показателей. Оценивались функциональные возможности не только кистей рук, но и всей мышечной системы опорно-двигательного аппарата.

Статистическая обработка проводилась по общепринятым методам вариационной статистики в пакете прикладных лицензированных программ STATISTIKA 6.0 и MIKROSOFT EXEL 2003. Для статистической группировки данных использовался непараметрический критерий $\chi 2$ Пирсона с поправкой Йетса, при значениях $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ динамометрических данных позволил выявить различия не только возрастные, но и половые у детей среднего школьного возраста. Установлено, что кистевая сила у детей 11-летнего возраста, независимо от места проживания, составляла в среднем 19,1±0,63 кг, что согласуется со средними показателями по РФ. У мальчиков кистевая сила не превышала 19,5±0,62 кг, что на 1,2 кг больше, чем у девочек (18,3±0,52 кг). К концу 5 класса она составила 20,4±0,63 кг, что на 1,3 кг

больше, чем в начале обучения. У мальчиков она составляла 21,1±0,55 кг, что на 1,7 кг больше, чем у девочек. Прирост кистевой силы у мальчиков составлял 1,6 кг, у девочек 1,1 кг. В 12-летнем возрасте средние показатели кистевой силы превышали 21,4±0,66 кг, прирост составил 1,0 кг. У мальчиков она составляла 22,6±0,73 кг, что на 1,4 кг больше, чем у девочек. В 13-летнем возрасте показатели кистевой силы в среднем уже составляли 23,9±0,74 кг, что на 2,5 кг больше, чем в 12 лет и 4,8 кг больше, чем в 11-летнем возрасте. У мальчиков по-прежнему кистевая сила была больше, чем у девочек и составляла 24,4±0,44 кг, у девочек 23,2±0,57 кг. Прирост кистевой силы за год в среднем у мальчиков составил 1,8 кг, у девочек 2,0 кг, за два года прирост кистевой силы у мальчиков и девочек оказался одинаковым, составляя 4,9 кг. В 14-летнем возрасте кистевая сила обучающихся детей в среднем составляла 26,2±0,53кг, что согласуется с данными по РФ. Прирост за год не превышал 1,3 кг. Мальчики имели показатели кистевой силы на 1,1 кг больше, чем девочки. Прирост кистевой силы за год составил 3 кг у мальчиков и 2 кг у девочек. За весь период с 11 до 14 лет включительно прирост кистевой силы составил в среднем 5,9 кг, у мальчиков – 7,9 кг, у девочек – 7,0 кг, отражая четкие половые различия в развитии силовых качеств у ребенка по мере взросления.

Анализ результатов исследования у детей с учетом места проживания показал, что средние значения кистевой силы у детей 11-летнего возраста оказались выше, если ребенок с рождения воспитывался в полной семье (21,1±0,62 кг). Если ребенок проживал в неполной семье, то показатели кистевой силы были на 2,6 кг меньше, чем у детей из полных семей. Если ребенок воспитывался в замещающей семье, то его показатели кистевой силы к 11 годам были на 4,0 кг меньше, чем у детей из благополучных полных семей и на 1,4 кг меньше, чем у детей из неблагополучных семей, подтверждая влияние социальных и средовых факторов на развитие кистевой силы. У мальчиков, воспитывающихся в полных благополучных семьях, кистевая сила больше, чем у сверстников из замещающих семей (на 3,9 кг) и неблагополучных семей (на 2,7 кг). У девочек прослеживалась аналогичная закономерность (4,2 кг и 2,3 кг соответственно). В 12-летнем возрасте показатели кистевой силы у детей из полных семей составили 24,0±0,62 кг, что 2,1 кг больше, чем в группе сравнения (21,9±0,52 кг) и на 4,4 кг больше, чем в основной группе наблюдения (19,6±0,48 кг). Их прирост за год в контрольной группе составил 3,9 кг, в группе сравнения 2,7 кг, в основной группе 2,5 кг, свидетельствуя о том, что по мере взросления ребенка происходит увеличение кистевой силы (табл.).

Таблица. Динамика показателей кистевой силы детей из различных типов семей с учетом возраста, пола и типа семьи

Класс	Группы наблюдения					
	основная группа		группа сравнения		группа контроля	
	девочки	Мальчики	Девочки	мальчики	девочки	мальчики
Кистевая сила (правой и левой кисти) в кг						
10 лет	16,5±0,89	17,8±0,65	18,8±0,55	20,0±0,65	20,7±0,43*	21,7±0,74*
11 лет	17,0±0,67	19,2±0,78	20,6±0,53	21,8±0,73	22,3±0,53*	23,4±0,43*
12 лет	18,8±0,74	20,4±0,56	21,2±0,67	22,7±0,67	23,7±0,56*	24,7±0,55*
13 лет	20,6±0,56	23,7±0,41	23,0±0,49	24,8±0,49	25,9±0,35*^	26,9±0,48*
14 лет	23,1±0,44	25,8±0,82	25,5±0,57	26,9±0,35	27,5±0,17*^	28,6±0,27*

Примечание: * – различия при сравнении групп статистически достоверны между детьми основной группы, ^ – между детьми группы сравнения ($p<0,05$)

Дети из группы контроля имели показатели кистевой силы на 4,9 кг больше, чем сверстницы (18,8±0,58 кг) и на 3,3 кг больше, чем сверстники (20,4±0,54 кг) основной группы наблюдения. Также на 2,5 кг больше, чем девочки (21,2±0,62 кг) и на 1,0 кг больше, чем мальчики (22,7±0,55 кг) из группы сравнения. Между девочками и мальчиками основной группы наблюдения различия в кистевой силе составляли 1,0 кг, в группе сравнения – 1,5 кг и в группе контроля – 1,9 кг (табл. 1). В 13 лет показатели кистевой силы в контрольной группе составляли 26,4±0,66 кг, что на 3,0 кг больше, чем в группе сравнения (23,4±0,57 кг) и на 5,4 кг больше, чем в основной группе (21,0±0,62 кг). Прирост показателей в основной группе наблюдения составил 1,4 кг, в группе сравнения 1,5 кг, в контрольной группе 2,4 кг. У мальчиков из основной группы наблюдения показатели кистевой силы оказались на 3,1 кг больше, чем у сверстниц из своей группы наблюдения. Но на 1,1 кг меньше, чем у сверстников и на 1,8 кг меньше, чем у сверстниц из группы сравнения. Также на 3,2 кг меньше, чем у мальчиков и на 2,2 кг меньше, чем у девочек из контрольной группы, составляя 23,7±0,55 кг. В 14-летнем возрасте показатели кистевой силы достоверно выше в контрольной группе наблюдения, составляя 28,0±0,74 кг, чем в группе сравнения (26,2±0,62 кг) и контроля (24,3±0,65 кг). Их прирост за год составил 1,6 кг, 2,8 кг, 3,3 кг,

соответственно. Мальчики контрольной группы наблюдения имели по-прежнему показатели кистевой силы выше, чем в группе сравнения и контроля (табл. 1). Прирост показателей кистевой силы у мальчиков контрольной группе составил 1,7 кг, в группе сравнения и основной группе 2,1 кг, у девочек прирост кистевой силы не превышал 1,6 кг, 2,5 кг, 2,5 кг, составляя 27,5±0,74 кг, 25,5±0,65 кг, 23,1±0,63 кг соответственно, что соответствует средним показателям по РФ. Прирост показателей кистевой силы с 10 полных лет до 14 полных лет составил в группе детей, проживающих в полных семьях 6,9 кг, в неблагополучных семьях 7,0 кг, в замещающих семьях 7,2 кг. Что подтверждало взаимосвязь формирования кистевой силы с возрастом и полом ребенка. Как известно, что развитие силы влияет не только на все стороны физической подготовки, но и имеет большое прикладное значение.

Результаты исследования, посвященные изучению кистевой силы детей среднего школьного возраста, не занимавшихся спортом и дополнительной физической активностью, воспитывающихся в различных условиях, показали взаимосвязь кистевой силы с полом и возрастом ребенка. Согласно полученным данным, по мере взросления мальчики имеют значения кистевой силы выше, чем девочки. Такая тенденция различий более четко прослеживается в группе детей, воспитывающихся в неблагополучных и замещающих семьях, что важно учитывать при составлении программ по физической активности. Таким детям необходимы индивидуальные физические нагрузки, тренирующие занятия, способствующие увеличению резервных возможностей организма и силовых качеств. В условиях общеобразовательных организаций большое значение имеют двигательный режим и адекватные физические нагрузки [2]. От их правильной организации во многом зависят здоровье, работоспособность и физическое развитие ребенка [5].

К сожалению, ежедневные уроки физической культуры в школах пока не реальны [7]. Поэтому необходимо искать любые пути увеличения объема интенсивности двигательной активности и индивидуальные подходы по физическим нагрузкам, физическому воспитанию. Поэтому любые реальные пути поиска выхода из этого положения, на собственный взгляд, будут иметь определенную значимость, как для практики, так и теории физического воспитания.

Заключение

Дети, воспитывающиеся в полных семьях, имеют силовые качества лучше, чем дети, воспитывающиеся в замещающих семьях. С возрастом показатели кистевой силы имеют тенденцию к росту. У девочек кистевая сила меньше, чем у мальчиков и зависит не только от половой принадлежности, но и от возрастных особенностей, а также типа семья, что важно учитывать при составлении программ по физической культуре. Силовой компонент присутствует в любых видах спорта и поэтому развитию этого физического качества должно уделяться большое внимание, особенно при подготовке подрастающего поколения и начинающих спортсменов.

Литература (references)

1. Аверьянова Н.И., Аносова Ю.А. Физическое развитие и некоторые функциональные особенности девочек-подростков // Детское здравоохранение России: стратегия развития. Материалы IX съезда педиатров России. – М., 2001. – С. 10-12. [Aver'janova N.I., Anosova Ju.A. *Detskoe zdravoohranenie Rossii: strategija razvitija. Materialy IH s'ezda pediatrov Rossii.* Children's Healthcare in Russia: development strategy. Materials of the IX Congress of Pediatricians of Russia. – Moscow, 2001. – P. 10-12. (in Russian)]
2. Детская спортивная медицина: руководство для врачей / под. ред. С.Б. Тихвинского, С.В. Хрущева. – М.: Медицина, 1991. – 560 с. [*Detskaja sportivnaja medicina: rukovodstvo dlja vrachej.* Children's sports medicine: a guide for doctors / Ed. S.B. Tikhvinsky, S.V. Khrushchev. – Moscow: Medicine, 1991. – 560 p. (in Russian)]
3. Жилина Е.А., Шестакова В.Н., Доскин В.А. Функциональные возможности воспитанников кадетского корпуса и лицея-интерната // Вопросы школьной и университетской медицины здоровья. – 2012. – №1. – С. 32-39. [Zhilina E.A., Shestakova V.N., Doskin V.A. *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny zdorov'ja.* Questions of school and university health medicine. – 2012. – N1. – P. 32-39. (in Russian)]
4. Казначеев В.П., Баевский Р.М. Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения. – Л.: Медицина, 1980. – 207 с. [Kaznacheev V.P., Baevskij R.M. *Donozologicheskaja diagnostika v praktike massovyh obsledovanij naselenija.* Prenosological diagnostics in the practice of mass population surveys. – Leningrad: Medicine, 1980. – 207 p. (in Russian)]

5. Концептуальные взгляды на здоровья ребенка / Под ред. профессора, д.м.н. Шестаковой В.Н. – Смоленск, 2003. – С. 591. [*Konceptual'nye vzgljady na zdorov'ja rebenka.* Conceptual views on the health of the child / Ed. Shestakova V.N., Smolensk. – 2003. – P. 59. (in Russian)]
6. Морфофункциональные особенности детей младшего школьного возраста, пути сохранения и укрепления их здоровья. Книга II / Под ред. Ж.Г. Чижова, Г.П. Лукина, В.Н. Шестакова, О.В. Молотков. – Смоленск: Универсум. – 2011. – 284 с. [*Morfofunkcional'nye osobennosti detej mladshego shkol'nogo vozrasta, puti sohranenija i ukreplenija ih zdorov'ja. Kniga II.* Morphofunctional features of primary school children, ways to preserve and strengthen their health. Book II / Ed. Zh.G., Chizhova G.P. Lukina, V.N. Shestakova, O.V. Molotkov. – Smolensk: Universum. – 2011. – 284 p. (in Russian)]
7. Спортивная медицина у детей и подростков: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и дополненное / под ред. Т.Г. Авдеевой, Л.В. Виноградовой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 77-119. [*Sportivnaja medicina u detej i podrostkov: rukovodstvo dlja vrachej.* Sports medicine in children and adolescents: a guide for doctors / Ed. T.G. Avdeeva, L.V. Vinogradova. – Moscow: GEOTAR. – Media, 2020. – P. 77-119. (in Russian)]

Информация об авторах

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

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

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

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.612-002 3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.12

КЛИНИЧЕСКЙ СЛУЧАЙ ПСЕВДОГИПОАЛЬДЕСТОРОНИЗМА 1-ГО ТИПА У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

© Алимова И.Л., Ибатулин А.Г., Демяненко А.Н., Цветная И.Н., Бельдин Н.В.

Смоленский Государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Представить клинический случай псевдогипоальдестеронизма 1-го типа у новорожденного ребенка.

Методика. Представлен наблюдаемый авторами клинический случай псевдогипоальдестеронизма 1-го типа у новорожденного ребенка. Проведен анализ материалов карты стационарного больного, результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования. Проанализирована отечественная и зарубежная литература по проблеме псевдогипоальдестеронизма, проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей, особенностей терапии и исходов в описанных ранее клинических случаях данной патологии с результатами, полученными в ходе представленного наблюдения.

Результаты. Псевдогипоальдостеронизм относят к группе генетически обусловленных нарушений электролитного баланса, возникающих вследствие нарушения реабсорбции ионов натрия в канальцах ввиду низкой чувствительности рецепторов канальцевого эпителия к альдостерону. Клиника вариабельна, заболевание может протекать с угрозой летального исхода в связи с тяжелой потерей соли и выраженной гиперкалиемией. К основным проявлениям относят: полиурию, полидипсию, задержку физического развития, артериальную гипотензию, эпизоды дегидратации. Нами представлены особенности клинического течения псевдо-гипоальдестеронизма 1-го типа, а также динамика лабораторных показателей до- и на фоне лечения у новорожденного ребенка.

Заключение. У новорожденных детей при выявлении стойкой гиперкалиемии на фоне прогрессирующей гипотрофии следует исключать псевдогипоальдестеронизм. Представленный клинический случай позволит клиницистам расширить взгляд на проблему гиперкалиемии, особенности клинических проявлений редких тубулопатий, что позволит вовремя диагностировать их и правильно выбрать тактику ведения.

Ключевые слова: псевдогипоальдестеронизм, гиперкалиемия, новорожденные, гипотрофия, тубулопатии

CLINICAL CASE OF PSEUDOHYPOALDOSTERONISM TYPE 1 IN A NEWBORN CHILD

Alimova I.L., Ibatulin A.G., Demyanenko A.N., Tsvetnaya I.N., Beldin N.V.

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

Abstract.

Objective. To present a clinical case of type 1 pseudohypoaldesteronism in a newborn child.

Methods. A clinical case of type 1 pseudohypoaldesteronism in a newborn child observed by the authors is presented. The analysis of the materials of the inpatient card, the results of clinical, laboratory, instrumental examination methods was carried out. The native and foreign literature on the problem of pseudohypoaldesteronism was analyzed, a comparative analysis of clinical and laboratory parameters, characteristics of therapy and outcomes in the previously described clinical cases of this pathology with the results obtained during the presented observation was carried out.

Results. Pseudohypoaldosteronism belongs to the group of genetically determined electrolyte balance disorders resulting from impaired reabsorption of sodium ions in the tubules due to the low sensitivity of the tubular epithelium receptors to aldosterone. The clinic is variable, the disease can occur with a threat of death due to severe loss of salt and severe hyperkalemia. The main manifestations include polyuria, polydipsia, delayed physical development, arterial hypotension, episodes of dehydration. We present the

features of the clinical course of pseudohypoaldesteronism type 1, as well as the dynamics of laboratory parameters before and during treatment in a newborn child.

Conclusion. In newborns, if persistent hyperkalemia is detected against the background of progressive malnutrition, pseudohypoaldesteronism should be excluded. The presented clinical case will allow clinicians to broaden their view of the problem of hyperkalemia, features of the clinical manifestations of rare tubulopathies, which will makes it possible to diagnose them in time and choose the right management tactics.

Key words: pseudohypoaldosteronism, hyperkalemia, infants, hypotrophy, tubulopathy

Введение

Псевдогипоальдостеронизм (ПГА) относится к группе дистальных тубулопатий, наследственных нарушений электролитного метаболизма и проявляется гиперкалиемией и метаболическим ацидозом при нормальном уровне гломерулярной фильтрации [2, 3, 7]. При ПГА почечные канальцы не способны увеличивать экскрецию ионов калия и реабсорбцию ионов натрия и хлорида под влиянием альдостерона вследствие низкой чувствительности рецепторов канальцевого эпителия к альдостерону [6,7]. Вместе с натрием организм теряет значительный объём жидкости, развиваются дегидратация, солевое истощение, дистрофия. Гипонатриемия и гиповолемия стимулируют избыточную секрецию альдостерона, однако, несмотря на перенапряжение минералокортикоидной функции коры надпочечников, реабсорбция натрия в почках остаётся сниженной [2, 6, 11]. В отличие от врожденной дисфункции коры надпочечников и надпочечниковой недостаточности, при псевдогипоальдостеронизме резко повышен уровень ренина и альдостерона [6].

В настоящее время выделяют несколько форм псевдогипоальдестеронизма. ПГА, тип 1 (аутосомно-доминантная ренальная форма (OMIM 177735) – мутации гена MLR (NR3C2, 4q31.1) минералокортикоидных рецепторов главных клеток собирательных трубочек; аутосомно-рецессивная полиорганная форма (OMIM 264350) – мутации в генах, кодирующих α, β, γ субъединицы натриевых эпителиальных каналов (ENaC) собирательных трубочек (SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, 12p13, 6p13), приводящие к дефекту транспорта натрия во многих органах, содержащих эпителиальные натриевые каналы – в почках, легких, кишечнике, экзокринных железах) [2].

У младенцев описан транзиторный синдром гиперкалиемии и метаболического ацидоза без потери соли, его рассматривают как вариант ренального псевдогипоальдостеронизма типа 1 [2]. ПГА тип 1 включает две клинические формы: с ренальными и с полиорганными нарушениями. Наиболее часто наблюдают ренальную аутосомно-доминантную форму. Клиника вариабельна, может протекать с угрозой жизни в связи с тяжелой потерей соли и выраженной гиперкалиемией. К основным проявлениям относят: полиурию, полидипсию, эпизоды дегидратации, задержку физического развития, артериальную гипотензию [2, 7, 9]. В возрасте 1-2 лет может наступить улучшение, предположительно, за счет «дозревания» проксимального тубулярного транспорта, развития «солевого» аппетита и улучшения ренального тубулярного ответа на минералокортикоиды [2].

При второй форме с множественной органной резистентностью к минералокортикоидам эпизоды потери соли отмечаются сразу после рождения, тогда же возможен и летальный исход [2, 3, 7].

ПГА, тип 2 (синдром Гордона) с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлен мутациями в генах WNK4, WNK1, KLHL3, CUL3 [2, 4]. При этом состоянии повышена реабсорбция хлорида натрия в толстом восходящем колене петли Генле, что приводит к нарушению секреции калия и водорода в кортикальных собирательных трубочках. Он развивается в подростковом возрасте, у пациентов всегда присутствует тяжелая артериальная гипертензия [2].

Приобретённые формы псевдогипоальдостеронизма описаны при обструктивной уропатии, тубулоинтерстициальном нефрите, тяжелом пиелонефрите, серповидно-клеточной нефропатии, системной красной волчанке, амилоидозе, множественной миеломе, неонатальном медуллярном некрозе, одностороннем тромбозе почечной вены [2, 10]. В доступной литературе описаны единичные случаи псевдогипоальдестерониза у новорожденных [3, 4, 8]. В настоящей публикации приводятся разбор клинического случая псевдогипоальдесторонизма 1 типа, который был диагностирован у новорожденного ребенка, обследовавшегося в стационаре по другой нозологии.

Описание клинического случая

Девочка А. (история болезни № 105-582/21) 18.05.2021 г. рождения поступила в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) г. Смоленска в возрасте семи дней. Была переведена в плановом порядке из Перинатального центра для уточнения диагноза и лечения. Родители ребенка: мать-30 лет, отец-35 лет, профессиональные вредности, наследственные заболевания отрицали.

Из данных анамнеза установлено, что ребенок от 2-ой беременности (1-я беременность 6 лет назад закончилась родами путем операции кесарево сечение, мальчик здоров), от матери с отягощенным гинекологический анамнезом (эктопия шейки матки, поликистоз яичников). Настоящая беременность протекала на фоне анемии с 21 недели гестации, низкой плацентации, в 31 неделю у плода был заподозрен врожденный порок развития сердца (ВПРС), многоводие с 37 недели. Настоящие роды вторые, в 38 недель путем повторной операции кесарево сечение по причине несостоятельности послеоперационного рубца. Оценки новорожденного по шкале Апгар: на 1-й минуте 8 и на 5 минуте – 9 баллов. Масса при рождении 3120 г, длина 51 см, окружность головы и груди по 35 см. Состояние ребенка при рождении расценивалось удовлетворительным. С 1-х суток был подтвержден ВПРС: Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), Открытый артериальный проток (ОАП), Открытое овальное окно (ООО). Период ранней адаптации у новорожденного протекал без осложнений.

В ОПННД девочка поступила в возрасте 7 дней с массой тела 2687 г. в состоянии средней тяжести за счет кардиоваскулярного синдрома, желтушного синдрома, гипотрофии (дефицит массы 13,9%). На ЭХОКГ ВПРС был подтвержден, но признаков нарушения кровообращения у ребенка не было, как и показаний к кардиохирургическому лечению. В стационаре проводился контроль артериального давления, учет диуреза. При клинико-лабораторном обследовании у ребенка кроме врожденного порока сердца была диагностирована внутриутробная инфекция (ВУИ) неуточненной этиологии, флебит пупочной вены, катаральный омфалит неуточненной этиологии неонатальная желтуха 3-й степени.

В общем анализе крови при поступлении имелись воспалительные изменения, подтверждающие вышеуказанный диагноз (ВУИ). В биохимическом анализе крови общий билирубин соответствовал желтушному синдрому 3-й степени; повышение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы расценено как синдром сгущения желчи, исключен фетальный гепатит, была назначена фототерапия. Очаги инфекции (флебит и омфалит) были подтверждены дополнительными методами обследования (УЗИ пупочной вены и бактериологические посевы) и санированы. Ребенок был обследован путем ИФА на ВУИ: исключены хламидийная и цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, герпетическая инфекция 1-го и 2-го типов. Однако, в биохимических анализах крови с момента поступления ребенка в ОПННД постоянно определялся высокий уровень калия. При проведении УЗИ органов брюшной полости, почек и надпочечников – патологии не выявлено. На фоне лечения купировался желтушный синдром, пупочная ранка эпителизировалась, но у ребенка сохранялось вялое сосание, прогрессировала белково-энергетическая недостаточность (дефицит массы к концу месяца достиг 18%). Ребенок был обследован на возможную патологию желудочно-кишечного тракта – убедительных данных за лактазную недостаточность получено не было. Динамика лабораторных показателей в биохимическом анализе крови ребенка представлена в табл. 1.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей в биохимическом анализе крови ребенка представлена до- и на фоне проводимой терапии

Возраст ребенка	Калий	Натрий	Хлор	Кальций	Мочевина	Креатинин	Глюкоза
	Ммоль/л						
8 суток	8,8	130	96,9	2,91	10,3	88,2	2,9
15 суток	7,9	122	89,5	2,82	8,5	71,6	3,6
21 день	7,7	127	95,7	2,99	9,9	62,7	–
На фоне проводимой терапии							
1 мес 3 дня	6,9	134	99,3	3,48	6,3	46,7	–
1 мес 12 дней	5,6	142	106,8	-	–	–	–

С учетом клинического наблюдения в динамике, анализируя дополнительные исследования (сохраняющаяся гиперкалиемия, гипонатриемия и гипохлоремии), исключалась эндокринная

патология и почечная патология. Учитывая, что стойкая гиперкалиемия наиболее часто наравне с почечной патологией отмечается при нарушениях функции надпочечников, ребенку определяли: уровень АКТГ – 10 пг/мл (норма), 17-гидроксипрогестерона – 8,73 нмоль/л (норма), кортизола – 170 нмоль/л (норма); альдостерон – 17800 пг/мл (норма: 60-1790); ренина (плазма) >500 мк/МЕд/мл.

Результаты инструментального обследования. Профиль артериального давления (трехкратно):80/50–90/60 мм.рт.ст. ЭХОКГ: дополнительная хорда в левом желудочке, в средней трети межпредсердной перегородке обрыв эхосигнала 24 мм. Сократительная способность миокарда не изменена. ВПРС (ДМЖП в мышечной части 4,0 мм).

ЭКГ 26.05: синусовая тахикардия с ЧСС 200 уд/мин. ЭОС отклонена вправо. Повышение электрической активности потенциалов правого желудочка и правого предсердия. Нарушения процессов реполяризации. В динамике, от 02.06: синусовая тахикардия с ЧСС 166/мин, ЭОС вертикальная. При сравнении с ЭКГ от 26.05 появились высокие симметричные зубцы Т, что может свидетельствовать о гиперкалиемии.

УЗИ органов брюшной полости: выраженный метеоризм, печень, поджелудочная железа, селезенка без эхо-структурных нарушений.

УЗИ надпочечников: размеры – правый 8.1×5.6мм, левый – 5,8×4,8мм. Надпочечники визуализируются в типичном месте форма ткани ближе к треугольной, эхогенность выше среднего, однородная, патологических изменений в области надпочечников не выявлено.

УЗИ почек: положение обычное, контуры ровные, четкие, размеры средние. Справа 42,5×24,0 мм, слева 42×24 мм. Толщина паренхимы справа 7 мм, слева 7 мм. Эхогенность нормальная. Ренокортикальный индекс не изменен. Чашечно-лоханочная система справа не расширена, лоханка 2 мм, слева – расширена, лоханка 5,5 мм. Пиелоэктазия слева.

Учитывая имеющиеся клинико-лабораторные данные, была высказана мысль о наличии у ребенка тубулопатии, как наследственной патологии, а именно, псевдогипоальдостеронизма 1-го типа. Для уточнения настоящего диагноза ребенок по телемедицине проконсультирован специалистами нефрологического отделения РДКБ г. Москвы, диагноз был подтвержден, даны рекомендации по дальнейшему лечению ребенка. На фоне проведенной инфузионной терапии, дополнительного питья глюкозо-солевого раствора, гипотиазида и индометацина в суточной дозе 2 мг/кг/сут у ребенка улучшился аппетит, порозовели кожные покровы, начались стабильные прибавки массы тела (гипотрофия в стадии регрессии – дефицит массы при выписке 11,3%). В контрольном биохимическом анализе крови от 30.06.2021 – нормализовался уровень электролитов крови. Ребенок выписан домой в состоянии средней тяжести (по совокупности данных) при удовлетворительном самочувствии. Масса при выписке составила 3550 граммов. Диагноз ребенка при выписке: Основной: Тубулопатия. Псевдогипоальдостеронизм 1-го типа. ВПРС: ДМЖП в мышечной части 3.5мм, НК 0-1 степени, стадия первичной адаптации. Сопутствующий диагноз: ВУИ неуточненной этиологии, острое течение средней тяжести: флебит пупочной вены, катаральный омфалит неуточненной этиологии. Неонатальная желтуха 3 степени, период реконвалесценции. Синдром сгущения желчи. Пиелоэктазия слева. Белково-энергетическая недостаточность, постнатальная гипотрофия 1 степени, период регрессии.

Результаты молекулярного кариотипирования при исследовании генов, входящих в панель «Псевдогипоальдестеронизм», полученные через 3 месяца с момента госпитализации, показали мутацию c.2084del в гене NR3C2, которая в гетерозиготном состоянии может приводить к псевдогипоальдостеронизму, тип 1 (Pseudohypoaldosteronism, type 1, autosomal dominant; OMIM 177735). Тип наследования-аутосомно-доминантный. Частота встречаемости этой мутации в российской популяции не установлена.

Обсуждение клинического случая

Представленный нами клинический случай демонстрирует трудности диагностики синдрома гиперкалиемии у новорожденного ребенка. Причинами гиперкалиемии в неонатальном периоде является острая почечная недостаточность, незрелость канальцев, острая надпочечниковая недостаточность (адреногенитальный синдром, кровоизлияния в надпочечники, первичный или транзиторный неонатальный гипоальдостеронизм), массивная потеря внутриклеточного калия (тяжелый ацидоз, поздняя перевязка пуповины, ДВС-синдром, внутрисосудистый гемолиз, в частности, при серповидно-клеточной анемии), избыточное введение калия (ятрогенные осложнения), постановка субглеальных шунтов [1]. Клиническая картина, особенности течения

заболевания, результаты дополнительных методов обследования исключали вышеописанную патологию. При обследовании уровня гормонов было выявлено десятикратное увеличение уровня альдестерона, однако артериальной гипертензии, как основного клинического признака гиперальдостеронизма, у новорожденного не отмечалось, тем не менее, исключались причины гиперальдестеронизма, среди которых выделяют альдостеронпродуцирующую аденому надпочечника, одностороннюю или двустороннюю надпочечниковую гиперплазию [5]. Таким образом, пришли к мнению о нечувствительности почечных канальцевых рецеторов к альдестерону, следовательно, к имеющейся у пациента патологии – псевдогипипоальдестеронизму 1 типа.

Согласно клиническим рекомендациям, при ПГА 1 типа проводят симптоматическое лечение – коррекцию электролитных нарушений путем введения раствора хлорида натрия до 1,5 г/кг/сут (до 50 ммоль/кг/сут) [2]. Доза подбирается индивидуально, исходя из суточных потерь натрия с мочой, уровней натрия, калия в крови, показателей альдостерона и активности ренина в плазме, также проводится коррекция метаболического ацидоза, путем введения 4% раствора бикарбоната натрия в дозе 1-4 ммоль/кг/сут [2]. В нашем клиническом случае на фоне сначала парентерального, а затем энтерального введения хлорида натрия состояние пациента значительно улучшилось, ребенок стал набирать вес. Целесообразность назначения индометацина, рекомендованного РДКБ, дискутабельна. Данное назначение, вероятно, обусловлено традиционным лечением некоторых тубулопатий нестероидными противовоспалительными препаратами [2].

В литературе описаны редкие случаи наблюдения новорожденных с псевдогиальдестеронизмом 1 типа [3, 4, 8]. В первом случае мать новорожденного предъявляла жалобы на повышение температуры тела и появление гнойных выделений из наружного слухового прохода, отказ от еды, периодические срыгивания [3]. В биохимическом анализе крови выявлены гиперкалиемия, гипонатриемия и гипохлоремия, ребенку был установлен диагноз – адреногенитальный синдром, сольтеряющая форма. По результатам гормонального статуса было выявлено трехкратное увеличение уровня альдестерона, и на основании динамики клинико-лабораторных данных был поставлен диагноз: псевдогипоальдостеронизм 1 типа. Было назначено постоянное отпаивание соленой водой, и с улучшением клинического состояния ребенок был выписан [3]. Данный случай описан без результатов молекулярно-генетического обследования, но вполне справедливо предположить, что врачи поставили верный диагноз. Кроме того, течение заболевания и результаты обследования, положительный ответ на терапию солевыми растворами подтвердили предположения лечащих врачей.

Во втором клиническом случае диагноз «псевдогипоальдостеронизм 1 типа» изначально был выставлен под вопросом, а подтвержден постфактум (exitus letalis) [4]. Новорожденный в возрасте 7-ми суток поступил в реанимацию в крайне тяжелом состоянии с явлениями шока, лактатацидоза, с респираторными и гемодинамическими нарушениями, гипотрофией (дефицит массы тела – 17%) . Был выставлен предварительный диагноз: «Поздний неонатальный сепсис. Осложнение: септический шок». В биохимическом анализе крови, как и в нашем случае, наряду с другими изменениями значений биохимических показателей [4] отмечалась гиперкалиемия, гипонатриемия. В гормональном статусе – увеличение уровня альдостерона. Несмотря на проводимую терапию, ребенок умирает на 16-е сутки жизни. Посмертно получены результаты медико-генетической экспертизы, потверждающие диагноз псевдогипоальдостеронизм 1 типа (OMIM 264350), аутосомно-рецессивной формы [4]. Согласно данным литературы, аутосомно-рецессивная форма сопровождается тяжелой полиорганной недостаточностью [2, 6, 7], что объясняет, почему в данном клиническом случае, несмотря на адекватную терапию, случился летальный исход.

Заключение

Таким образом, у новорожденных детей при выявлении стойкой гиперкалиемии на фоне прогрессирующей гипотрофии следует исключать псевдогипоальдестеронизм. Представленный нами клинический случай демонстрирует трудности диагностики редкой генетической патологии, обширный и длительный диагностический поиск, проведенный перед постановкой точного диагноза. Данный клинический случай позволит клиницистам расширить взгляд на проблему гиперкалиемии, особенности клинических проявлений редких тубулопатий, что позволит вовремя диагностировать их и правильно выработать тактику наблюдения и лечения.

Литература (references)

1. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с заболеваниями надпочечников (проект). 2016 г. [Klinicheskie rekomendacii po vedeniju i terapii novorozhdennyh s zabolevanijami nadpochechnikov (proekt). 2016. (in Russian)]
2. Клинические рекомендации. Тубулопатии у детей 2016 г. [Klinicheskie rekomendacii. Tubulopatii u detej 2016. (in Russian)]
3. Лазарева Н.Н., Жукова Е.С., Логинова А.А. и др. Случай псевдогипоальдостеронизма у новорожденного мальчика // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, №3. – С. 149-150. [Lazareva N.N., Zhukova E.S., Loginova A.A. i dr. – *Pediatriya*. Pediatrics. – 2011. – V.90, N3. – P. 149-150. (in Russian)]
4. Пискунова С.Г., Шаршов Ф.Г., Долотова Л.Ф. Псевдогипоальдестеронизм I типа у новорожденного ребенка. Был ли шанс выжить? // Главный врач юга России. – 2021. – Т.77, №2. – С. 31-38. [Piskunova S.G., Sharshov F.G., Dolotova L.F. *Glavnyj vrach juga Rossii*. Chief Physician of the South of Russia. – 2021. – V.77, N 2. – P. 31-38. (in Russian)]
5. Смирнов В. В., Бикбаева Л.И. Гиперальдостеронизм у детей и подростков // Лечащий врач. – №4. – 2019. [Smirnov V.V., Bikbaeva L.I. *Lechashhij vrach*. Attending physician. – N4. – 2019. (in Russian)]
6. Смирнов В.В., Сапарова А.Э. Синдром гипоальдостеронизма у детей и подростков // Лечащий врач. – №3. – 2020. [Smirnov V.V, Saparova A.Je. *Lechashhij vrach*. Attending physician.. – N3. – 2020. (in Russian)]
7. Amin N., Alvi N.S., Barth J.H. et al. Pseudohypoaldosteronism type 1: clinical features and management in infancy // Endocrinology, Diabetes Metabolism Case Reports. 12.11.21. URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24616761
8. Goda T., Komatsu H., Nozu K. et al. An infantile case of pseudohypoaldosteronism type 1 (PHA1) caused by a novel mutation of NR3C2 // Clinical Pediatric Endocrinology. – 2020. – V.29, N3. – P. 127-130.
9. Gopal-Kothandapani J.S., Doshi A.B., Smith K. et al. Phenotypic diversity and correlation with the genotypes of pseudohypoaldosteronism type 1 // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2019. – V.32, N9. – P. 959-967.
10. Lewis T., Roberts G., Zouwail S. A rare case of persistent hyperkalaemi // Annals of Clinical Biochemistry. 12.11.21. URL: https: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34159796
11. McVadon D.H, Costello J.M., Twombley K.E. et al. A late diagnosis of Pseudohypoaldosteronism type I in an infant with hypoplastic left heart syndrome presenting with failure to thrive // Cardiology in the Young. 12.11.21. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34382535

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

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

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

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

Бельдин Никита Вадимович – студент педиатрического факультета 605 группы ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nikitab67@icloud.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.5-003.217 3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.13

ПНЕВМОМЕДИАСТИНУМ И ПОДКОЖНАЯ ЭМФИЗЕМА У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19): РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ВЕРОЯТНЫЕ ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА И ТАКТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ

© Мяконький Р.В.[1], Каплунов К.О.[2], Краюшкин С.И.[2], Рындина Ю.А.[1,2]

[1]*Волгоградская областная клиническая больница №3. Россия, 400001, Волгоград, ул. Циолковского, 1*

[2]*Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1*

Резюме

Цель. Проанализировать частоту и причины возникновения пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы как осложнения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), рассмотреть методические подходы к их диагностике и лечебной тактике.

Методика. Комплексное изучение литературных данных и анализ серии собственных наблюдений, полученной на базе ГБУЗ Волгоградская областная клиническая больница №3, осуществляющей свою деятельность с марта 2020 г. в качестве инфекционного (ковидного) госпиталя.

Результаты. Проведенное исследование позволило оценить частоту встречаемости и причины возникновения пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы, в сочетании с пневмотораксом или же без такового, у больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Авторами предложен методически верный термин альвеолярно-перфузионный интерстициальный пневмомедиастинум, позволяющий вынести рассматриваемые осложнения в самостоятельный вид осложнений тяжелого течения COVID-19 с легочными проявлениями. Изучение литературных данных и серии собственных наблюдений не позволили выявить четкой взаимосвязи между появлением пневмомедиастинума и изменениями лабораторных показателей крови, также не установлено достоверных взаимосвязей между проводимой медикаментозной терапией и частотой возникновения данного осложнения. Кроме того, авторами предложена дополненная классификация пневмомедиастинума и тактические решения при подкожной эмфиземе шеи, пневмомедиастинуме и (или) пневмотораксе в зависимости от объема воздуха.

Заключение. Развитие пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы должно рассматриваться как специфическое осложнение пневмонии, ассоциированной с COVID-19. В настоящее время тактические подходы по лечению пневмомедиастинума у пациентов с COVID-19 не являются однозначными и окончательно не определены, что требует активизации научного поиска и наращивания статистической мощности в указанном направлении.

Ключевые слова: осложнения новой коронавирусной инфекции COVID-19, подкожная эмфизема, альвеолярно-перфузионный интерстициальный пневмомедиастинум, синдром утечки воздуха

PNEUMOMEDIASTINUM AND SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19): PREVALENCE, PROBABLE CAUSES, DIAGNOSIS AND TACTICAL SOLUTIONS

Myakonky R.V.[1], Kaplunov K.O.[2], Krayushkin S.I.[2], Ryndina Yu.A.[1,2]

[1]*Volgograd Regional Clinical Hospital No. 3, 1, Tsiolkovsky St., 400001, Volgograd, Russia*

[2]*Volgograd State Medical University, 1, Pavshih Borcov Sq., 400131, Volgograd, Russia*

Abstract

Objective. To analyze the frequency and causes of pneumomediastinum and subcutaneous emphysema as complications of new coronavirus infection (COVID-19), to consider methodological approaches to their diagnosis and treatment tactics.

Methods. Comprehensive study of literature data and analysis of a series of own observations obtained on the basis of the Volgograd Regional Clinical Hospital No. 3, which has been operating since March 2020 as an infectious (COVID) hospital.

Results. The study made it possible to assess the incidence and causes of pneumomediastinum and subcutaneous emphysema, in combination with or without pneumothorax, in patients with COVID-19-associated pneumonia. The authors propose a methodically correct and statistically accounting term alveolar-perfusion interstitial pneumomediastinum, which makes it possible to make the considered complications into an independent type of complications of severe COVID-19 with pulmonary manifestations. A study of the literature data and a series of own observations did not reveal a clear relationship between the appearance of pneumomediastinum and changes in laboratory blood parameters, nor reliable relationships between ongoing drug therapy and the frequency of occurrence of this complication have been established. In addition, the authors proposed an expanded classification of pneumomediastinum and tactical solutions for subcutaneous emphysema of the neck, pneumomediastinum and (or) pneumothorax, depending on the volume of air.

Conclusion. The development of pneumomediastinum and subcutaneous emphysema should be considered as a specific complication of pneumonia associated with COVID-19. Currently, tactical approaches to the treatment of pneumomediastinum in patients with COVID-19 are not unambiguous and have not been definitively determined, which requires the activation of scientific research and the increase of statistical power in this direction.

Keywords: complications of the new coronavirus infection COVID-19, subcutaneous emphysema, alveolar-perfusion interstitial pneumomediastinum

Введение

На момент написания настоящей статьи по данным сайта стопкоронавирус.рф в Волгоградской области с начала пандемии зафиксировано более 110 тыс. случаев заболевания COVID-19, при этом более 4 тыс. умерли (3,6%).

COVID-19 – потенциально тяжелое острое инфекционное заболевание с преимущественно аэрогенным механизмом передачи, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, имеющее инкубационный период от 2 до 14 суток, в среднем составляющий от 5 до 7 суток [3]. Пандемия COVID-19 заставила врачей многих специальностей столкнуться с рядом состояний и их осложнений, которые редко попадали в поле зрения их ежедневной профессиональной деятельности в доковидный период. Обстоятельства и условия лечебной деятельности, возникшие с распространением COVID-19, в частности на территории Российской Федерации, диктуют необходимость динамического анализа появляющихся литературных данных и критического осмысления результатов собственных наблюдений клиник, занятых оказанием медицинской помощи подобным пациентам. Действуя таким образом возможно получить понимание и попытаться выработать методически выверенные и эффективные подходы к коррекции осложнений, развивающихся при лечении рассматриваемой группы пациентов.

Интерстициальная эмфизема средостения (МКБ-10: J98.2) – инфильтрация воздухом клетчатки средостения, также описываемая, как спонтанный пневмомедиастинум (греч. pneuma – воздух + лат. mediastinum – средостение), эмфизема медиастинальная, эмфизема средостения (синдром Хаммена) – аккумуляция воздуха в клетчатке вокруг средостенных структур.

Клиника пневмомедиастинума впервые была описана в 1617 г., но только в 1944 г. M.Macklin и C.Macklin дали объяснение его основного патофизиологического механизма (названного эффектом Macklin), а в 1939 г. L.Hamman впервые описал подкожную эмфизему как проявление пневмомедиастинума, которая более чем в 95% случаев является его характерным симптомом [7-9].

Пневмомедиастинум часто описываемый в литературе как спонтанный, достаточно редко сопровождает пневмонии, однако, поражение легочной ткани при COVID-19 не является пневмонией в классическом понимании. При этом заболевании в легочной ткани развивается интерстициальное поражение (пневмонит), субстратом которого является диффузное альвеолярное повреждение, что становится предпосылкой для более частого развития пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы грудной стенки с переходом на шею. Статистические данные распространенности указанного осложнения среди пациентов с COVID-19 в настоящее время отсутствуют, что диктует необходимость сбора мультицентровых данных и создание соответствующего федерального реестра.

Доступные литературные данные имеющихся немногочисленных исследований не указывают на какую-либо взаимосвязь между появлением пневмомедиастинума и изменениями лабораторных

показателей, а также с особенностями медикаментозной терапии, что в свою очередь, не дает возможности выделить предикторы развития рассматриваемых осложнений.

Методика

Комплексное изучение литературных данных и анализ серии собственных наблюдений, полученной на базе ГБУЗ Волгоградская областная клиническая больница №3 (ВОКБ №3), осуществляющей свою деятельность с марта 2020 г. в качестве инфекционного (ковидного) госпиталя, имеющего два стационара, по оснащенности и в соответствии с территориальной маршрутизацией относящихся к медицинским организациям (МО) для лечения COVID-19 I (стационар №2) и II типа (стационар №1) [3]. Подбор пациентов из серии собственных наблюдений, включенных в исследования, составивших когорту изучения, подбирался из числа больных, проходивших лечение в стационаре №1 ВОКБ №3 (МО II типа) в два этапа: 1 этап – работа стационара с 25.03.2020 г. по 31.12.2020 г. и 2 этап – с 01.01.2021 г. по 31.10.2021 г.

Статистическая обработка данных не производилась, в работе представлены абсолютные и относительные (вычислялись посредством простой пропорции) величины.

Результаты исследования

В доковидной клинической практике эмфизема средостения рассматривалась как достаточно редко возникающее осложнение с доброкачественным течением, как состояние, не имеющее четкого этиологического фактора. Отдельные авторы указывают на более частую встречаемость спонтанного пневмомедиастинума у взрослых, чем у детей, при этом преимущественно страдают молодые лица в возрасте до 30 лет. Гендерное распределение заболеваемости отмечено как 1:3, где среди заболевших 75% составляют мужчины, 25% – женщины. К тому же, малый пневмомедиастинум без развития подкожной эмфиземы в большинстве случаев остается нераспознанным из-за слабо выраженных клинических проявлений [2, 4].

По сводным данным разных авторов частота пневмомедиастинума у ковидных больных встречается около 2% [5]. Отдельные авторы обратили внимание на тот факт, что с момента начала распространения в России COVID-19, число пациентов с пневмомедиастинумом выросло до 2,4% от общего числа больных торакальных отделений [6]. Также подчеркивается и то обстоятельство, что указанное осложнение может иметь место при любых вариантах течения COVID-19, а сроки его возникновения составляют от 2 до 18 суток с медианой 14 суток с момента появления первых симптомов коронавирусной инфекции [1, 10-15].

В период с марта 2020 г. по октябрь 2021 г. в инфекционном (ковидном) госпитале стационара №1 на базе ВОКБ №3 прошло лечение 5233 пациента с положительным ПЦР тестом на COVID-19 и (или) имевших признаки пневмонии, визуализированной посредством лучевой диагностики: рентгенографии (РГ) и (или) компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.

Формирование общей выборки пациентов на протяжении отчетного периода включало два этапа: на первом этапе (25.03.2020 г.-31.12.2020 г.) было пролечено 2020 пациентов, на втором этапе (01.01.2021 г.-31.10.2021 г.) 3213 больных. Из общего числа больных, находившихся на лечении за весь период наблюдения, в числе погибших, летальность у пациентов, находившихся на ИВЛ составила более 90%. Согласно общепринятой «эмпирической» визуальной шкале (табл. 1), определяющей примерный объем уплотненной легочной ткани в обоих легких, пациенты, включенные в выборку, имели объем поражения от РГ/КТ-2 до РГ/КТ-4.

Таблица 1. «Эмпирическая» визуальная шкала примерного объема уплотненной легочной ткани в обоих легких

Объем поражения				
РГ/КТ-0	РГ/КТ-1	РГ/КТ-2	РГ/КТ-3	РГ/КТ-4
Изменения отсутствуют	< 25%	26-50%	51-75%	>75%

За отчетный период пневмомедиастинум и (или) пневмоторакс выявлены у 87 (1,6%) больных в возрасте от 52 до 93 лет, из них мужчин 29,9%, женщин – 70,1%. При этом пневмомедиастинум фиксировался у 43 больных (49,4%), сочетание пневмомедастинума и пневмоторакса – у 44

(50,6%). Неблагоприятный исход заболевания отмечен у 78 больных (89,7%), в структуре общей летальности данная группа пациентов составила 22%.

Обсуждение результатов исследования

Полученные данные соотносятся с данными доступной литературы в части встречаемости пневомомедиастинума как осложнения тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19. Существенных гендерных отличий в частоте развития рассматриваемого осложнения выявлено не было.

В связи с тем, что в развитии пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы у пациентов с критическим (субтотальным и тотальным) объемом поражения легочной ткани имеется вероятный этиологический фактор – диффузное альвеолярное повреждение (пневмонит), а также необходимость проведения высокопоточной кислородной поддержки, говорить о спонтанном развитии рассматриваемого осложнения является некорректным. Методически более верно говорить о специфическом осложнении респираторной поддержки при тяжелом течении COVID-19. Учитывая то обстоятельство, что практически каждый пятый погибший больной имел пневмомедиастинум, подкожную эмфизему и (или) пневмоторакс, не лишено смысла введение соответствующего термина или определения, например, альвеолярно-перфузионный интерстициальный пневмомедиастинум (АПИП), который, на наш взгляд, целесообразно отразить в посмертном диагнозе, наравне с острым респираторным дистресс-синдромом, как специфическое осложнение COVID-19.

В качестве основных причин АПИП следует рассматривать разрыв терминальных альвеол на фоне средне- и высокопоточной респираторной поддержки, а также повреждение легочной паренхимы вследствие баротравмы при проведении неинвазивной (НИВЛ) и инвазивной вентиляции легких (ИВЛ), порой требующих высоких показателей положительного давления конца выдоха и давления плато, что препятствует уменьшению градиента давления между альвеолами и интерстициальной тканью легких.

Стоит также сказать несколько слов о гимнастике Стрельниковой, которую могут рекомендовать пациентам с COVID-19 при состоянии, позволяющим ее выполнять. Некоторые врачи рекомендуют надувать шарики, что, по нашему мнению, недопустимо, поскольку может провоцировать развитие синдрома утечки воздуха у больных с легочными осложнениями COVID-19. Вместо шарика лучше использовать медленное выдыхание через тонкую коктейльную трубочку, конец которой опущен в емкость с водой.

Используя общепринятые подходы к классифицированию пневмомедиастинума, мы предлагаем следующий вариант классификации (табл. 2). Таким образом, АПИП при COVID-19 будет характеризоваться как вторичный пневмомедиастинум нетравматической этиологии.

Физикальная диагностика предполагает выявление жалоб на боль в груди, с иррадиацией в надплечье и (или) спину, дискомфорт в области шеи. При осмотре обращают внимание на цианоз верхней половины тела, подкожную эмфизему, дисфагию. Наличие диспноэ и тахикардии у ковидных больных диагностической ценности не имеют. Появление подкожной эмфиземы в области шеи предполагает наличие пневмомедиастинума.

Попытка анализа мирового опыта и данных отечественной литературы на сегодняшний день не позволяют выделить достоверных лабораторных маркеров или иные предикторы риска развития пневмомедиастинума у ковидных больных.

Механизм развития пневмомедиастинума при COVID-19 не отличается от механизма, описанного Macklin. Воспроизводящим фактором, может рассматриваться эпизодический или приступообразный кашель, приводящий к повышению давления в дыхательных путях, при этом основную роль следует отвести именно респираторной поддержке.

Наиболее вероятный путь распространения воздуха из дыхательных путей в клетчатку средостения и шеи представляется следующим: разрыв терминальных альвеол, находящихся в корне сегмента легкого, что дает возможность инсуффляции воздушной газовой смеси через рыхлую клетчатку сегментарных сосудов и бронхов попадать в клетчатку средостения – развитие пневмомедиастинума. При этом воздух, поступающий из поврежденных терминальных альвеол по градиенту давления, перемещается вдоль сосудов и бронхов в сторону ворот легких, а затем на клетчатку грудной стенки и шеи – подкожная эмфизема. Стоит подчеркнуть, что воздух способен

проникать в полость перикарда, а при значительном количестве и искусственно создаваемом давлении (НИВЛ, ИВЛ) и в забрюшинное пространство.

Таблица 2. Классификация пневмомедиастинума

<table>
<tr><td colspan="3">По причине возникновения</td></tr>
<tr><td colspan="3">Спонтанный – возникает внезапно без видимых причин, например, при натуживании (во время акта дефекации, в родах), кашле, игре на духовых инструментах</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Вторичный – имеющий первопричину, как осложнение травм и ряда заболеваний</td><td colspan="2">Травматический – развивается при травмах органов грудной клетки, перфорации стенок дыхательных путей или пищевода инородным телом, встречается при ранениях головы, шеи, разрывах полых органов брюшной полости и забрюшинного пространства</td></tr>
<tr><td colspan="2">Нетравматический – провоцируется некоторыми состояниями, например, астматический статус, обострение хронической обструктивной болезни легких, интерстициальные болезни легких (в том числе АПИП), может появляться при прободении язвы или раковой опухоли желудочно-кишечного тракта</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ятрогенный – результат медицинских диагностических и (или) лечебных вмешательств (трахеостомия, ИВЛ, биопсия легкого, бужирование пищевода и т.п.), возникает при травмировании грудной стенки, респираторного тракта, пищевода, при стоматологические манипуляции на нижней челюсти.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Искусственный – вариант медицинского диагностического вмешательства, когда для контрастирования органов средостения в медиастинальную клетчатку дозировано нагнетается газ (кислород, углекислый газ, закись азота) или атмосферный воздух. Используется для диагностики первичных и метастатических опухолей внутригрудных лимфоузлов, пищевода</td></tr>
<tr><td colspan="3">По объему</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Малый – до 2000-2500 мл (подкожная эмфизема не распространяется выше нижней трети шеи, а расстояние между кожей и мышцами шеи при РГ/КТ не более 2 см)</td><td colspan="2">Большой – более 2500 мл</td></tr>
<tr><td>Напряженный – расстояние между кожей и мышцами шеи при РГ/КТ более 4 см</td><td>Ненапряженный</td></tr>
</table>

При достаточном количестве газа инсуффляция воздухом клетчаточных пространств шей может приводить к расслоению клетчатки заглоточного пространства и скопления воздуха в подслизистом слое задней стенки ротоглотки, что клинически сопровождается развитием гнусавости и затруднения глотания.

Прогрессирование накопления воздуха в клетчаточных пространствах способно привести к развитию напряженного (экстракардиальная тампонада) пневмомедиастинума и эмфиземы шеи, которые в свою очередь становятся жизнеугрожающими, в связи со сдавлением тонкостенных магистральных вен. Венозная компрессия вызывает угнетение сердечной деятельности из-за снижения венозного притока к сердцу, эмфизема шеи ведет к нарушению отток от головного мозга.

Ситуация значительно усугубляется при сочетании пневмомедиастинума и пневмоторакса. Развитие пневмоторакса предполагает два сценария. Наиболее частый (спонтанный), встречавшийся в доковидный период, развивался при нарушении целостности легкого с поступлением воздуха в плевральные полости с последующим формированием пневмомедиастинума (или без такового) и подкожной эмфиземы. И второй, наиболее характерный для больных с COVID-19-пневмонией, развивается при прогрессивном увеличении количества воздуха в средостении, происходит его прорыв и поступление в плевральную полость с формированием пневмоторакса, в некоторых случаях двустороннего.

Как напряженный пневмомедиастинум, так и пневмоторакс являются экстренной ситуацией, оказывающей крайне негативное влияние на жизненно важные функции организма, которая требует незамедлительного выполнения декомпрессивных вмешательств.

Зачастую, в ковидных госпиталях с целью декомпрессии клетчатки шеи и коррекции (снятия напряжения тканей) подкожной эмфиземы шеи используется мультилокальная пункция с использованием инъекционных игл относительно большого диаметра (18 G × 1½-1,2 × 40 мм), при

этом используется от 5 до 15 шт. таких игл, вводимых в область шеи и груди. Указанная манипуляция способна обеспечить некоторую эвакуацию воздуха при напряженной подкожной эмфиземе, в тоже время имеет место высокий риск травматического повреждения сосудистых и нервных структур, как при постановке игл, так и в последующем (при движениях пациента и т. п.).

При нарастающей и напряженной эмфиземе средостения показана интервенционная тактика, подразумевающая проведение экстренной медиастинотомии и дренирования переднего средостения, а при пневмотораксе – пункции и (или) дренирования плевральной полости вне зависимости от этиологии последнего (табл. 3).

Таблица 3. Интервенционные тактическое решение при пневмотораксе у пациентов с COVID-19

Пневмоторакс в зависимости от степени коллабирования легкого	Объем по данным рентгенографии	Тактика
Верхушечный	До ⅙ объема – полоска воздуха, располагающаяся в куполе плевральной полости выше ключицы	Консервативное лечение
Малый	До ⅓ объема – полоска воздуха не более 2 см паракостально	Консервативное лечение или плевральная пункция
Средний	До ½ объема – полоска воздуха 2-4 см паракостально	Плевральная пункция и/или дренирование плевральной полости
Большой	Свыше ½ объема – полоска воздуха более 4 см паракостально	Дренирование плевральной полости
Тотальный	Легкое полностью коллабировано	Дренирование плевральной полости
Отграниченный	При спаечном процессе в плевральной полости	Консервативное лечение или плевральная пункция

Лечение пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, осложнившейся пневмомедиастинумом, должно быть преимущественно консервативным, включать ограничение физической активности (постельный режим), обезболивание и оксигенотерапию, что обусловлено тяжестью их состояния, относительно благоприятным течением ненапряженной медиастинальной и шейной подкожной эмфиземы (при возможности отлучения пациента от высокопоточной респираторной поддержки, воздух в клетчатке самостоятельно рассасывается в течение 2-10 суток, при этом низкопоточная оксигенотерапия способствует ускорению рассасывания воздуха в клетчатке примерно в 3-4 раза). Тактическая логистика для принятия решения в пользу оперативного лечения требует учета объема скопившегося воздуха в средостении, плевральной полости, подкожной клетчатке, прогрессирования дыхательной недостаточности, а также инфицирования мягких тканей средостения с развитием медиастинита.

Основным инструментальным методом фиксации синдрома утечки воздуха является лучевая диагностика (КТ, РГ), позволяющая визуализировать топическое расположение воздуха, органов средостения и легких. Причем для максимальной информативности рентгенография должна всегда выполняться в двух проекциях – прямой и боковой (рис. 1).

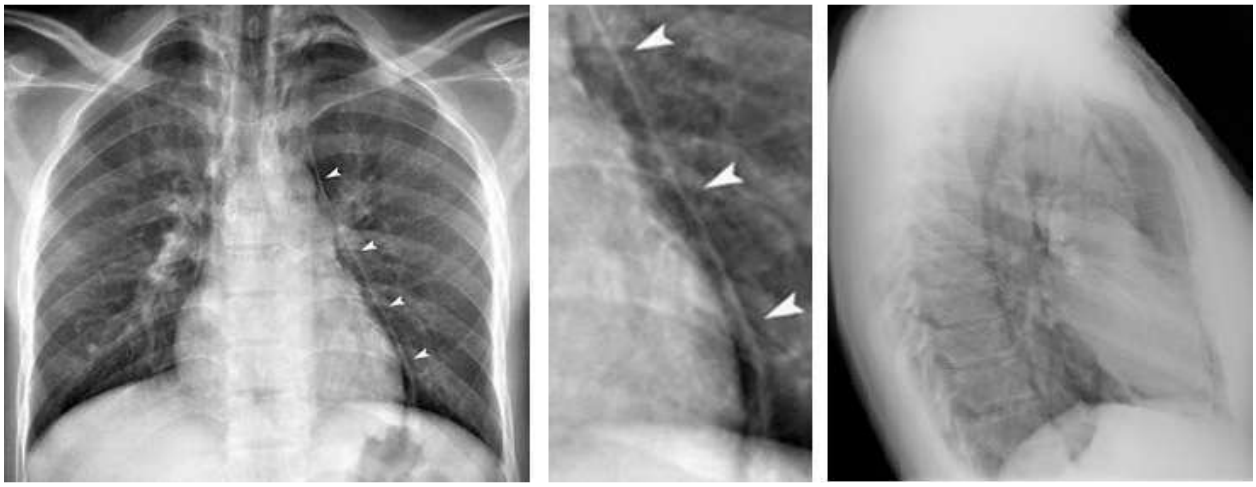

Рис. 1. Рентгенограмма – пневмомедиастинум

Зачастую в клинической практике пытаются обходиться лишь прямой проекцией, к сожалению, и наша клиника не является в этом плане исключением. Стоит отметить, что в большинстве случаев тяжесть состояния пациентов диктует необходимость выполнения РГ в условиях вынужденной укладки (лежа на спине) в условиях реанимационного отделения или палаты интенсивной терапии, что влияет на информативность снимков, в частности, с этим обстоятельством связано выполнение РГ в одной (прямой) проекции.

Ниже представлена серия рентгенограмм собственных наблюдений с вариантами синдрома утечки воздуха: пневмомедиастинум без подкожной эмфиземы и пневмоторакса (рис. 2), пневмомедиастинум с выраженной подкожной эмфиземой без пневмоторакса (рис. 3), пневмомедиастинум в сочетании с малым пневмотораксом справа без подкожной эмфиземы (рис. 4), пневмомедиастинум в сочетании с малым пневмотораксом справа с выраженной подкожной эмфиземой (рис. 5), пневмомедиастинум в сочетании с двусторонним малым пневмотораксом с невыраженной подкожной эмфиземой (рис. 6).

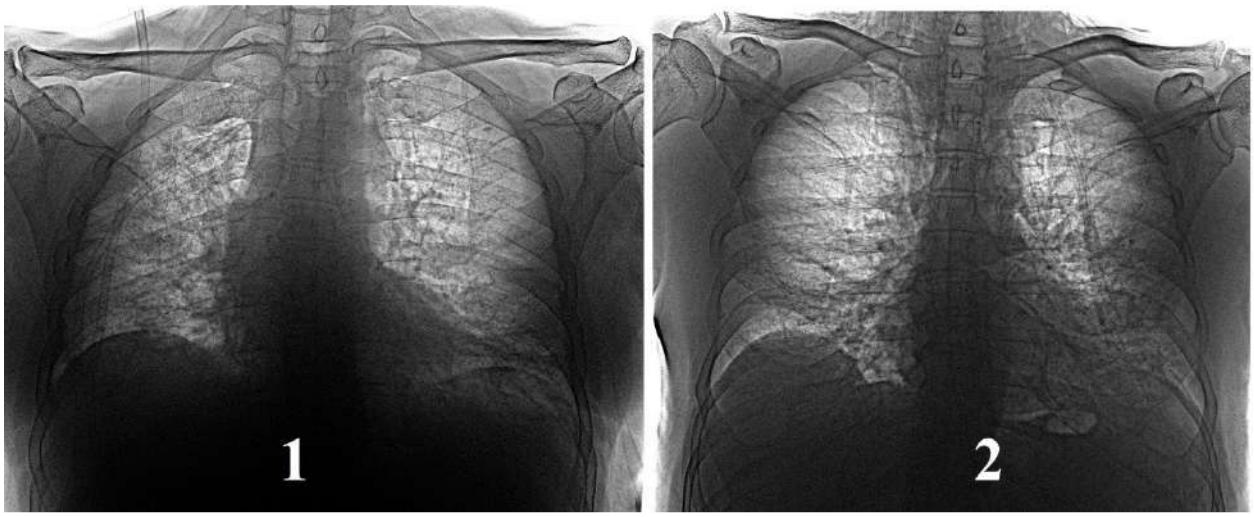

Рис. 2. Рентгенограммы (пациенты Ф. (1) и Н. (2)) – пневмомедиастинум без подкожной эмфиземы и пневмоторакса (собственное наблюдение)

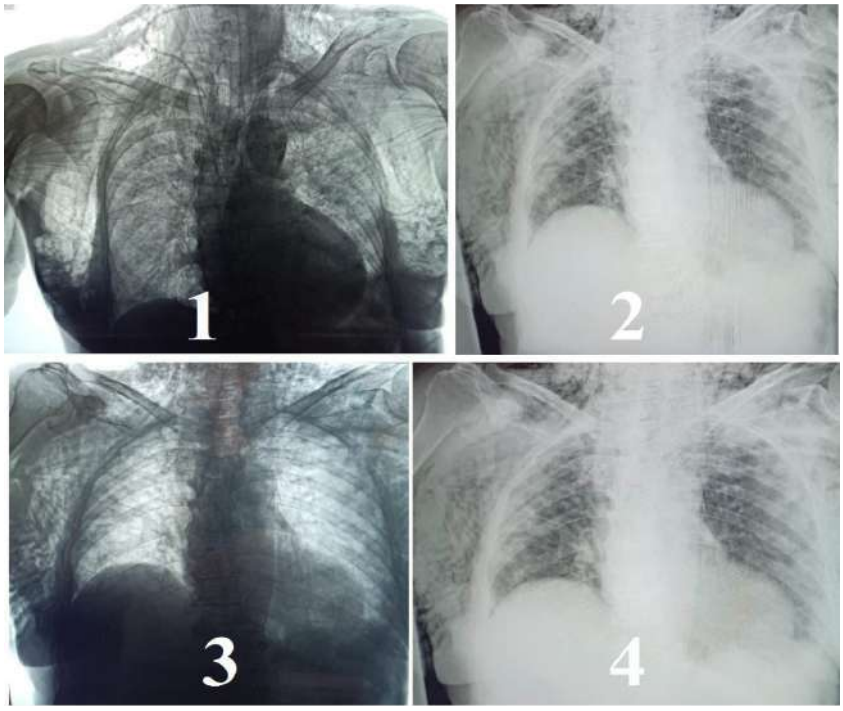

Рис. 3. Рентгенограммы (пациенты П. (1), Л. (2), В. (3), К.(4)) – выраженная подкожная эмфизема при пневмомедиастинуме с отсутствием пневмоторакса (собственное наблюдение)

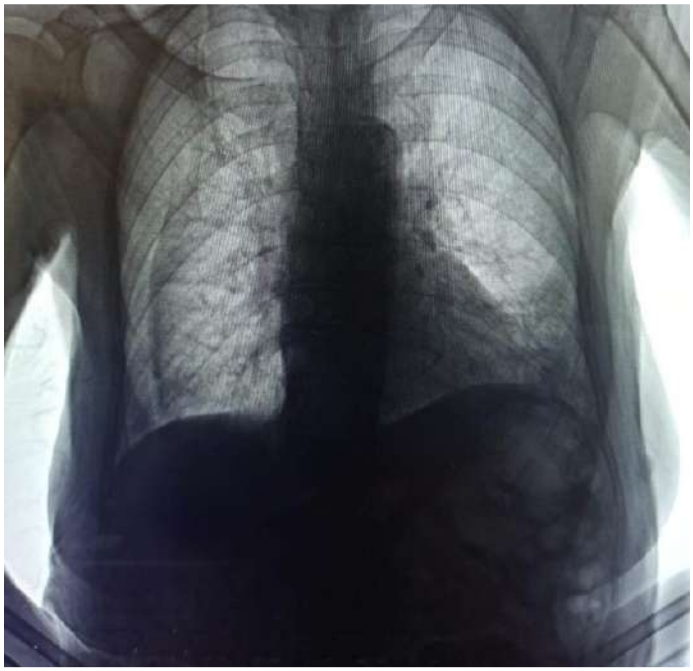

Рис. 4. Рентгенограмма (пациент Р.) – пневмомедиастинум в сочетании с малым пневмотораксом справа без подкожной эмфиземы (собственное наблюдение)

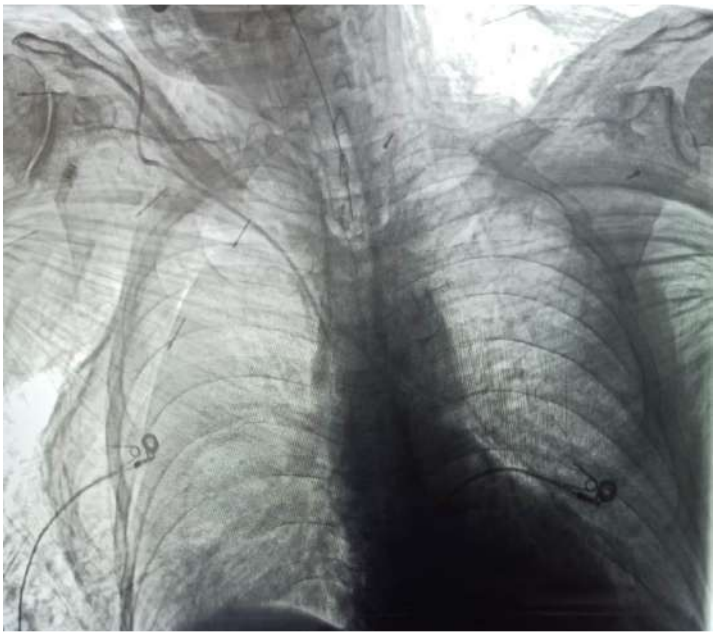

Рис. 5. Рентгенограмма (пациент В.) – пневмомедиастинум в сочетании с малым пневмотораксом справа с выраженной подкожной эмфиземой с тенями от металлических инъекционных декомпрессионных игл (собственное наблюдение)

Если позволяет состояние пациента, безусловно, диагностическое предпочтение нужно отдавать КТ. Ниже представлены примеры томограмм из серии собственных наблюдений, демонстрирующие варианты синдрома утечки воздуха: пневмомедиастинум (рис. 7), пневмомедиастинум с подкожной эмфиземой в проекции грудной стенки и шеи (рис. 8), пневмомедиастинум с подкожной эмфиземой без пневмоторакса (рис. 9), пневмомедиастинум с двусторонним пневмотораксом без подкожной эмфиземы (рис. 10).

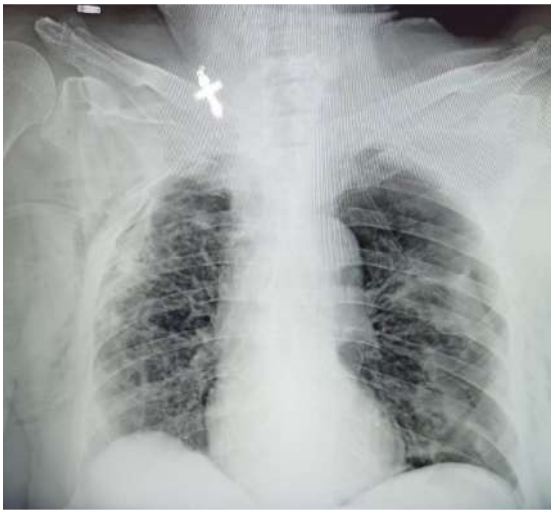

Рис. 6. Рентгенограмма (пациент С.) – пневмомедиастинум в сочетании с двусторонним малым пневмотораксом с невыраженной подкожной эмфиземой (собственное наблюдение)

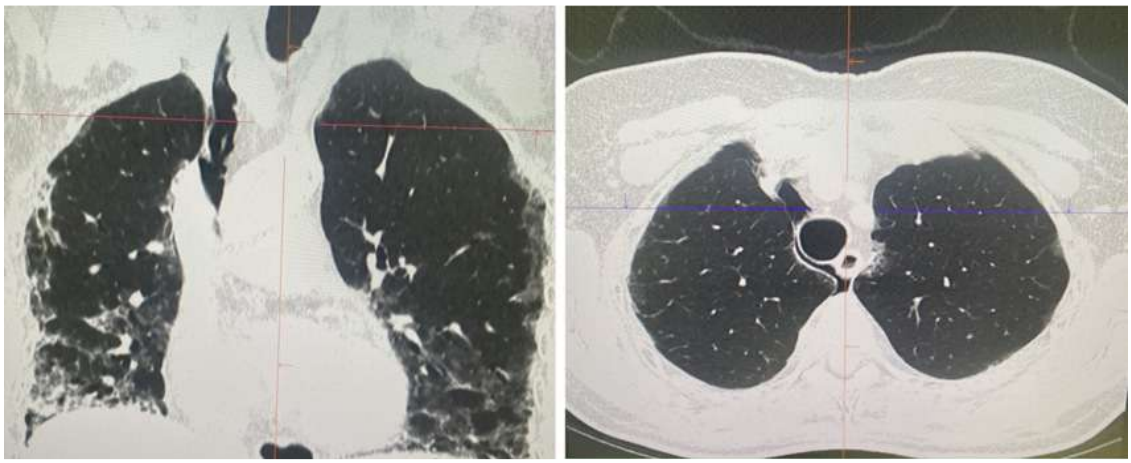

Рис. 7. Томограмма (пациент Ф.) – пневмомедиастинум (собственное наблюдение)

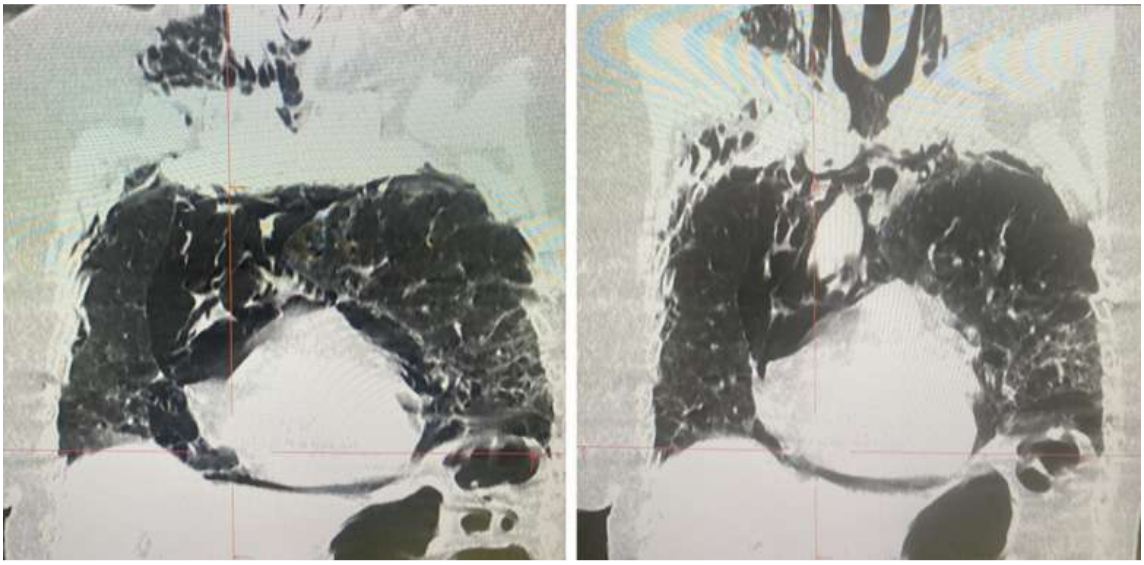

Рис. 8. Томограмма (пациент К.) – пневмомедиастинум с подкожной эмфиземой в проекции грудной стенки и шеи (собственное наблюдение)

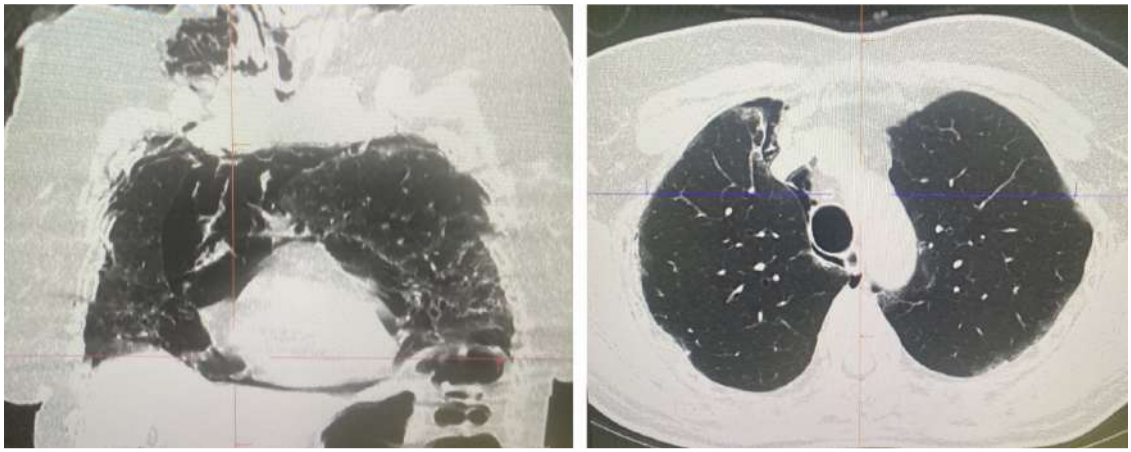

Рис. 9. Томограмма (пациент Ц.) – пневмомедиастинум с подкожной эмфиземой без пневмоторакса (собственное наблюдение)

Рис. 10. Томограмма (пациент Х.) – пневмомедиастинум с двусторонним пневмотораксом без подкожной эмфиземы (собственное наблюдение)

В качестве хирургического пособия предпочтение отдается супраюгулярной медиастинотомии с туннелизацией претрахеальной клетчатки до уровня бифуркации трахеи и активным дренированием средостения. Отечественные хирурги отдают предпочтение методу, предложенному в 1889 г. В.И. Разумовским [6]. Для этого над яремной вырезкой грудины делают поперечный разрез длиной 3-5 см, проникают указательным или средним пальцем позади рукоятки грудины в пропитанную воздухом клетчатку средостения и вводят в нее толстый дренаж с множественными боковыми отверстиями. Дренаж соединяют с системой постоянной аспирации (рис. 11).

Развитие пневмомедиастинума и (или) пневмоторакса являются предиктором неблагоприятного прогноза при тяжелом течении COVID-19. Весомых средств медикаментозной профилактики их развития в настоящее время не существует, в качестве реальных мер специалисты указывает следование принципам безопасной ИВЛ при COVID-19, то есть использование безопасных объемных (4-8 мл/кг) показателей и давления плато менее 30 см. вод.ст. В качестве факторов риска развития рассматриваемых осложнений следует отметить непротективные параметры НИВЛ с дыхательным объемом более 400 см. вод. ст. и частотой дыхания более 20 в минуту. НИВЛ в непротективных режимах должна проводиться до 1 суток, а общая длительность НИВЛ до 3 суток. Неоправданно затянутый период НИВЛ и ИВЛ потенциально опасны.

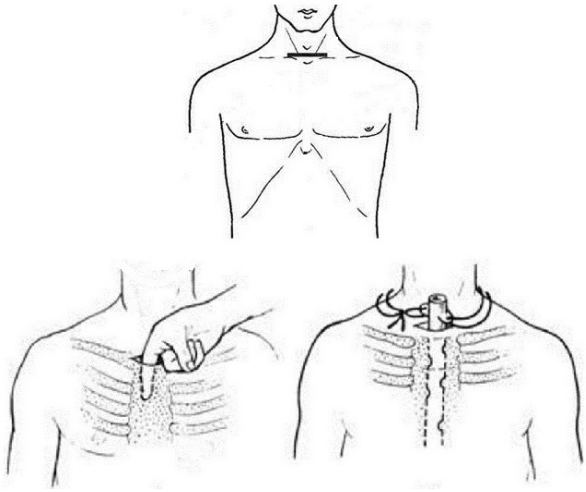

Рис. 11. Схема супраюгулярной медиастинотомии по В.И. Разумовскому

Заключение

Таким образом, развитие пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы должно рассматриваться как специфическое осложнение пневмонии, вызванной COVID-19. Поскольку данное состояние имеет достаточно характерные этиопатогенетические факторы, при постановке диагноза рационально не использовать формулировку «спонтанный» (преследуя, главным образом, цель акцентировать внимание на отсутствие ятрогении), применяя более подходящую: альвеолярно-перфузионный интерстициальный пневмомедиастинум. Рассматриваемое осложнение характерно для пациентов с критическим объемом поражения легочной ткани, требующим респираторной поддержки с высоким потоком донации увлажненного кислорода, что при развитии пневмомедиастинума и (или) пневмоторакса становится предиктором неблагоприятного исхода заболевания. Появление пневмоторакс и пневмомедиастинума следует однозначно рассматривать как отрицательную динамику (прогрессирование) легочных проявлений COVID-19.

Лечение медиастинальной эмфиземы является преимущественно консервативным, показаниями к хирургическому лечению могут стать развитие напряженного пневмомедиастинума и манифестация медиастинита, а также наличие клинически значимого сопутствующего пневмоторакса вне зависимости от этиологии последнего.

В настоящее время тактические подходы по лечению пневмомедиастинума у пациентов с COVID-19 не являются однозначными и окончательно не определены, что требует активизации научного поиска и наращивания статистической мощности в указанном направлении.

Литература (references)

1. Абакумов М.М., Шамба Х.Л., Даниелян Ш.Н. Спонтанная эмфизема средостения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – №2. – С. 47-50. [Abakumov M.M., Shamba H.L., Danieljan Sh.N. Spontannaja jemfizema sredostenija // Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. Pirogov Russian Journal of Surgery. – 2010. – №2. – P. 47-50. (in Russian)]
2. Военнов О.В., Загреков В.И., Бояринов Г.А. и др. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы) // Медицинский альманах. – 2020. – №3 (64). – С. 15-26. [Voennov O.V., Zagrekov V.I., Bojarinov G.A. i dr. Mehanizmy razvitija legochnogo povrezhdenija u pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej (obzor literatury) // Medicinskij al'manah. Medical almanac. – 2020. – V.3, N64. – P. 15-26. (in Russian)]
3. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021). Москва: 236 с. [Vremennye metodicheskie rekomendacii profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versija 13 (14.10.2021). Moskva: 236 p. (in Russian)]
4. Лестева Н.А., Адиева Е.В., Лесина С.С. и др. Пневмомедиастинум на фоне коронавирусной пневмонии. Клинические наблюдения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – №3 (18). – С. 23-29.

DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-23-29. [Lesteva N.A., Adieva E.V., Lesina S.S. i dr. Pnevmomediastinum na fone koronavirusnoj pnevmonii. Klinicheskie nabljudenija // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. Messenger of anesthesiology and resuscitation. – 2021. – V.3, N18. – P. 23-29. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-23-29. (in Russian)]

5. Павликова Е.П., Агапов М.А., Малахов П.С. и др. Эмфизема средостения – специфическое осложнение COVID-19 (клиническое наблюдение) // Общая реаниматология. – 2021. – №17(2). – С. 4-15. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-4-15. [Pavlikova E.P., Agapov M.A., Malahov P.S. i dr. Jemfizema sredostenija – specificheskoe oslozhnenie COVID-19 (klinicheskoe nabljudenie) // Obshhaja reanimatologija. General Reanimatology. – 2021. – №17(2). – P. 4-15. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-4-15. (in Russian)]
6. Полянцев А.А., Панин С.И., Котрунов В.В. Пневмомедиастинум у больных с коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №5. – С. 20-24. DOI 10.17116/hirurgia202105120 [Poljancev A.A., Panin S.I., Kotrunov V.V. Pnevmomediastinum u bol'nyh s koronavirusnoj infekciej (COVID-19) // Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. Pirogov Russian Journal of Surgery. – 2021. – №5. – P. 20-24. DOI 10.17116/hirurgia202105120. (in Russian)]
7. Clark N.M., Janz N.K., Becker M.H., et al: Impact of self-management education on the functional health status of older adults with heart disease // Gerontologist. – 1992. – N32. – P. 438-443
8. Kolani S., Nawfal H., Haloua M. et al. Spontaneous Pneumomediastinum Occurring in the SARS-COV-2 Infection // ID Cases. – 2020. – N21. – e00806. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00806
9. Macklin C.C. Transport of air along sheaths of pulmonic blood vessels from alveoli to mediastinum. Clinical implications // Archives of Internal Medicine. – 1939. – V.64, N5. – P. 913-926. DOI: 10.1001/archinte.1939.00190050019003
10. Pereira M.N., Blanco R., Areia V. Pneumomediastinum: an uncommon complication of COVID-19 pneumonia // Archivos de Bronconeumologia. – 2021. – N57. – P.68. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.08.010
11. Wagner EH, Austin BT, Davis C et al: Improving chronic illness care: Translating evidence into action // Health Affairs. – 2001. – N.20. – P. 64-78.
12. Wang J., Su X., Zhang T. et al. Spontaneous Pneumomediastinum: A Probable Unusual Complication of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia // Korean Journal of Radiology. – 2020. – V.21, N5. – P. 627-628.
13. Wang W., Gao R., Zheng Y. et al. COVID-19 with Spontaneous Pneumothorax, pneumomediastinum and Subcutaneous Emphysema // Journal of Travel Medicine. – 2020. – V.27, N5. – taaa062. DOI: 10.1093/jtm/taaa062
14. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – N8. – P. 475–81. DOI: 10.1016/ S2213-2600(20)30079-5
15. Zhou C., Gao C., Xie Y. et al. COVID-19 With Spontaneous Pneumomediastinum // The Lancet Infectious Diseases. – 2020. – V.20, N4. – P. 5-10.

Информация об авторах

Мяконький Роман Викторович – хирург приемного отделения инфекционного (ковидного) госпиталя на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3», врач высшей квалификационной категории. E-mail: mrv_komissar@mail.ru

Каплунов Кирилл Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, эксперт консультативной бригады по лечению COVID-19 комитета здравоохранения Волгоградской области, врач высшей квалификационной категории. E-mail: kkaplunovtmss@yandex.ru

Краюшкин Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой амбулаторной и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач высшей квалификационной категории. E-mail: 89275285050@mail.ru

Рындина Юлия Андреевна – заведующий 6 инфекционным отделением инфекционного (ковидного) госпиталя на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3», аспирант кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач второй квалификационной категории. E-mail: Rindina91@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.346.2-002.1-053.2-053-055 3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.14

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ ПОЛА, ВОЗРАСТА И СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ

© Шестакова В.Н., Богормистрова В.А., Свобода П.Н., Удовенко А.А. Тарасов А.А., Лабузов Д.С, Сосин Д.В.

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

Резюме

Цель. Изучение частоты формирования различных форм острого аппендицита у детей с учетом половой принадлежности ребенка, его возрастных особенностей и состояния здоровья для тактического подхода по сохранению и укреплению здоровья.

Методика. Сбор материала проводился путём выкопировки первичной информации из истории развития ребенка (ф. 112/у), медицинской школьной карты (ф. 026/у), истории больного. Клиническая оценка состояния здоровья осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в НИИ гигиены детей и подростков. Распределение детей по группам здоровья осуществлялось согласно приказам МЗ РФ №621 от 30.12.2003 г. и №514н от 10.08.2017 г. Наблюдения фиксировались до проведения операции, в послеоперационном периоде и в динамике в последующие годы. По итогам осмотра, тестирования, опросов проводилась интерпретация полученных показателей. Объектом являлись дети 7-15-летнего возраста. Основную группу составляли 197 детей, подвергшихся оперативному вмешательству. В группу сравнения вошли дети, не подвергшиеся оперативной коррекции (n=247). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программ с использованием параметрических и непараметрических критериев по χ^2 – критерию Пирсона с поправкой Йетса, при значениях $p<0,05$.

Результаты. Среди детей 7-10-летнего возраста, подвергшихся оперативному вмешательству по поводу острого аппендицита, чаще встречалась флегмонозная форма (52,9%) острого аппендицита, чем гангренозная (21,4%, p=0,04), перфоративная (15,7%, p=0,03) и катаральная (10,0%, p=0,02). У детей с 11 до 15 лет чаще выявлялась флегмонозная (67,8%) и катаральная (14,9%) формы острого аппендицита, реже гангренозная (9,2%) и перфоративная (8,0%), что важно учитывать при поступлении детей в детское хирургическое отделение, решении вопроса о тактике наблюдения и сроках оперативного вмешательства. У девочек младшего школьного возраста гангренозная форма острого аппендицита встречалась в 1,4 раза реже, чем у мальчиков. У всех пациентов, имевших I группу здоровья, выявлялась катаральная форма острого аппендицита, в то время как у детей со II и III группами здоровья достоверно чаще формировалась острая флегмонозная форма аппендицита (91,2% и 81,1% соответственно). В основной группе наблюдения потеря здоровья составляла 21,3%; 12,7%; 16,8%; 18,3% соответственно, в группе детей, не подвергавшихся оперативному вмешательству – 16,2%; 9,7%; 8,5%; 6,5% соответственно, что свидетельствовало о наибольших темпах потери здоровья у детей, подвергавшихся оперативному вмешательству. По мере удаления срока оперативного вмешательства темпы нарушения состояния здоровья снижаются.

Заключение. У детей с III группой здоровья возникают только деструктивные формы острого аппендицита, у детей с функциональными нарушениями чаще флегмонозная форма (91,2%), а у здоровых детей только – катаральная (100%). У детей с 11 до 15 лет чаще выявляется флегмонозная (67,8%) и катаральная (14,9%) формы острого аппендицита, а у детей 7-11 лет – флегмонозная (52,9%), гангренозная (21,4%) и перфоративная (15,3%), что важно учитывать при поступлении детей в детское хирургическое отделение, решении вопроса о тактике наблюдения и сроках оперативного вмешательства. У мальчиков и девочек катаральная и гангренозно-перфоративная формы острого аппендицита формируются с одинаковой частотой. В то время как флегмонозная и гангренозная формы, достоверно чаще проявляются у мальчиков (p=0,02). Более выраженные отклонения в состоянии здоровья возникают у детей, подвергавшихся оперативному вмешательству по поводу деструктивных форм, что важно учитывать при наблюдении за данной категорией детей как до, так и в последующие годы после оперативного вмешательства. Дети с III группой здоровья являются группой высокого риска по формированию острого аппендицита, особенно, которые имеют сочетанные хронические заболевания.

Ключевые слова: формы острого аппендицита, группы здоровья, пол ребенка

FEATURES OF THE FORMATION OF VARIOUS FORMS OF ACUTE APPENDICITIS IN CHILDREN, TAKING INTO ACCOUNT GENDER, AGE AND HEALTH STATUS

Shestakova V.N., Bogormistrova V.A., Svoboda P.N., Udovenko A.A., Tarasov A.A., Labuzov D.S., Sosin D.V.

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

Abstract

Objective. To study the frequency of the development of various forms of acute appendicitis in children, taking into account the child's gender, age characteristics and health status for a tactical approach to preserve and strengthen health.

Methods. The collection of material was carried out by copying primary information from the history of the child's development (f. 112/y), the medical school card (f. 026/y), the patient's history. The clinical assessment of the state of health was carried out in accordance with the methodological recommendations developed at the Research Institute of Hygiene of Children and Adolescents. The distribution of children by health groups was carried out in accordance with the orders of the Ministry of Health of the Russian Federation N621 of 30.12.2003 and No. 514n of 10.08.2017. Observations were recorded before the operation, in the postoperative period and in the dynamics in subsequent years. Based on the results of the inspection, testing, and surveys, the interpretation of the obtained indicators was carried out. The object was children of 7-15 years of age. The main group consisted of 197 children who underwent surgical intervention. The comparison group included children who had not undergone surgical correction (n=247). Statistical processing of the obtained data was carried out using a standard software package using parametric and nonparametric criteria according to the Pearson's22 – criterion with Yates correction, at values $p<0.05$.

Results. Among children aged 7-10 years who underwent surgery for acute appendicitis, the phlegmonous form (52.9%) of acute appendicitis was more common than gangrenous (21.4%, p=0.04), perforative (15.7%, p=0.03) and catarrhal (10.0%, p=0.02). Phlegmonous (67.8%) and catarrhal (14.9%) forms of acute appendicitis were more often detected in children from 11 to 15 years, gangrenous (9.2%) and perforative (8.0%) were less common, which is important to take into account when children are admitted at the pediatric surgical department, deciding on the tactics of observation and the timing of surgical intervention. In girls of primary school age, the gangrenous form of acute appendicitis was by 1.4 times less common than in boys. Catarrhal form of acute appendicitis was detected in all patients with group I of health, while acute phlegmonous form of appendicitis was significantly more often formed in children with groups II and III of health (91.2% and 81.1%, respectively). In the main observation group, the loss of health was 21,3%; 12,7%; 16,8%; 18,3% accordingly, in the group of children who were not subjected to surgery – 16.2%; 9.7%; 8.5%; 6.5%, respectively, which indicated the highest rates of health loss in children undergoing surgery. As the time after the surgical intervention passes, the rate of health disorders decreases.

Conclusion. In children with group III of health, only destructive forms of acute appendicitis occur, in children with functional disorders, the phlegmonous form is more common (91.2%), and in healthy children - only catarrhal one (100%). In children from 11 to 15 years, phlegmonous (67.8%) and catarrhal (14.9%) forms of acute appendicitis are more often detected, and in children aged 7-11 years phlegmonous (52.9%), gangrenous (21.4%) and perforative (15.3%), which is important to take into account when children are admitted to the pediatric surgical department, deciding on the tactics of observation and timing of surgical intervention. In boys and girls, catarrhal and gangrenous-perforative forms of acute appendicitis are formed with the same frequency. While phlegmonous and gangrenous forms are significantly more common in boys (p=0.02). More pronounced deviations in the state of health occur in children who have undergone surgery for destructive forms, which is important to take into account when monitoring this category of children both before and in subsequent years after surgery. Children with health group III are a high-risk group for the formation of acute appendicitis, especially those who have combined chronic diseases.

Keywords: forms of acute appendicitis, health groups, sex of the child

Введение

Из литературных источников установлено, что среди различных заболеваний немалое место среди детской популяции занимает хирургическая патология, которая может быть успешно

ликвидирована в результате своевременного выявления и лечения [1-6]. В последние годы прослеживается тенденция к снижению острых гнойно-деструктивных процессов (в 9 раз), острых аппендицитов, протекавших с осложнениями (в 9,3 раза), увеличения пороков развития с периода новорожденности (в 6 раз). Но необходимо подчеркнуть, что более половины больных, доставляемых в хирургическое отделение в неотложном порядке, имеют клинику острого аппендицита [6-7]. По нашим данным, частота острого аппендицита колеблется от 47,1% до 31,6% среди детского населения. Следует отметить, что история изучения данного заболевания уходит своими «корнями» в глубокую древность, но остается по настоящее время проблемой, которая требует пристального внимания и детального изучения. Число ошибочных диагнозов при остром аппендиците из года в год не уменьшается, процент больных с аппендицитом, который осложняется перитонитом, остается высоким. Запоздалая диагностика и неадекватная тактика ведения больного порой приводит к осложнениям, летальному исходу или инвалидизации ребенка. Сохраняется и высокий процент недеструктивных изменений в червеобразном отростке, уточнения групп риска по формированию таких форм имеет не только теоретическое, но и практическое значение [4]. Установлено, что чаще острый аппендицит выявляется в 9-12-летнем возрасте, достигая пика к 15-19 годам. У 7-14-летних детей он диагностируется в 80,0-82,0% случаев, поэтому нами и был выбран этот возрастной этап. Недостаточно изучена последовательность нарушения состояния здоровья детей школьного возраста, подвергавшихся оперативному вмешательству по поводу острого аппендицита. Нечетко отображена структура заболеваний у данного контингента детей. Не оттенены вопросы влияния пола и возраста ребенка на динамику состояния его здоровья в процессе школьного обучения, у которого в анамнезе было оперативное вмешательство на брюшной полости по поводу острого аппендицита. Не выделены группы риска нарушения здоровья и формирования острого аппендицита, что в данном случае является актуальным, своевременным и значимым, так как в последующем, полученные результаты позволят разработать комплекс профилактических мероприятий по сохранению и укреплению состояния здоровья детей, оперированных по поводу острого аппендицита. Перспективой дальнейших исследований, на наш взгляд, может являться изучение всего комплекса факторов, влияющих на состояние здоровья школьников, оперированных по поводу острого аппендицита с учетом их первоначального здоровья.

Целью исследования явилось изучение формирования различных форм острого аппендицита у детей 7-15 лет с учетом половой принадлежности ребенка, его возрастных особенностей и первоначального состояния здоровья для дальнейшего тактического подхода по сохранению и укреплению здоровья в амбулаторно-поликлинических условиях.

Методика

Объектом исследования являлись 197 детей, оперированных по поводу острого аппендицита, 128 (65,0%) мальчиков и 69 (35,0%) девочек (основная группа наблюдения). 247 детей аналогичного возраста и пола, не подвергавшиеся оперативному вмешательству по поводу острого аппендицита, составили группу сравнения. Клиническая оценка состояния здоровья осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в НИИ гигиены детей и подростков. Распределение детей по группам здоровья осуществлялось согласно приказам МЗ РФ №621 от 30.12.2003 г. и №514н от 10.08.2017 г. Сбор материала проводился путём выкопировки первичной информации из истории развития ребенка (ф. 112/у), медицинской школьной карты (ф. 026/у), медицинской карты стационарного больного.

Статистическая обработка проводилась по общепринятым методам вариационной статистики в пакете прикладных лицензированных программ STATISTIKA 6.0 и MIKROSOFT EXEL 2003. Для статистической группировки данных использовался непараметрический критерий $\chi 2$ Пирсона с поправкой Йетса, при значениях $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что за период обучения в начальной школе впервые диагностировалась хирургическая патология у 0,7% учащихся, при переходе на многопредметное обучение она составляла 7,7%, в 7-9 классах – 10,2% и при выпуске из школы – 19,8%, что достоверно выше, чем у учащихся первой ступени обучения ($p=0,0001$). Ежегодно девочки составляли в среднем 33,4% пациентов детского хирургического отделения, что в 2 раза реже, чем

мальчики (p=0,03), у 43,9% пациентов хирургическая патология не требовала оперативной коррекции. Установлено, что из 197 детей основной группы наблюдения 26 пациентов (13,2%) имели катаральный, 141 (71,6%) – флегмонозный, 18 (9,1%) – гангренозный и 12 (6,1%) – гангренозно-перфоративный аппендицит. Учитывая пол ребенка, зафиксировано, что у 13 мальчиков и 13 девочек (6,6% и 6,6%) выявлялась катаральная форма аппендицита. У 98 (49,7%) мальчиков и у 43 (21,8%) девочек – флегмонозная форма, у 11 (5,6%) мальчиков и у 7 (3,5%) девочек – гангренозная форма и у 6 мальчиков и 6 девочек (3,1% и 3,1%) гангренозно-перфоративная форма острого аппендицита. Следовательно, катаральные и гангренозно-перфоративная формы острого аппендицита у мальчиков и девочек формируются с одинаковой частотой. В то время как флегмонозная и гангренозная формы, чаще проявляются у мальчиков, чем у девочек (p=0,02). У детей достоверно чаще встречаются деструктивные формы острого аппендицита (86,8 %, n=171), преимущественно флегмонозная его форма (67,2 %), (p=0,05). Отсюда можно предположить, что морфофункциональная картина острого аппендицита у детей школьного возраста своеобразна, с более частым формированием сложных форм, что должно настораживать весь медицинский персонал, работающий с детьми подросткового возраста.

Среди детей младшего школьного возраста, подвергшихся оперативному вмешательству по поводу острого аппендицита, чаще встречалась флегмонозная форма (52,9%) острого аппендицита, чем гангренозная (21,4%, p=0,04), перфоративная (15,7%, p=0,03) и катаральная (10,0%, p=0,02). У обучающихся детей старшего возраста чаще встречались флегмонозная (67,8%) и катаральная (14,9%) формы острого аппендицита, реже гангренозная (9,2%) и перфоративная (8,0%) формы, что важно учитывать при поступлении детей в детское хирургическое отделение, решении вопроса о тактике наблюдения и сроках оперативного вмешательства. Установлено, что у девочек младшего школьного возраста гангренозная форма острого аппендицита встречалась в 1,4 раза реже, чем у мальчиков. Учитывая эти данные, нас заинтересовал вопрос, каково же изначальное состояние здоровья школьников, которые подверглись хирургической коррекции по поводу острого аппендицита.

Выявлено, что 80,9% обучающихся детей, прооперированных по поводу острого аппендицита, имели отклонения в состояние здоровья и наблюдались по II (57,9%) и III (34,5%) группам здоровья. Среди детей, имевших I группу здоровья (8,1%), лидировали девочки (56,3%), что на 12,2% больше, чем мальчики (43,8%), но достоверных различий не установлено (p=0,97). У всех учащихся с I группой здоровья определялась катаральная форма острого аппендицита. У детей со II группой здоровья в 10,4 раза чаще формировалась острая флегмонозная форма аппендицита (91,2%), и только у 8,8% - катаральная (p=0,0001). В этой группе наблюдения в 2 раза чаще превалировали мальчики (66,7%), чем девочки (p=0,0001). Острая катаральная форма аппендицита выявлялась у 10,5% девочек и у 7,9% мальчиков, что достоверно реже, чем флегмонозная (89,5% и 92,1% соответственно, p=0,001). У детей с III группой здоровья лидировали гангренозная, гангренозно-перфоративная (53,1%) и флегмонозная (46,9%) формы острого аппендицита. Катарального аппендицита у детей данной группы здоровья не встречалось. Как среди девочек (40,5%), так и среди мальчиков (53,3%) диагностировалась флегмонозная форма острого аппендицита, что на 8,7% и 28,1% соответственно чаще, чем гангренозная и на 12,2% и 40,0% соответственно чаще, чем гангренозно-перфоративная. Большинство детей обращались за медицинской помощью экстренно, впервые (97,5 %), через 18 и более часов от начала заболевания (66,2 %), чаще поступление ребенка в отделение осуществляла бригада скорой помощи (70,1 %). Формирование острого аппендицита достоверно чаще возникало в осенне-зимне-весенний период (p=0,05). Как оказалось, дети, перенесшие оперативное вмешательство по поводу деструктивных форм острого аппендицита в младшем школьном возрасте, с периода первого детства состояли на диспансерном учете по поводу патологии желудочно-кишечного тракта (35,8%), почек (25,3%), мочевыделительной системы (15,7%), отоларингологических заболеваний (13,5%) и входили в группу часто болеющих детей. Обращало на себя внимание то, что у девочек чаще встречалась патология желудочно-кишечного тракта (27,3%) и почек (15,7%), а у мальчиков – отоларингологические заболевания (13,4%) и поражения мочевыделительной системы (12,7%). В то время как у детей, подвергшихся оперативному вмешательству по поводу катаральной формы острого аппендицита, чаще встречалась патология желудочно-кишечного тракта (21,7%), кариес зубов (19,3%) и дисфункциональные нарушения вегетативной нервной системы (17,6%). В этой группе детей в структуре соматической патологии половых различий не выявлено, что так же важно учитывать при тактике наблюдения за детьми обратившихся по поводу острого аппендицита.

Динамическое наблюдение за детьми после оперативного вмешательства по поводу острого аппендицита показало, что доля детей с III-IV группами здоровья возросла на 6,1% и только на 1,2% в группе сравнения, отражая более выраженную отрицательную динамику здоровья у детей, подвергавшихся оперативной коррекции по поводу острого аппендицита. Доказано, что в 7-летнем

возрасте потеря здоровья у детей составляла 0,5%; в 8 лет – 4,8%; в 9 лет – 12,8%; в 10 лет – 8,2%; в 11 лет – 10,4%; в 12 лет – 6,3%; в 13 лет – 6,7%; в 14 лет – 5,3%, а положительная динамика состояния здоровья зафиксирована только в группе сравнения. Потеря здоровья у детей, оперированных по поводу острого аппендицита, спустя год после вмешательства, составляла 17,8%, два года – 14,3%, три года – 12,3%, четыре года – 9,9%, пять лет – 8,4%, шесть лет – 6,5%, семь лет – 8,7% и восемь лет – 1,0%, т.е. по мере удаления срока от оперативного вмешательства темп потери здоровья снижался, что важно учитывать при составлении программ по профилактике и реабилитационным мероприятиям.

Полученные результаты, характеризующие формы острого аппендицита у школьников, связанные с возрастом и полом ребенка, позволяли разработать тактические подходы по оказанию помощи данному контингенту детей, тем самым способствовали сохранению их здоровья, умениям прогнозировать и предопределять исходы заболевания [5]. Доказано, что морфофункциональная картина острого аппендицита у детей школьного возраста имеет свои особенности. Его возникновение в 1,7 раза чаще происходит в осенне-весенний период, частота встречаемости составляет 8,6 %, что согласуется с данными по РФ [4].

Мальчики в 1,9 раз чаще подвержены формированию острого аппендицита, что совпадает и с литературными источниками [7]. В структуре клинико-морфологических форм лидирует флегмонозный острый аппендицит (67,2 %). У здоровых детей возникает только катаральная его форма, а у детей с III группой здоровья – только деструктивные варианты, что требует индивидуального похода и более длительно наблюдения. Это должно настораживать весь медицинский персонал, работающий с детьми подросткового возраста как в стационарных условиях, так и в образовательных организациях амбулатороно-поликлиническом звене.

Заключение

У детей с III группой здоровья возникают только деструктивные формы острого аппендицита, гангренозная форма чаще формируется у девочек (59,1%), а флегмонозная форма чаще у мальчиков (91,2%). Дети с функциональными нарушениями чаще имеют флегмонозную форму острого аппендицита (91,2%), а здоровые дети катаральную (100%). У детей с 11 до 15 лет чаще выявляется флегмонозная (67,8%) и катаральная (14,9%) формы острого аппендицита, а у детей 7-11 лет - флегмонозная (52,9%), гангренозная (21,4%) и перфоративная (15,3%), что важно учитывать при поступлении детей в детское хирургическое отделение. Формирование катаральной и гангренозно-перфоративной форм острого аппендицита у девочек и мальчиков встречается с одинаковой частотой. В то время как флегмонозная и гангренозная формы, достоверно чаще проявляются у мальчиков (p=0,02). Более выраженные отклонения в состоянии здоровья возникают у детей, подвергавшихся оперативному вмешательству по поводу деструктивных форм острого аппендицита, что важно учитывать при наблюдении за данной категорией детей как до, так и в последующие годы после оперативного вмешательства. Дети с III группой здоровья являются группой высокого риска по формированию острого аппендицита, особенно, которые имеют сочетанные хронические заболевания.

Литература (references)

1. Исаков Ю. Ф., Степанов Э.А., Дронов А.Ф. Острый аппендицит в детском возрасте. – М.: Медицина, 1980. – 192 с. [Isakov Ju. F., Stepanov Je.A., Dronov A.F. *Ostryj appendicit v detskom vozraste.* Acute appendicitis in childhood. – Moscow: Medicine, 1980. – 192 p. (in Russian)]
2. Исаков Ю. Ф., Степанов Э.А., Крассовская Т.В. Абдоминальная хирургия у детей. – М.: Медицина, 1988. – С. 414. [Isakov Ju. F., Stepanov Je.A., Krassovskaja T.V. *Abdominal'naja hirurgija u detej.* Abdominal surgery in children. – Moscow: Medicine, 1988. – 414 p. (in Russian)]
3. Концептуальные взгляды на здоровья ребенка / Под ред. Шестаковой В.Н. – Смоленск, 2003. – 591 с. [*Konceptual'nye vzgljady na zdorov'ja rebenka.* Conceptual views on the health of the child / Ed. V.N. Shestakova. – Smolensk, 2003. – 591 p. (in Russian)]
4. Лабузов Д.С., Тарасов А.А., Шестакова В.Н. Здоровье детей первого года обучения, перенесших острый аппендицит / Сборник научных трудов посвященных 70-летию профессора А.Ф. Виноградова. – Тверь, 2009. – С. 101-105. [Labuzov D.S., Tarasov A.A., Shestakova V.N. *Sbornik nauchnyh trudov posvjashhennyh 70-letiju professora A.F. Vinogradova.* Collection of scientific papers dedicated to the 70th anniversary of Professor A.F. Vinogradov. – Tver, 2009. – P. 101-105. (in Russian)]

5. Лабузов Д.С., Тарасов А.А., Шестакова В.Н. Ретроспективная оценка состояния здоровья детей, имевших оперативное вмешательство по поводу острого аппендицита в школьном возрасте // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2009. – №4. – С. 46-51. [Labuzov D.S., Tarasov A.A., Shestakova V.N. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2009. – N4. – P 46-51. (in Russian)]
6. Лабузов Д.С., Тарасов А.А., Шестакова В.Н. Факторы, способствующие формированию хирургической патологии в процессе школьного обучения / Социально экологическая безопасность регионального развития: Материалы научно-практической конференции. – Смоленск: Унивирсум, 2003. – С. 154-165. [Labuzov D.S., Tarasov A.A., Shestakova V.N. *Social'no jekologicheskaja bezopasnost' regional'nogo razvitija: Materialy nauchno-prakticheskoj konferencii.* Socioecological safety of regional development: Materials of the scientific and practical conference. – Smolensk: Universum, 2003. – P. 154-165. (in Russian)]
7. Лабузов, Д.С., Деринов А.А., Тарасов А.А., Шестакова В.Н. Здоровье детей школьного возраста, перенесших острый флегмонозный аппендицит // Материалы научных исследований V региональной конференции «Подросток, проблемы роста и развития» / Под ред. Е.В. Крюкович, В.Н. Лучаниновой. – Владивосток: Изд. Медицина ДВ, 2007. – С. 158-162. [Labuzov, D.S., Derinov A.A., Tarasov A.A., Shestakova V.N. *Materialy nauchnyh issledovanij V regional'noj konferencii "Podrostok, problemy rosta i razvitija".* Materials of scientific research of the V regional conference "Teenager, problems of growth and development" / Edited by E.V. Kryukovich, V.N. Luchaninova. – Vladivostok: Publishing house Medicine DV, 2007. – P. 158-162. (in Russian)]

Информация об авторах

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

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

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

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

Тарасов Анатолий Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dethir@smolgmu.ru

Лабузов Дмитрий Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dethir@smolgmu.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.345-072.1 3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.15

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

© Акулёнок Е.В., Родин А.В., Иванишкина Е.В., Нанкевич И.Н.

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

Резюме

Цель. Проанализировать данные, полученные в ходе эндоскопического исследования толстого кишечника у больных с синдромом раздраженного кишечника, обозначив ведущий вариант дискинезии с оценкой доминирующего синдрома, эндоскопических изменений, коррелирующих с функциональными нарушениями кишечника, исключив проблему пропущенной органической патологии.

Методика. Комплексное наблюдение в условиях областного стационара 150 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (диагноз определен на основании Римских критериев III, IV, рекомендаций проекта рабочего протокола с включением трактовки выявленных изменений при лабораторно-инструментальном обследовании). Подробно описаны результаты ирригографии, колоноскопии с прижизненным гистологическим исследованием биоптатов.

Результаты. Среди вариантов течения синдрома раздраженного кишечника преобладал диарейный в 49,3% среди мужчин с доминирующей клиникой кишечной дисфункции в 45,3%. У 117 пациентов (78%) были найдены эндоскопические изменения кишки: воспалительные альтерации, отечность в 66,7%, катаральный сигмоидит на фоне выраженного диарейного синдрома среди всей группы диарейной формы. Гипертонус и гипотоничность толстой и прямой кишки в 19,3% и 6% подтвердили факт нарушения тонуса и кишечной перистальтики в клинических случаях. Варьирование встречаемости органических патологий не превышало 10%, функциональных – 16,5% по каждому виду.

Заключение. При первоначальном и обследовании в динамике больных с кишечной дискинезией следует выделить обязательность модернизации клинико-инструментальных методов обследования – ирригографии, ректороманоскопии, колоноскопии с гистологической интерпретацией биоптата, для исключения всех видов эндоскопических проявлений болезни и обнаружения артефактов. Признаки воспаления, выраженный ректосигмоидит, язвенные дефекты, неоплазии «на ножке» и прочие патологии должны быть устранены в кратчайшие сроки назначением корригирующей терапии и малоинвазивных эндоскопических оперативных методов.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, толстая кишка, колоноскопия, ректороманоскопия

ENDOSCOPIC ASSESSMENT OF LARGE INTESTINE IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Akulyonok E.V., Rodin A.V., Ivanishkina E.V., Nankevich I.N.

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

Abstract

Objective. To analyse the data of colonoscopy in patients with irritable bowel syndrome. It is necessary to identify the leading variant of dyskinesia with assessment of dominant syndrome and endoscopic changes of the colon that correlate with functional bowel disorders. It is especially important to eliminate the problem of overlooked organic pathology.

Methods. Comprehensive observation was carried out in the regional hospital of 150 patients with irritable bowel syndrome, which was determined using Rome III Criteria, Rome IV Criteria, recommendations of the draft working protocol and explanations of changes in laboratory and instrumental examination. The results of irrigography and colonoscopy with biopsy are described in details.

Results. Among the variants of the course of irritable bowel syndrome, diarrhoeal variant prevailed in 49.33% of cases among men with a dominant clinical picture of intestinal dysfunction in 45.3% of cases. 117 patients (78% of cases) had endoscopic modifications in the colon: inflammatory lesions, mucosal edema in 66.7% of cases, catarrhal sigmoiditis in the entire group of patients with diarrhoea variant of the disease. Hypertonus and hypotonus of the colon and rectum (19.3% and 6% of cases) confirmed the fact of violation of intestinal tone and peristalsis in clinical cases. The occurrence of organic pathologies did not exceed 10% of cases, functional – 16.5% for each species.

Conclusions. In the first and dynamic examination of patients with colon dyskinesia the need for modernization clinical and instrumental methods – irrigography, rectosigmoidoscopy, flexible colonoscopy with biopsy should be emphasized. This is needed to exclude all types of disease signs and artefact detection. Inflammatory signs, proctosigmoiditis, ulcerative defects, neoplasms in the form of polyps should be obviated soon by prescribing the corrective treatment and appointing surgical endoscopic methods as fast as possible.

Keywords: irritable bowel syndrome, colon, flexible colonoscopy, proctosigmoidoscopy

Введение

Несмотря на высокий уровень развития современной медицины, одной из общемировых проблем остается неадекватная диагностика, а порой и пропущенные патологические изменения слизистой толстой кишки при колоноскопии [2, 14]. Именно поэтому своевременное и качественное проведенное эндоскопическое исследование, грамотная трактовка его результатов необходимы для обнаружения функциональных и органических изменений толстой кишки, что и лежит в основе канцеропревенции в гастроэнтерологии [1]. Диагностика синдрома раздраженного кишечника (СРК) как ведущего функционального расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с 10-20% распространённостью в популяции остаётся дискутабельным вопросом при отсутствии специфических маркеров заболевания и недостаточно изученной этиологией – возможным нарушением копинга у 75% пациентов [9].

Аспекты постановки диагноза СРК, проведения дифференциальной диагностики с обструктивными и воспалительно-деструктивными заболеваниями толстой кишки включают в себя анализ анамнестических предикторов и совокупности клинических симптомов, объединенных в Римские критерии III, IV при отсутствии органической патологии пищеварительного тракта, что в свою очередь требует проведения ряда лабораторных тестов, инструментальной колоноскопии, ирригоскопии, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и оценки висцеральной чувствительности [7, 10, 12]. Изучение биоптата при диарейном варианте СРК необходимо для дифференцировки амилоидоза кишечника, лимфоцитарного и эозинофильного микроскопического колита. Отметим, что пациентам средней возрастной группы (согласно ВОЗ – от 45 до 59 лет) и старше первично необходимо исключение онкопатологии кишечника путём эндоскопической оценки слизистой на всем протяжении толстой кишки с последующим гистологическим исследованием при необходимости [6].

Ирригография прецизионно определяет гиперкинетический диарейный тип дискинезии толстой кишки, представленный в виде регионарного спазмирования кишки по типу шнура и гипокинетический, гипотонический тип с преобладанием запоров и картиной пониженного сегментарного или полного тонуса органа с расширенным просветом и сглаженностью гаустраций [4, 5]. Эндоскопическая характеристика гиперкинетического типа при этом подтверждается влажностью слизистой, четкостью сосудистого рисунка и явными перистальтическими волнами; просвет кишки легко расправляется, складки стенок уплотнены и ригидны, образуют вид цепочки спазмированных сфинктеров [2, 13]. При гипотонусе толстой кишки макроскопически слизистая сухая и тусклая в спавшемся состоянии, складки стенок уплощены, отсутствуют или сглажены [2]. Важно, что данные колоноскопии при СРК должны ограничиваться лишь функциональными нарушениями – эвакуаторными, моторными, изменениями тонуса, изредка с минимальными неспецифическими воспалительными признаками – гиперемированными и отёчными участками в дистальных отделах толстой кишки (сигмовидная и прямая кишка) [13].

Диагностические находки, не связанные с патогенезом СРК требуют дальнейшей верификации, наблюдения и разработки тактики лечения у специалистов требуемого профиля – гастроэнтерологов, колопроктологов, онкологов.

Цель исследования – провести анализ данных, полученных в ходе эндоскопического исследования толстой кишки у больных с синдромом раздраженного кишечника, обозначив ведущий вариант

дискинезии с оценкой доминирующего синдрома, эндоскопических изменений, коррелирующих с функциональными нарушениями кишечника, исключив проблему пропущенной органической патологии, для оптимизации диагностики и лечения заболевания.

Методика

Работа основана на наблюдении 150 пациентов с СРК, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение ОГБУЗ Смоленской областной клинической больницы с целью обследования и лечения в течение 2019-2020 гг. Возрастной диапазон больных составил от 21 до 78 лет с преобладанием пожилой возрастной группы (согласно классификации ВОЗ) в 36% (54 пациента из 150), средний возраст 57,5±0,99 лет (M ± m). Разброс по полу подтвердил следующее соотношение – 3:1 (женщины составляли большинство в 76% против 24%).

Диагноз СРК был установлен на основании анамнестических сведений и клинических проявлений, соответствующих Римским критериям III и IV с учётом рекомендаций «Проекта рабочего протокола диагностики и лечения функциональных заболеваний органов пищеварения», а также на основании лабораторных методов исследования (общий и биохимический анализ крови, исследование мочи, копрологическое исследование; определение содержания антител к тканевой трансглютаминазе в крови (АТ к tTG) IgA у пациентов с преобладанием диарейного синдрома). Для уточнения диагноза были использованы следующие методы инструментальной диагностики: УЗИ органов брюшной полости; колоноскопия с биопсией была проведена 134 пациентам из 150 (89,3%) с использованием видеоколоноскопа Olympus CF-V70 L, Olympus PCF-20 и гистологической верификацией биопсийного материала; ректороманоскопия проводилась 41 пациенту из 150 (27,3%). 28 пациентам (18,7%) была выполнена ирригография, исследование проводилось в стационаре по месту жительства до госпитализации для исключения наличия органической патологии.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 21 и включала расчет средней (M), стандартной ошибки среднего (m).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе анализа клинико-анамнестических сведений 150 пациентов с СРК на основании характеристик Бристольской Шкалы Стула выявлено, что наиболее частым вариантом течения заболевания оказался диарейный (у 74 пациентов из 150 – 49,3%) среди мужчин с незначительным превалированием над распространенностью среди женщин (58,3% и 46,5%, соответственно) против варианта с запорами, доминирующего среди женского пола группы – 50% случаев над 25% встречаемостью среди мужчин. Смешанный вариант, характеризующийся чередованием поносов и запоров, был выявлен в 10 случаях из 150 (рис.).

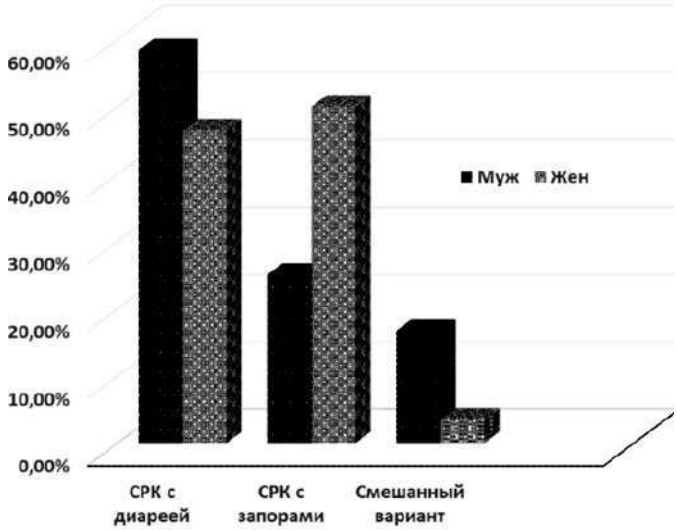

Рис. Распределение больных по полу и формам синдрома раздраженного кишечника (СРК)

Описанные результаты полностью подтверждаются Практическими рекомендациями Всемирной гастроэнтерологической организации «Синдром раздраженного кишечника. Глобальная перспектива 2015»: диарейная форма СРК имеет преимущество среди мужчин; вариант СРК с запорами – среди женщин [8].

Субклассификация СРК на основании доминирующего синдрома имела следующую картину: кишечная дисфункция среди наблюдаемых пациентов лидировала над СРК с преобладанием боли, выраженный метеоризм встречался в клинической картине реже. В табл. 1 приведено распределение больных по полу и доминирующему синдрому СРК. Полученное распределение группы очень важно для последующей эндоскопической трактовки выявленных изменений толстой кишки при патологических результатах лабораторных исследований и/или положительной проверки группы на наличие тревожных признаков со стороны ЖКТ [10].

Таблица 1. Распределение больных, которым проводилось эндоскопическое исследование, по полу и доминирующему синдрому раздраженного кишечника (СРК)

Синдром СРК/пол	мужчин	%	женщин	%	Всего	%
Кишечная дисфункция	21	14	47	31,3	68	45,3
Болевой синдром	10	6,7	39	26	49	32,7
Метеоризм	5	3,3	28	18,7	33	22
Всего	36	24	114	76	150	100

При анализе результатов колоноскопии, ректороманоскопии у 150 больных с СРК, отмечено отсутствие изменений слизистой оболочки и нарушения моторики кишечника в 33 случаях (22% обследуемых). Эндоскопическая картина при этом характеризовалась розовой окраской слизистой, с блеском и гладкостью, с хорошо визуализируемым сосудистым рисунком и небольшим количеством слизи. У 117 пациентов (78% обследуемых) были найдены изменения различного характера. Видимые воспалительные альтерации слизистой оболочки в дистальных отделах кишечника с гиперемированной слизистой и обеднением сосудистого рисунка, большим количеством слизи, включая ее отдельные локальные скопления, отечностью складок проявлялись у 12% пациентов (18 из 150) / у 15,4% группы лиц с эндоскопическими изменениями слизистой (18 из 117). Гистологическая картина биоптатов отображала смешанный инфильтрат в собственной пластинке слизистой с явлениями дистрофии, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Большая доля данных проявлений приходилась на больных с диарейной формой СРК (12 из 18 пациентов, 66,7%); при СРК с запорами воспалительные изменения при колоноскопии были отмечены у 4 больных из 18 (22,2%), при СРК со смешанным характером стула – у 2 (11,1%) пациентов. Катаральный проктосигмоидит, морфология которого соответствовала изменениям выше, выявлен при колоно- и ректоскопии в 15,3% – у 23 из 150 пациентов; диагноз катаральный сигмоидит на фоне выраженного диарейного синдрома был поставлен всей группе с диарейным СРК, определено серозное воспаление сигмы в 100% случаев. Необходимо подчеркнуть, что первичное ректоскопическое исследование позволяет верифицировать как минимальный катар, так и выраженные воспалительные признаки прямой кишки, что служит хорошим ориентиром для своевременного старта консервативной терапии [3, 13].

Прочие эндоскопические изменения толстой кишки при длительной дисфункции органа типизированы нами следующим образом: 1) формоизменения в виде удлинения и растяжения как отдельных участков, так и полных отделов толстой кишки; 2) состояния при длительном спазме – зоны стойкой спастики нисходящего отдела (ободочная кишка в виде «клубка»); 3) нарушение констрикции – гипотоничность анального сфинктера с истончением слизистой. При длительном течении язвенного колита у больных описан симптом «водопроводной трубы» с потерей гаустраций и изменением просвета органа. Стоит подчеркнуть состояние гипертонуса и гипотоничности толстой и прямой кишки в 19,3% и 6%, соответственно, что обосновывает факт нарушения тонуса и перистальтики у группы пациентов с СРК. Процент встречаемости вышеизложенных изменений кишечника представлен в табл. 2.

Диагностические преморбидные и коморбидные состояния, установленные в ходе исследования, объединили в себя органические патологии как влияющие и провоцирующие проявление отдельных симптомов СРК (единичные и множественные дивертикулы нисходящей ободочной и сигмовидной кишки в 6,7% случаев), так и ухудшающие течение основного заболевания, и не влияющие на динамику кишечной дискинезии – небольшие полиповидные гиперплазии слизистой до 5 мм в диаметре.

Таблица 2. Эндоскопические изменения толстой кишки у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с длительными функциональными нарушениями органа в анамнезе

Характер изменений	Всего больных	%
Долихоколон	24	16,5
Долихосигма	15	10
Удлинение с растяжением поперечной ободочной кишки	13	8,7
Спазмированные участки толстой кишки	10	6,7
Удлинение толстой кишки до печеночного угла	9	6
Удлинение толстой кишки до селезеночного угла	8	5,3
Симптом «водопроводной трубы»	6	4
Удлинение слепой кишки	1	0,7

Верифицируемые процессы были подвержены морфологическому исследованию с целью определения уровня малигнизации, резектабельности и возможности применения таргетной терапии на начальных этапах лечения, включая курс химиотерапии. Так, были взяты под контроль advanced аденомы – истинные неоплазии с вероятным риском атипии в дальнейшем и гистологически неподтвержденные новообразования толстой кишки, требующие детального изучения. Вопрос эндоскопической операбельности не поддавался дискуссии при полипэктомии поверхностных полипоидных опухолей до 15 мм в диаметре типа 0-I (1p, 1s) по Paris (2002), pit pattern I-II по S. Kudo (1994), выполненной в технике «cut and coag» – резания и аргоноплазменной коагуляции с положительной динамикой и отсутствием осложнений в послеоперационном периоде, правильность назначения которой подтверждается литературными данными [14, 15]. Упомянутые и прочие органические изменения исследуемой области описаны в табл. 3.

Таблица 3. Частота встречаемости органических эндоскопических изменений слизистой толстой кишки среди пациентов с синдрома раздраженного кишечника

Характер изменений	Всего больных	%
Гиперпластические полипы	15	10
Язвенный колит	12	8
Внутренний геморрой 1 и 2 стадии	9	6
Множественные дивертикулы сигмы до 10 мм	7	4,7
Неверифицированные образования толстой кишки	5	3,3
Единичные дивертикулы до 14 мм	4	2,7
Малигнизированные образования толстой кишки	3	2
Advanced аденомы	2	1,3

Заключение

Подводя итоги, следует отметить необходимость совершенствования способов приоритетной диагностики СРК путём назначения клинико-инструментальных методов обследования (ирригографии, ректороманоскопии, колоноскопии) с биопсией при необходимости пациентам с СРК на амбулаторном этапе лечения для исключения патогенетических функциональных проявлений болезни и проблем пропущенной органической патологии толстой кишки, включая неопроцессы. С особой настороженностью нужно относиться к диарейной форме СРК на основании выявленных превалирующих воспалительных признаков терминальных отделов кишечника, включая катаральный проктосигмоидит у большинства обследуемых. Социальная значимость реабилитации данной категории больных диктует раннюю постановку диагноза и назначение корригирующей терапии в кратчайшие сроки, что успешно реализуется в повышении качества жизни пациентов с СРК, сохранении трудоспособности и снижении инвалидизации населения.

Литература (references)

1. Маев И.В., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III // Consilium Medicum. – 2007 – №1. – С. 29-33. [Maev I.V., Cheremushkin S.V. *Consilium Medicum.* Consilium Medicum. – 2007. – N1. – P. 29-33. (in Russian)]

2. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М. и др. Синдром раздраженного кишечника: клинико-диагностические особенности // Русский медицинский журнал. – 2016. – Т.24, №26. – С. 1805-1810. [Nikitin I.G., Bajkova I.E., Gogova L.M. i dr. *Russkij medicinskij zhurnal.* Russian medical journal. – 2016. – V.24, N26. – P. 1805-1810. (in Russian)]
3. Самохина Е.П., Сорокин А.В., Иванова Е.Л и др. Морфологические изменения слизистой оболочки толстой кишки у больных синдромом раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т.11, №5. – С. 58. [Samohina E.P., Sorokin A.V., Ivanova E.L i dr. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. – 2001. – V.11, N5. – P. 58. (in Russian)]
4. Сафаргалиева Л.Х., Ягфарова Р.Р., Шарипова Р.Р. и др. Диагностика синдрома раздраженного кишечника (клинический случай) // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т.10, №4. – С. 113-119. [Safargalieva L.H., Jagfarova R.R., Sharipova R.R. i dr. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny.* Journal of modern clinical medicine. – 2017. – V.10, N4. – P. 113-119. (in Russian)]
5. Сорокина Е.А. Роль инструментальных методов исследования (ирригоскопии и эндоскопии толстой кишки) в диагностике синдрома раздраженного кишечника // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2003. – №16. – С. 182-183. [Sorokina E.A. *Sibirskij zhurnal gastrojenterologii i gepatologii.* Siberian Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2003. – N16. – P. 182-183. (in Russian)]
6. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению // Consilium medicum. – 2010. – №1. – С. 48-52. [Uspenskij Ju.P., Fominyh Ju.A. *Consilium medicum.* Consilium medicum. – 2010. – N1. – P. 48-52. (in Russian)]
7. Aziz I., Törnblomet H., Palsson O.S. et al. How the change in IBS criteria from Rome III to Rome IV impacts on clinical characteristics and key pathophysiological factors // Official journal of the American College of Gastroenterology. – 2018. – V.113, N7. – P. 1017-1025.
8. Blake M.R., Raker J.M., Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2016. – V.44, N7. – P. 693-703.
9. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome // Clinical epidemiology. – 2014. – V.6. – P. 71.
10. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. – 2006. – V.130. – P. 1377-1390.
11. George F., Longstreth W., Thompson G. et al. Functional bowel disorders // Gastroenterology. – 2006. – V.130, N5. – P. 1480-1491.
12. Lacy B.E., Patel N.K. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome // Journal of clinical medicine. – 2017. – V.6, N11. – P. 99.
13. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS) // Journal of inflammation research. – 2018. – V.11. – P. 345.
14. Patel P., Bercik P., Morgan D.G. et al. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: cross-sectional survey // Scandinavian journal of gastroenterology. – 2015. – V.50, N7. – P. 816-823.
15. Tolliver K.A., Rex D.K. Colonoscopic polypectomy // Gastroenterology clinics of North America. – 2008. – V.37, N1. – P. 229-251.

Информация об авторах

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

Родин Антон Викторович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии с курсом хирургии факультета ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doc82@yandex.ru

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

Нанкевич Игорь Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: proctor12@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.366-089.87-089.168.1 3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.16

ОСНОВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ДО И ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

© Койшибаев Ж.М.[1], Койшибаева Л.М.[1], Тургунов Е.М.[2], Азизов И.С.[3]

[1]НАО «Медицинский Университет Астана», Казахстан, 010000, Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49а
[2]НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан, 100008, Караганда, ул. Гоголя, 40
[3]Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Определить значимые факторы, влияющие на качество жизни пациентов до и через 6 мес. после холецистэктомии.

Методика. Влияние определенных предикторов на показатели качества жизни пациентов оценивали до и спустя 6 мес. после холецистэктомии проводили с помощью опросника Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI).

Результаты. Непосредственное влияние на показатели качества жизни 382 пациентов до холецистэктомии оказывают такие предикторы как инвалидность, тахикардия при поступлении, лейкоцитоз и спустя 6 мес. такие факторы как, тяжелое состояние при поступлении, артериальная гипертензия при поступлении, анемия и женский пол.

Заключение. Выявление предикторов низкого качества жизни пациентов, перенёсших холецистэктомию, необходимо для своевременной диагностики и коррекции послеоперационных осложнений и функциональных нарушений.

Ключевые слова: холецистит, холецистэктомия, Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI), качество жизни, предикторы

MAIN PREDICTORS AFFECTING THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS BEFORE AND AFTER CHOLECYSTECTOMY

Koishibayev Zh.M.[1], Koishibayeva L.M.[1], Turgunov E.M.[2], Azizov I.S.[3]

[1]NJSC «Astana medical university», 49a, Beybitshilik St., 010000, Nur-Sultan, Kazakhstan
[2]NJSC«Karaganda medical university», 40, Gogol St., 100008, Karaganda, Kazakhstan
[3]Smolensk state medical university, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To determine the significant factors affecting the quality of life of patients before and 6 months after cholecystectomy.

Methods. The influence of certain predictors on the indicators of the quality of life of patients before and 6 months after cholecystectomy was carried out using the Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) questionnaire.

Results. Predictors such as disability, tachycardia on admission, leukocytosis, and, after 6 months, factors such as severe condition on admission, arterial hypertension on admission, anemia, and female sex directly affect the quality of life indicators of 382 patients before cholecystectomy.

Conclusions. Identification of predictors of poor quality of life in patients undergoing cholecystectomy is necessary for the timely diagnosis and correction of postoperative complications and functional disorders.

Keywords: cholecystitis; cholecystectomy; Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI); quality of life, predictors

Введение

Желчнокаменная болезнь (GSD) – является одной из самых распространённых заболеваний пищеварительной системы среди населения планеты. В последние годы отмечается непрерывный

рост заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ) – приблизительно вдвое за каждые 10 лет абсолютно во всех странах мира, при этом более 10% населения всей планеты уже страдает ЖКБ [5]. Самым предпочтительным лечением ЖКБ настоящего времени остается холецистэктомия. Однако неотъемлемой частью современного лечения является изучение послеоперационного состояния пациент, включающая в себя изучение его качества жизни.

В своем исследовании мы использовали опросник the Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) [9] применяемый при всех патологиях, связанных с желудочно-кишечным трактом. На результаты лечения пациентов после холецистэктомии оказывают непосредственное влияние не только методы лечения, вид операции или диагноз, но и ряд косвенных предикторов, которые влияют на показатели качества жизни (КЖ) до операции и после нее.

Цель исследования – определить ряд важных предикторов, оказывающих влияние на послеоперационное качество жизни пациентов.

Методика

Было проведено проспективное исследование оценки КЖ у 382 (100%) пациентов с желчекаменной болезнью до оперативного вмешательства и у 118 (30,9%) пациентов спустя 6 месяцев после холецистэктомии. Информированное согласие на анкетирование было взято у каждого пациента. Через 6 мес/ из всех первично проанкетированных пациентов, после получения предварительного согласия по телефону на повторное анкетирование были отправлены письма 180 (47,1%) пациентам, из них ответили на анкету 118 человек, не ответили 58 человек, 4 письма вернулось с указанием «не точный адрес» и «нет почтового ящика». Отказались пройти повторное анкетирование через 6 месяцев 49 (12,8%) пациентов. С остальными 153 (40,0%) пациентами не смогли связаться по различным причинам, связанным с неполной или неточной информацией о контактных данных пациента. Основные критерии включения: возраст старше 18 лет, пациенты с диагнозом калькулезный холецистит, согласие на ХЭ.

Критерии исключения: онкологические заболевания, психические заболевания, инфекционные заболевания, заболевания крови, острая хирургическая патология (кроме калькулезного холецистита), декомпенсированные состояния печеночной и почечной недостаточности, сердечно-сосудистой патологии, дыхательной недостаточности, гепатиты.

При поступлении в стационар все пациенты проходили стандартное обследование: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, УЗИ брюшной полости, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, эзофагогастродуоденоскопия. Факторы, влияющие на основные показатели КЖ, согласно опроснику представлены в табл. 2 и 3. Из 382 пациентов большую часть составили женщины 289 (75,7%) и мужчины – 93(24,3%), соотношение женщин и мужчин составило 3:1. Средний возраст пациентов составил 60,3±1,8 года.

ОКХ был диагностирован у 279 (73,0%) пациентов, а ХКХ у 103 (27,0%). В зависимости от типа госпитализации пациенты были распределены – экстренный тип госпитализации был у 280 (73,3%) и плановый – у 102 (26,7%). Лапароскопический вид операции проведен у 145(78,8%), минилапаротомная холецистэктомия у 114(20,7%) и холецистэктомия с открытым доступом у 2(0,5%) пациентов. Также пациенты в группе были поделены в зависимости от двигательной активности – постельный режим – 12 (3,1%); передвигается по квартире – 75 (19,6%) и передвигается в городе – 295 (77,2%). Распределение больных проводили и по семейному статусу – в браке состоят 287 (75,1%) человек; не в браке – 41 (10,7%) и другое – 54 (14,1%).

Основные сопутствующие заболевания в группе были представлены следующими патологиями: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, язвенная болезнь желудка, пиелонефрит и другие. Распределение пациентов в зависимости от сопутствующих заболеваний представлено в табл. 1.

Одно сопутствующее заболевание было у 86 (22,5%) пациентов, два сопутствующих заболевания было у 64 (16,8%) и три сопутствующих заболеваний имели 27 (7,1%) пациентов. Наличие вредных привычек не отрицали 348 (91,1%) пациентов и отсутствие вредных привычек зафиксировано у 33 (8,6%) человек.

Для изучения и оценки ближайших и отдаленных результатов у пациентов анализировались такие показатели как время операции, послеоперационные и интраоперационные осложнения, вид анестезии, исход заболевания, время от начала заболевания (для экстренных больных), социальный статус пациента, указание на вредные привычки. Все пациенты были распределены в

зависимости от длительности операции: меньше 1 ч. – 141 (37,0%); 1-3 ч. – 235 (61,7%) и больше 3 ч. – 5 (1,3%). Во всех 382 случаях применено обезболивание путем эндотрахеального наркоза. У основной части больных 373 (97,6%) послеоперационный период завершился без осложнений, нагноение возникло у 1 (0,3%), внутрибрюшное кровотечение у 1 (0,3%), перитонит у 1 (0,3%), желтуха у 3 (0,8%) и другое у 3 (0,8%). Умерших пациентов не было ни в одном наблюдении.

Таблица 1. Распределение пациентов, перенёсших холецистэктомию, по сопутствующим заболеваниям

Сопутствующие заболевания	Группа больных	
	абс.	%
Артериальная гипертензия	130	34
Сахарный диабет	24	6,3
Ожирение	14	3,7
Язвенная болезнь	3	0,8
Пиелонефрит	9	2,4
Мочекаменная болезнь	2	0,5
Ишемическая болезнь сердца	82	21,5
Другое	26	6,8

Анкетирование пациентов проводили с использованием опросника GIQLI, адаптированного в Казахстане, согласно рекомендациям MAPI Research Trust (Lyon, France)[10]. Опросник GIQLI состоит из 36 вопросов, который включает следующие аспекты: выраженность гастроинтестинальных симптомов – Symptom (19 вопросов); эмоциональный компонент – Emotion (5 вопросов); физическая функция Physical Function (7 вопросов); социальная функция – Social Function (4 вопроса); реакция на лечение Medical Treatment (1 вопрос). Оценка КЖ проводится путем подсчета суммы баллов (от 0 до 4) по всем вопросам, а также возможна суммация баллов для каждого компонента опросника.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы SPSS Statistics 20.0 (IBM). Для каждого количественного показателя рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (CI). Статистически значимыми считались различия $p<0,05$. Для определения влияния различных факторов на развитие низкого уровня КЖ рассчитывали относительный риск (RR). Условно за низкий уровень КЖ принят интегральный показатель – GIQLI overall менее 72 баллов, что составил 50% и меньше от максимального уровня. Значения показателя отношения рисков (RR) равные 1 – принимали за отсутствие связи между фактором и исходом, при значениях более 1 считали, что данный фактор повышает вероятность исхода, а при значениях менее 1 – снижает вероятность.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование было включено 382 респондента, прошедшие анкетирование до операции и 118 после ХЭ. Для каждого фактора рассчитывали относительный риск (RR) развития низкого уровня КЖ. Условно за низкий уровень КЖ принят интегральный показатель – GIQLI overall менее 72 баллов (табл. 2 и 3). Количество респондентов с низким уровнем КЖ – 38 (9,97%) от общего числа респондентов.

Основным значимым предиктором с высоким показателем риска низкого КЖ у пациентов до оперативного вмешательства является инвалидность (RR=4,3;95% CI=13,6-1,3; $p<0,05$). Среднее влияние на КЖ оказывают такие предикторы как тахикардия при поступлении, лейкоцитоз, сдвиг в формуле нейтрофилов в сторону незрелых форм при поступлении, двигательная активность пациента и индекс BMI – 25,0-29,9, но при этом статистически значимыми предикторами являлись индексBMI – 25,0-29,9 (RR=2,3;95% CI=4,2-1,3; $p<0,05$), лейкоцитоз (RR=2,6;95% CI=4,9-1,4; $p<0,05$), тахикардия при поступлении (RR=2,7;95% CI=5,2-1,4; $p<0,05$), сдвиг в формуле нейтрофилов в сторону незрелых форм при поступлении (RR=2,9;95% CI=5,4-1,6; $p<0,05$). Положительное влияние на КЖ до ХЭ являлось способность передвигаться в пределах города (RR=0,32;95% CI=0,6-0,2; $p<0,05$).

Следующие предикторы как семейное положение, тяжелое состояние при поступлении и повышенное содержание АСТ в крови оказывают незначительное влияние, но при этом статистической значимости не имеют (табл. 4).

Таблица 2. Факторы, влияющие на основные показатели качества жизни пациентов, перенёсших холецистэктомию, до операции

Факторы	Наличие или отсутствие фактора	GIQLI<72 балла		Итого
		да	нет	
Пол	мужской	9	84	93
	женский	29	260	289
Возраст	моложе 65 лет	33	284	317
	65 лет и старше	5	60	65
Местожительства	Село	6	52	58
	Город	32	292	324
Наличие осложнения основного заболевания	есть	3	53	56
	нет	35	291	326
Наличие сопутствующих заболеваний	есть	17	156	173
	нет	21	188	209
Тип госпитализации	плановый	10	91	101
	экстренный	28	252	280
Пульс	норма	28	309	337
	повышено	10	34	44
Палочко-ядерные	норма	25	299	324
	повышено	13	44	57
СОЭ	норма	15	139	154
	повышено	23	204	227
Щелочная фосфотаза	норма	33	312	345
	повышено	5	31	36
Протеинурия	нет	33	308	341
	есть	5	35	40
Семейный статус	незамужем/неженат	11	84	95
	замужем/женат	27	260	287
Диагноз	острый холецистит	28	251	279
	хронический холецистит	10	92	102
Социальный статус	служащий	5	43	48
	рабочий	9	69	78
	безработный	1	46	47
	пенсионер	11	106	117
	учащийся	0	6	6
	индивидуальный труд	1	14	15
	домохозяйка	9	50	59
	служащий культа	0	2	2
	прочее	2	7	9
Инвалидность	нет	35	330	365
	есть	3	13	16
BMI индекс	норма	10	137	147
	25,0-29,9	21	111	132
	30,0-34,9	5	66	71
	свыше 35,0	2	29	31
Тяжесть состояния при поступлении	удовлетворительное	5	35	40
	средней тяжести	30	290	320
	тяжелое	3	18	21
Артериальное давление	норма	23	257	280
	повышено	14	81	95
	снижено	1	5	6
Сахар крови	норма	34	300	334
	повышено	4	43	47
Гемоглобин	норма	36	321	357
	снижено	2	22	24
Лейкоциты	норма	14	216	230
	повышено	24	127	151
Эозинофилы	норма	34	334	368
	повышено	4	9	13
Общий белок	норма	38	339	377
	снижено	0	4	4
Билирубин	норма	29	273	302
	повышено	9	70	79
АЛТ	норма	26	267	293
	повышено	12	76	88
АСТ	норма	25	271	296
	повышено	13	72	85
Коагулопатия	нет	37	335	372
	есть	1	8	9
ЭКГ изменения	нет	24	237	261
	есть	14	106	120
Активность пациента на момент анкетирования	постельный режим	3	9	12
	способны передвигаться в пределах квартиры	15	60	75
	способны передвигаться в городе	20	275	295
Итого		38	343	381

Таблица 3 (часть 1). Факторы, влияющие на основные показатели качества жизни пациентов, перенёсших холецистэктомию, через 6 мес. после операции.

Факторы	Наличие или отсутствие фактора	GIQLI<72 балла		Итого
		да	нет	
Пол	мужской	0	31	31
	женский	8	79	87
Возраст	моложе 65 лет	6	88	94
	65 лет и старше	2	22	24
Местожительства	село	0	15	15
	город	8	95	103
Наличие осложнения основного заболевания	есть	2	16	18
	нет	6	94	100
Наличие сопутствующих заболеваний	есть	3	48	51
	нет	5	62	67
Вид доступа	минилапаратомная холецисэктомия	2	20	22
	лапароскопическая холецистэктомия	6	90	96
Вид анестезии	наркоз	3	36	39
	региональная	5	74	79
Тип госпитализации	плановый	3	37	40
	экстренный	5	73	78
Койко-дни	менее 7 сут.	0	49	49
	7 и более сут.	8	61	69
Диагноз	острый холецистит	4	73	77
	хронический холецистит	4	37	41
После операционные осложнения	есть	2	16	18
	нет	6	94	100
Продолжительность операции	менее 1 ч.	3	36	39
	1-2 ч.	5	71	76
	3 ч. и более	0	3	3
Дней в ОРИТ	нет	5	93	98
	да	3	17	20
Социальный статус	служащий	0	15	15
	рабочий	1	28	29
	безработный	0	8	8
	пенсионер	5	39	44
	учащийся	0	2	2
	индивидуальный труд	0	4	4
	домохозяйка	1	13	14
	служащий культа	1	1	2
	прочее	0	15	15
Инвалидность	нет	7	105	112
	да	1	5	6
BMI индекс	норма	2	46	48
	25,0-29,9	3	39	42
	30,0-34,9	2	17	19
	свыше 35,0	1	8	9
Тяжесть состояния при поступлении	удовлетворительное	1	13	14
	средней тяжести	4	92	96
	тяжелое	3	5	8
Семейный статус	незамужем/неженат	2	29	31
	замужем/женат	6	81	87
Активность пациента на момент анкетирования	способны передвигаться в пределах квартиры	2	24	26
	способны передвигаться в городе	6	86	92

Наиболее высокое и статистически значимое ($p<0,05$) влияние на развитие низкого КЖ через 6 мес. оказывают следующие факторы: тяжелое состояние при поступлении (RR=8,3;95% CI=28,4-2,4), артериальная гипертензия при поступлении (RR=4,5;95% CI=17,7-1,1), анемия (RR=5,3;95% CI=21,6-1,3), гипопротеинемия (RR=5,5;95% CI=31,6-1,0).

Такие факторы как инвалидность, социальный статус – пенсионер, гипергликемия, повышение АЛТ, АСТ и повышение ЩФ, пребывание в ОРИТ оказывают среднее влияние на КЖ, но статистической значимости не имеют.

Следующие предикторы оказывают небольшое влияние, но имеют статистическую значимость ($p<0,05$): женский пол (RR=1,1;95% CI=1,0-1,2), проживание в городе (RR=1,1; 95% CI=1,0-1,2), пребывание в стационаре более 6 сут. (RR=1,1;95% CI=1,0-1,2). Положительное влияние на КЖ через 6 мес. после ХЭ оказывает среднее состояние тяжести на момент поступления (RR=0,2;95% CI=0,8-0,1) (табл. 5).

Таблица 3 (часть 2). Факторы, влияющие на основные показатели качества жизни пациентов, перенёсших холецистэктомию, через 6 мес. после операции.

Факторы	Наличие или отсутствие фактора	GIQLI<72 балла	Итого	Факторы
Пульс	норма	7	98	105
	повышено	1	12	13
Палочкоядерные	норма	7	90	97
	повышено	1	20	21
СОЭ	норма	4	46	50
	повышено	4	64	68
Щелочная фосфотаза	норма	6	96	102
	повышено	2	14	16
Протеинурия	нет	7	99	106
	есть	1	11	12
Артериальное давление	норма	3	83	86
	повышено	5	27	32
Сахар крови	норма	6	100	106
	повышено	2	10	12
Гемоглобин	норма	6	105	111
	снижено	2	5	7
Лейкоциты	норма	6	73	79
	повышено	2	37	39
Общий белок	норма	7	108	115
	снижено	1	2	3
Билирубин	норма	5	82	87
	повышено	3	28	31
АЛТ	норма	4	78	82
	повышено	4	32	36
АСТ	норма	4	77	81
	повышено	4	33	37
Коагулопатия	есть	0	0	0
	нет	8	110	118
ЭКГ- изменения	нет	6	72	78
	есть	2	38	40
Итого		8	373	381

Насколько стало известно, это первая подобная статья, в которой были включены и проанализированы достаточно широкий спектр потенциальных предикторов, которые могут повлиять на результаты КЖ пациентов, перенесших холецистэктомию. Достаточно большое количество исследований посвящено оценке влияния боли на результаты оперативного вмешательства, как до операции, так и после, в том числе и после холецистэктомии [11, 13-15, 21]. Интересное исследование провели BarryWright и др., в которой авторы рассматривали влияние предоперационной депрессии или полиморфизм гена транспортера серотонина, как предшествующий предиктор на результат лечения после лапароскопической ХЭ [27]. Однако, изучая литературу в этой области, авторы рассматривают, как правило, один или сочетание нескольких определенных факторов на результат того или иного лечения при различных патологиях. Публикаций с анализом свыше 30 факторов, которые могут потенциально оказать влияние на результат холецистэктомии, мы не встретили.

В результате собственных исследований пациентов с калькулезным холециститом до оперативного вмешательства главными факторами, снижающих КЖ являются инвалидность, тахикардия при поступлении, сдвиг в формуле нейтрофилов в сторону незрелых форм при поступлении, пациента и индекс BMI – 25,0-29,9. Несомненно, сочетанное влияние этих факторов, оказывает огромное влияние на основное заболевание и значительно снижает основные показатели КЖ.

Сдвиг в формуле нейтрофилов в сторону незрелых форм при поступлении говорит о наличии воспалительных, гнойных или бактериальных процессах в организме, что непосредственно отражается на самочувствии человека и основных его жизненных показателях. Негативное влияние таких факторов как изменения количества лейкоцитов, наличие анемии, предоперационного переливания крови и других предоперационных факторов на послеоперационное состояние пациентов при проведении экстренных и плановых операций изучали Bohnen J.D. и соавт. [6].

Если рассматривать пациентов с таким показателем как индекс BMI равный 25,0-29,9, то более 80% таких пациентов имеют метаболический синдром (диабет, гипертония, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе), которые ведут к развитию сердечно-сосудистых

заболеваний [18, 25]. Влиянию сердечно-сосудистых заболеваний на результаты операции и послеоперационное качество жизни посвящены следующие работы [8, 16], в которых основными триггерами развития сердечных аритмий считают чрезмерное напряжение вегетативной нервной системы, связанное с предоперационным стрессом и психоэмоциональным напряжением. Поскольку любое хирургическое вмешательство – это мощный стрессовый фактор, который обусловливает развитие симптомокомплекса вегетативной дисфункции в виде тахикардии, гипертензивных реакций, которые непосредственно оказывает влияние на предоперационное состояние пациента и отражается на основных показателях КЖ пациента.

Таблица 4. Факторы, влияющие на низкий уровень качества жизни пациентов до холецистэктомии

Факторы	RR	95%CI		p
		Ниж. гр.	Верх. гр.	
Женский пол	1,037	2,110	0,510	>0,05
Возраст 65 лет и более	0,739	1,821	0,300	>0,05
Сельский житель	1,047	0,459	2,392	>0,05
Наличие осложнения заболевания	0,499	0,159	1,567	>0,05
Наличие сопутствующих заболеваний	0,978	0,533	1,794	>0,05
Острый холецистит	1,024	0,516	2,032	>0,05
Плановый тип госпитализации	0,990	0,499	1,965	>0,05
Семейный статус – не замужем/не женат	1,231	0,635	2,385	>0,05
Социальный статус – пенсионер	0,919	1,790	0,472	>0,05
Инвалидность	4,324	13,626	1,372	<0,05
Состояние при поступлении – удовлетворительное	1,292	3,119	0,535	>0,05
Состояние средней тяжести	0,715	1,484	0,344	>0,05
Состояниетяжелое	1,469	4,388	0,492	>0,05
ИндексBMI – норма	0,569	1,136	0,285	>0,05
ИндексBMI – 25,0-29,9	2,330	4,261	1,274	<0,05
ИндексBMI – 30,0-34,9	0,662	1,635	0,268	>0,05
ИндексBMI – свыше 35,0	0,627	2,483	0,158	>0,05
Тахикардияприпоступлении	2,735	5,240	1,428	<0,05
Измененияна ЭКГ	1,269	2,365	0,681	-
Артериальная гипертензия при поступлении	1,756	3,255	0,948	-
Артериальная гипотензия при поступлении	1,689	10,375	0,275	-
Анемия	0,826	3,228	0,212	-
Лейкоцитоз	2,611	4,885	1,396	<0,05
Сдвиг в формуле нейтрофилов в сторону палочкоядерных и других незрелых форм при поступлении	2,956	5,430	1,609	<0,05
Ускоренная СОЭ при поступлении	0,961	1,783	0,518	>0,05
Протеинурия при поступлении	1,292	3,119	0,535	>0,05
Гипергликемия	0,836	2,250	0,311	>0,05
Гипопротеинемия	0	0	0	-
Гипербилирубинемия	1,186	2,403	0,586	>0,05
Повышение АЛТ	1,537	2,918	0,809	>0,05
Повышение АСТ	1,811	3,384	0,969	>0,05
Наличие коагулопатии	1,117	7,270	0,172	>0,05
Повышен уровень щелочной фосфатазы при поступлении	1,452	3,486	0,605	>0,05
Постельный режим	2,636	7,379	0,941	>0,05
Способны передвигаться только в пределах квартиры	2,661	4,846	1,461	>0,05
Способны передвигаться в городе	0,324	0,584	0,180	<0,05

Основными же предикторами развития низкого КЖ пациентов спустя 6 мес. после ХЭ являются: тяжелое состояние при поступлении, наличие артериальной гипертензии, анемия и гипопротеинемия.

В случае с артериальной гипертензией важно учитывать также влияние не только операционного стресса, но и влияние анестезии на организм человека. Неоспоримый факт, что артериальная гипертензия непосредственно влияет на КЖ пациента, посредством нарушения гемодинамики, что в последующем проявляется в виде метаболических нарушений – гипоксии, гиперкапнии и активации симпатической нервной системы. Даже у соматически здоровых людей во время проведения оперативного вмешательства и наркоза регистрируются достоверные изменения гемодинамических процессов. Проведенное исследование группой соавторов, было доказано, что в послеоперационном периоде у пациентов с артериальной гипертензией регистрировалось большее количество осложнений, в том числе сердечно-сосудистых и гнойно-септических по сравнению с пациентами без артериальной гипертензии [3]. Ряд авторов утверждают, что риск развития послеоперационных осложнений, а соответственно и снижение уровня КЖ пациента зависит от возраста, наличие сопутствующих патологий, в том числе сердечно-сосудистых и артериальной гипертензии [2, 4, 6, 17].

Также сопутствие такого фактора как анемия, играет важную роль в снижении уровня КЖ после операции, поскольку проведение операции, подразумевает огромный стресс и повышение всех метаболических процессов в организме, в том числе потребление кислорода. Причин возникновения анемий большое количество, они могут быть как сопутствующим заболеванием, так и результатам осложнения основного заболевания. Одно из возможных причин – это нарушение всасывания витаминов в результате воспалительных процессов в поджелудочной железе, желудке и двенадцатиперстной кишке, возникающих при калькулезном холецистите и как следствие, развитие авитаминозов и анемий. Сложность проведения операций у пациентов с тяжелыми формами анемий заключается в сокращении времени выполнения операции и минимальной потери крови, которая сказывается на послеоперационном состоянии пациентов. Результаты холецистэктомии у пациентов с серповидно-клеточной анемией и талассемией проводили ряд исследователей, где пришли к выводу, что риск послеоперационных осложнений у таких пациентов выше [1, 7, 22, 23].

Таблица 5. Факторы, влияющие на низкий уровень качества жизни пациентов через 6 мес. после холецистэктомии

Факторы	RR	95%CI		p
		Ниж. гр.	Верх. гр.	
Женский пол	1,101	1,030	1,177	<0,05
Возраст 65 лет и более	1,021	0,895	1,165	>0,05
Городской житель	1,084	1,025	1,147	<0,05
Наличие осложнения заболевания	1,852	0,405	8,464	>0,05
Наличие сопутствующи хзаболеваний	0,788	0,197	3,146	>0,05
Хронический холецистит	1,051	0,938	1,177	>0,05
Плановый тип госпитализации	1,170	0,294	4,649	>0,05
Семейный статус – не замужем/не женат	0,931	0,178	4,875	>0,05
Социальныйстатус – пенсионер	2,803	11,163	0,704	>0,05
Инвалидность	2,667	18,329	0,388	>0,05
ИндексBMI – норма	0,486	2,308	0,102	>0,05
ИндексBMI – 25,0-29,9	1,086	4,319	0,273	>0,05
ИндексBMI – 30,0-34,9	1,737	7,967	0,379	>0,05
ИндексBMI – свыше 35,0	1,730	12,556	0,238	>0,05
Тяжесть состояния при поступлении – удовлетворительное	1,061	7,997	0,141	>0,05
Тяжесть состояния при поступлении – среднее	0,229	0,846	0,062	<0,05
Тяжесть состояния при поступлении – тяжелое	8,250	28,464	2,391	<0,05
Тахикардия при поступлении	1,011	0,857	1,193	>0,05
Изменения на ЭКГ	0,650	3,076	0,137	>0,05
Артериальная гипертензия при поступлении	4,479	17,674	1,135	<0,05
Анемия	5,286	21,570	1,295	<0,05
Лейкоцитоз	0,675	3,193	0,143	>0,05
Сдвиг в формуле нейтрофилов в сторону палочкоядерных и других незрелых форм при поступлении	1,515	0,197	11,672	>0,05
Ускорение СОЭ при поступлении	0,978	0,884	1,081	>0,05
Протеинурия при поступлении	-	-	-	>0,05
Гипергликемия	2,944	12,997	0,667	>0,05
Гипопротеинемия	5,476	31,639	1,002	<0,05
Гипербилирубинемия	1,684	6,636	0,427	>0,05
Повышение АЛТ	2,278	8,607	0,603	>0,05
Повышение АСТ	2,189	8,279	0,579	>0,05
Наличие коагулопатии	0	0	0	-
Повышен уровень щелочной фосфатазы при поступлении	2,125	9,630	0,469	>0,05
ХЭ путем открытого доступа (МЛТ)	1,455	0,314	6,729	>0,05
Вид анестезии – наркоз	1,215	,306	4,826	>0,05
Продолжительность операции 1 ч. и менее	1,215	4,826	0,306	>0,05
Продолжительность операции 2-3 ч.	0,921	3,664	0,232	>0,05
Продолжительность операции свыше 3 ч.	0	0	0	-
Послеоперационное осложнение – есть	1,852	0,405	8,464	>0,05
Пребывание в ОРИТ после операции	2,940	11,320	0,764	>0,05
Койко-дни более 6	1,131	1,039	1,232	<0,05
Активность пациента на момент анкетирования (способны передвигаться только в пределах квартиры)	1,179	5,502	0,253	>0,05

Еще одним из важных предикторов развития низкого КЖ после 6 мес. после ХЭ является гипопротеинемия. Гипопротеинемия может также быть как сопутствующим заболеванием пациента (болезнь Крона, целиакия, язвенный колит, аллергический гастроэнтерит и т.д.), а также как результат калькулезного холецистита с развитием панкреатической недостаточности и

воспалительными процессами в тонком кишечнике в связи, с которыми происходит нарушение всасывания аминокислот. Следствиями гипопротеинемии могут быть увеличение веса, отечность, асцит, возможны трофические изменения кожи, повышение артериального давления и нарушение сердечного ритма. Общеизвестный факт, что гипопротеинемия считается одним из факторов риска, которое негативно сказывается на исходе операционного лечения при различных патологиях [10, 12, 19, 20, 24, 26].

Заключение

Таким образом, мониторинг основных параметров КЖ с использованием специализированных опросников, а также обязательный контроль и учет всех предикторов перед предшествующей операцией и после нее позволит своевременно диагностировать возможные послеоперационные осложнения, более точно спрогнозировать исход заболевания и скорректировать результаты лечения.

Литература (references)

1. Евстафьева И.И., Поддубный И.В., Исаев А.А.и др. Симультантная хорлецистэктомия у детей с гемолитической анемией// Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т.3, №1. – С. 66-70. [Evstaf'eva I.I., Poddubnii I.V., Isayev A.A. i dr. *Rossiiskii vestnik detskoi hirurgii, anesthesiologii v reanimatologii.* Russian bulletin of pediatric surgery, anesthesiology and resuscitation. – 2013. – V.3, N1. – P. 66-70. (in Russian)]
2. Матлубов М.М., Хамдамова Э.Г., Бобоев Ф.А. Оптимизация обезболивания у пожилых больных сопутствующей сердечно-сосудистой патологией при холецистэктомии (обзор литературы) // Достижение науки и образования. – 2020. – №58. – С. 39-44. [Matlubov M.M., Hamdamova E.G., Boboyev F.A. *Dostizhenie nauki i obrazovaniya.* Achievement of science and education. – 2020. – N58. – P. 39-44. (in Russian)]
3. Репникова Р.В., Голофаева О.И., Барбараш О.Л. Риск развития послеоперационных осложнений при лапароскопической холецистэктомии // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2010. – №24. – С. 79-81. [Repnikova R.V., Golofayeva O.I., Barbarash O.L. *Sibirskii vestnik gepatologii i gastroentherologii.* Siberian bulletin of hepatology and gastroenterology. – 2010. – N24. – P. 79-81. (in Russian)]
4. Сумин С.А., Волкова Н.А., Михин В.П.и др. Аритмическая активность миокарда на разных этапах анестезии и периоперационного периода у пациентов, подвергаемых холецистэктомии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т.16, №1. – С. 42-48. [Sumin S.A., Volkova N.A., Mikhin V.P., i dr. *Vestnik anesthesiologii i reanimatologii.* Bulletin of anesthesiology and resuscitation. – 2019. – V.16, N1. – P. 42-48. (in Russian)]
5. Хохлачева Н.А., Косарева Т.С., Лукашевич А.П. Новые подходы в изучении распространенности желчнокаменной болезни // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т.10, №3. – С. 281-287. [Hokhlacheva N.A., Kosareva T.S., Lukashevich A.P. *Archiv vnutrennei medicini.* Archives of internal medicine. – 2020. – V.10, N3. – P. 281-287. (in Russian)]
6. Bohnen J.D., Ramly E.P., Sangji N.F. et al. Perioperativeriskfactorsimpact outcomes in emergency versus nonemergency surgery differently: Time to separate our national risk-adjustment models? // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2016. – V.81, N1. – P. 122-30.
7. Brumm J., White R.S., Arroyo N.S. et al. Sickle Cell Disease is Associated with Increased Morbidity, Resource Utilization, and Readmissions after Common Abdominal Surgeries: A Multistate Analysis, 2007-2014 // Journal of the National Medical Association. – 2020. – V.112, N2. – P. 198-208.
8. Bulashova O.V., Malkov I.S., Malkova M.I., Ignatieva N.M. Cardiovascular diseases as factors in the operational risk in the surgery of cholelithiasis // Практическая медицина. – 2010. -Т.5, №44. – P. 102-105.
9. Eypasch E., Wood-Dauphinée S., Williams J.I. et al. The Gastrointestinal Quality of Life Index. A clinical index for measuring patient status in gastroenterologic surgery // Chirurgi. – 1993. – V.64. – P. 264-274.
10. Garg T., Chen L.Y., Kim P.H. et al. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy // BJU International. – 2014. – V.113, N6. – P. 918-923.
11. Guimaraes-Pereira L., Valdoleiros I., Reis P., Abelha F. Evaluating Persistent Postoperative Pain in One Tertiary Hospital: Incidence, Quality of Life, Associated Factors, and Treatment // Anesthesiology and Pain Medicine. – 2016. – V.6, N2. – P. 36461.

12. Ishizuka M., Shibuya N., Shimoda M. et al. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy in patients with cholecystolithiasis // Asian Journal of Endoscopic Surgery. – 2016. – V.9, N4. – P. 275-280.
13. Jess P., Jess T., Beck H., Bech P., Neuroticism in relation to recovery and persisting pain after laparoscopic cholecystectomy // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 1998. – V.33, N5. – P. 550-553.
14. Katz J., Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2009. – V.9, N5. – P.723-744.
15. Kehlet H., Edwards R.R., Buvanendran A. Persistent postoperative pain: Pathogenic mechanisms and preventive strategies // Seattle: International Association for the Study of Pain. – 2012. – V.9, N5. – P. 723-744.
16. Kulikov L.K, Batyanova E.I. Disorders of heart rhythm in surgical practice // Siberian Medical Review. – 2017. – V.3. – P. 26-31.
17. Lu S., Yan M., Li C. et al. Analysis of clinicopathological features and risk factors for postoperative complications in the elderly gastric cancer patients // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. – 2016. – V.19, N5. – P. 514-21.
18. Nappi S., Salia H., Virtanen V. Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy // Cardiology. – 2010. – V.93, N4. – P. 229-233.
19. Norberg Å., Rooyackers O., Segersvärd R., Wernerman J. Albumin Kinetics in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery // PLoS One. – 2015. – V.10, N8. – P. e0136371.
20. Omáromi A., Estenberg U., Hammarqvist F., et al. Simultaneous assessment of the synthesis rate and transcapillary escape rate of albumin in inflammation and surgery // Critical Care. – 2016. – V.20, N1. – P. 370.
21. Perkins F.M., Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors // Anesthesiology. – 2000. – V.93, N4. – P. 1123-1133.
22. Premawardhena A., Fernando R., Kumarage S. et al. Place for elective cholecystectomy for patients with severe thalassaemia: a retrospective case control study // BMC Research Notes. – 2019. – V.12, N1. – P. 245.
23. Ramdath A., Zeineddin A., Nizam W. et al. Outcomes after Cholecystectomy in Patients with Sickle Cell Disease: Does Acuity of Presentation Play a Role? // Journal of the American College of Surgeons. – 2020. – V.230, N6. – P. 1020-1024.
24. Soeters P.B., Wolfe R.R., Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2019. – V.43, N2. – P. 181-193.
25. Vilar L., Canadas V., Arruda M.J. et al. Comparison of metformin, gliclazide MR and rosiglitazone in monotherapy and in combination for type 2 diabetes // Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. – 2010. – V.54, №3. – P. 311-318.
26. Wei C., Yu Z., Wang G. et al. Low Pretreatment Albumin-to-Globulin Ratio Predicts Poor Prognosis in Gastric Cancer: Insight From a Meta-Analysis // Frontiers in Oncology. – 2021. – V.10. – P. 623046.
27. Wright B., Alexander D., Aghahoseini A. York Surgical Outcomes Research Team. Does preoperative depression and/or serotonin transporter gene polymorphism predict outcome after laparoscopic cholecystectomy? // BMJ Open. – 2016. – V.6, N9. – P. 007969.

Информация об авторах

Койшибаев Жандос Муратович – MD, PhD, MBA, доцент кафедры травматологии, ортопедии НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан. E-mail: zhandoskz_88@mail.ru

Койшибаева Лейла Мейрамовна – MD, PhD, MBA, доцент кафедры детских болезней с курсом эндокринологии, иммунологии, аллергологии НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан. E-mail: lelya_16_01@mail.ru

Тургунов Ермек Мейрамович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан. E-mail: turgunov@qmu.kz

Азизов Илья Сулейманович – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник НИИ Антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета, Смоленск, Российская Федерация. E-mail: ilyazizov@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.351-006.6-059 3.1.6 Онкология, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.17

СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ В СМОЛЕНСКОМ ОБЛАСТНОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ КЛИНИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ

© Соловьев В.И., Зуй В.С., Брук С.Л.

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

Резюме

Цель. Определить степень выраженности лечебного патоморфоза злокачественных опухолей прямой кишки после проведённого комплексного лечения, в виде неоадъювантной химиолучевой терапии, с последующим хирургическим лечением, в зависимости от степени распространённости и гистологической структуры опухоли.

Методика. На основании данных территориального канцеррегистра областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» (ОГБУЗ СООКД) была изучена официальная учетно-отчетная медицинская документация больных с морфологически подтверждённым диагнозом рака прямой кишки в период с 2017-2019 гг., которые находились на стационарном лечении и получали комплексное лечение, в виде неоадъювантной химиолучевой терапии, с последующим хирургическим лечением, после которого операционный материал был отправлен в отделение патологии ОГБУЗ СООКД на гистологическое исследование, с целью постановки окончательного диагноза и определения степени выраженности лечебного патоморфоза.

Результаты. Была изучена степень выраженности лечебного патоморфоза опухолей прямой кишки после неоадъювантного химиолучевого лечения в зависимости от степени распространённости и гистологической структуры. В Смоленской области, в период с 2017 по 2019 г., отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком прямой кишки (2017 – 29,8%, 2018 – 37,5%, 2019 – 32,7%). Гендерные особенности заболеваемости пациентов значительно не отличались. II стадия рака прямой кишки превалировала среди пациентов, получивших комплексную терапию, и составила 84,45%. У исследуемой когорты, аденокарцинома встречалась чаще остальных – в 96,4% случаев, и в ней отмечен наилучший результат на проведённое комплексное лечение, в виде лечебного патоморфоза (III степень – 21,4%, IV степень – 28,6%).

Заключение. Исходы комплексного лечения у пациентов, с подтверждённым диагнозом рак прямой кишки, напрямую зависят как от степени распространённости опухолевого процесса, так и от гистологической формы злокачественных опухолей.

Ключевые слова: рак прямой кишки, частота встречаемости, лечебный патоморфоз, неоадъювантная химиолучевая терапия

DEGREE OF SEVERITY OF THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS OF MALIGNANT RECTAL TUMORS AFTER COMPLEX TREATMENT IN THE SMOLENSK REGIONAL ONCOLOGICAL CLINICAL DISPENSARY

Solovyov V.I., Zuj V.S., Bruk S.L.

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

Abstract

Objective. To determine the severity of the therapeutic pathomorphosis of malignant tumors of the rectum after the complex treatment, in the form of neoadjuvant chemoradiation therapy, followed by surgical treatment, depending on the degree of prevalence and histological structure of the tumor.

Methods. Based on the data of the territorial cancer register of the regional state budgetary health care institution "Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary", the official registration and reporting medical documentation of patients with a morphologically confirmed diagnosis of rectal cancer in the period from 2017-2019, who were in hospital treatment, was studied with subsequent complex treatment in the form of neoadjuvant chemoradiation therapy, followed by surgical treatment, after which the surgical material was sent to the pathology department of the Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary for histological examination in order to make a final diagnosis and determine the severity of therapeutic pathomorphosis.

Results. The severity of the therapeutic pathomorphosis of rectal tumors after neoadjuvant chemoradiation treatment was studied, depending on the prevalence and histological structure. In the Smolensk region, in the period from 2017 to 2019, there was a tendency towards an increase in the incidence of rectal cancer (2017 – 29.8%, 2018 – 37.5%, 2019 – 32.7%). The gender characteristics of the patients' morbidity did not differ significantly. Stage II rectal cancer prevailed among patients who received complex therapy and amounted to 84.45%. In the studied cohort, adenocarcinoma occurred more often than others, in 96.4% of cases, and it showed the best result for the complex treatment, in the form of therapeutic pathomorphosis (III degree – 21.4%, IV degree – 28.6%).

Conclusion. The outcomes of complex treatment in patients with a confirmed diagnosis of rectal cancer directly depend on both the extent of the tumor process and the histological form of malignant tumors.

Keywords: rectal cancer, incidence, therapeutic pathomorphosis, neoadjuvant chemoradiation therapy

Введение

Рак прямой кишки (РПК) – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия прямой кишки и локализующаяся в пределах 15 см от ануса при измерении ригидным ректоскопом. Рак прямой кишки является одной из основных причин смертности во всем мире. Данная патология занимает третье место по частоте встречаемости после рака легкого и молочной железы. На долю РПК приходится более 9% всех случаев онкологической заболеваемости [3, 8].

Более 63% всех случаев рака прямой кишки приходится на развитые страны Западной Европы и США, где заболеваемость достигает 40 случаев на 100 000 тыс. населения. В странах с менее развитой экономикой, таких как Африка и Азия, частота заболеваемости составляет 5-8 случаев на 100000 тыс. населения. Средний показатель по Южной и Восточной Европе 23,6-33,8 случаев на 100000 тыс. населения [7, 9].

Значительно варьируются и показатели смертности. Ежегодно во всём мире регистрируется около 394 000 случаев смерти от РПК, что делает данную патологию четвертой по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний. В то время как в Северной Америке, Новой Зеландии, Австралии и Западной Европе смертность от рака прямой кишки среди мужчин и женщин значительно сократилась, а в некоторых странах Восточной Европы, наоборот, отмечена тенденция к увеличению показателей смертности на 5-15% каждые 5 лет [7].

В России РПК находится на третьем месте в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) органов желудочно-кишечного тракта и на седьмом в общей структуре онкологической заболеваемости. Заболеваемость раком прямой кишки на территории России составила 21 случай на 100 000 тыс. населения за 2018 г. [2].

Среди заболевших ЗНО мужчин в 2018 г. РПК составляет 5,5%, прочно занимая 6-е место после опухоли трахеи, бронхов, легкого (16,9%), предстательной железы (14,9%), кожи (10,2%, с меланомой – 11,7%), желудка (7,4%), ободочной кишки (6,6%). Среди заболевших женщин – 8-е место 4,5%, соответственно, вслед за раком молочной железы (20,9%), кожи (14.6%, с меланомой – 16,7%), тела матки (8,0%), ободочной кишки (7,2%), шейки матки (5,2%), желудка (4,6%), лимфатической и кроветворной ткани (4,5%). Смертность от рака прямой кишки среди мужского и женского населения составила 5 на 100000 тыс. населения [2].

Заболеваемость РПК кишки в Смоленской области в 2018 г. составила 12,0 на 100000 тыс. населения среди мужчин и 11,0 на 100000 тыс. населения среди женщин. Смертность от ЗНО в нашем регионе составила 8,3 на 100000 тыс. населения среди мужского контингента, 6,0 на 100000 тыс. населения среди женского соответственно [2].

Задачи: 1) Исследовать частоту встречаемости рака прямой кишки у жителей Смоленской области в период с 2017 по 2019 г. 2) Изучить степень выраженности лечебного патоморфоза в зависимости от гистологической структуры опухоли. 3) Изучить степень выраженности лечебного патоморфоза в зависимости от степени распространённости.

Методика

Основой исследования стали данные территориального канцеррегистра областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» (ОГБУЗ СООКД). Изучена официальная учетно-отчетная медицинская документация больных с подтверждённым диагнозом рака прямой кишки в период с 2017-2019 гг., которые находились на стационарном лечении и получали комбинированную неоадъювантную химиолучевую терапию по схеме: капецитабин+лучевая терапия (капецитабин 825 мг/м^2 внутрь, дважды в день, ежедневно, на протяжении курса лучевой терапии либо 900-1000 мг/м^2 внутрь, дважды в день с первого по пятый дни, каждой недели лучевой терапии. Лучевая терапия РОД 1,8 Гр 5 дней в неделю. СОД 50,4 Гр). В последующем, проводилось хирургическое лечение, после которого операционный материал был отправлен в отделение патологии ОГБУЗ СООКД на гистологическое исследования, для установления окончательного диагноза и определения степени выраженности лечебного патоморфоза. Статистическая обработка результатов исследования была выполнена с использованием расчета средних величин, критерия Стьюдента при критическом уровне значимости 0,05. Анализ осуществлялся с помощью пакета программ: Statistica 7, ОС Windows 10, Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе нашего исследования, в период с 2017 по 2019 г., в ОГБУЗ СООКД, 610 пациентов получили лечение, с морфологически подтверждённый диагнозом рака прямой кишки (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости и степень распространённости рака прямой кишки у пациентов в период с 2017-2019 гг.

Год	Стадия заболевания								Всего	
	I		II		III		IV			
2017	26	14,1	77	41,6	33	17,8	49	26,5	185	30,3
2018	28	12,3	92	40,5	47	20,7	60	26,4	227	37,2
2019	23	11,9	81	41,8	42	21,6	52	26,8	198	32,5
Всего	77	12,6	250	41,0	122	20,0	161	26,4	610	100,0

Можно сделать вывод о том, что имеется тенденция к увеличению заболеваемости РПК (2017 – 29,8%, 2018 – 37,5%, 2019 – 32,7%).

По определённым противопоказанием, не все больные получили комбинированную неоадъювантную химиолучевую терапию, с последующим хирургическим лечением. Основные причины отказа в проведении комплексного лечения представлены в табл. 2.

Из приведённой таблицы видно, что 164 человека (39,3%) не получили химиотерапию по основным причинам: патология сердечно-сосудистой, дыхательной системы, печени и почек, а также гематологические осложнения 94 (57,2%). Функционально-неоперабельный рак 154 (36,9%) главное противопоказание к операции. В лучевой терапии было отказано 99 (23,7%) пациентам.

Нами проанализированы результаты комплексного лечения 193 больных раком прямой кишки. Пациенты были обследованы в поликлиническом отделении и в последующем находились на стационарном лечении в хирургическом отделении №1 и отделении химиотерапии ОГБУЗ СООКД.

Таблица 2. Основные противопоказания к проведению комплексного неоадъювантного химиолучевого и хирургического лечения у пациентов с раком прямой кишки

<table>
<tr><td colspan="10">Противопоказания к проведению хирургического лечения</td></tr>
<tr><td colspan="10">Функционально-неоперабельный рак</td></tr>
<tr><td colspan="4">мужчины</td><td colspan="6">женщины</td></tr>
<tr><td colspan="2">Абс. число</td><td colspan="2">%</td><td colspan="2">Абс. число</td><td colspan="4">%</td></tr>
<tr><td colspan="2">84</td><td colspan="2">54,5%</td><td colspan="2">70</td><td colspan="4">45,5%</td></tr>
<tr><td colspan="10">Итого: 154 человека, 36,9%</td></tr>
<tr><td colspan="10">Противопоказания к химиотерапии</td></tr>
<tr><td colspan="2">Патология сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, поражение печени и почек</td><td colspan="2">Гематологические осложнения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия)</td><td colspan="2">Тяжёлое состояние больного по шкале Карновского 50% и более</td><td colspan="2">Кахексия</td><td colspan="2">Ранний рак прямой кишки 0-I стадия</td></tr>
<tr><td>Муж.</td><td>Жен.</td><td>Муж.</td><td>Жен.</td><td>Муж.</td><td>Жен.</td><td>Муж.</td><td>Жен.</td><td>Муж.</td><td>Жен.</td></tr>
<tr><td>25</td><td>22</td><td>24</td><td>23</td><td>15</td><td>12</td><td>7</td><td>6</td><td>17</td><td>13</td></tr>
<tr><td>15,2%</td><td>13,4%</td><td>14,6%</td><td>14%</td><td>9,1%</td><td>7,3%</td><td>4,3%</td><td>3,7%</td><td>10,4%</td><td>7,9%</td></tr>
<tr><td colspan="10">Итого: 164 человека 39,3%</td></tr>
<tr><td colspan="10">Противопоказания к проведению лучевой терапии</td></tr>
<tr><td colspan="2">Патология сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, поражение печени и почек</td><td colspan="2">Гематологические осложнения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия)</td><td colspan="2">Распад опухоли</td><td colspan="4">Ранний рак прямой кишки 0-I стадия</td></tr>
<tr><td>Муж.</td><td>Жен.</td><td>Муж.</td><td>Жен.</td><td>Муж.</td><td>Жен.</td><td colspan="2">Муж.</td><td colspan="2">Жен.</td></tr>
<tr><td>11</td><td>14</td><td>4</td><td>5</td><td>10</td><td>8</td><td colspan="2">25</td><td colspan="2">22</td></tr>
<tr><td>11,1%</td><td>14,1%</td><td>4,0%</td><td>5,0%</td><td>10,1%</td><td>8,0%</td><td colspan="2">25,2%</td><td colspan="2">22,2%</td></tr>
<tr><td colspan="10">Итого: 99 человек, 23,7 %</td></tr>
</table>

Больные с верифицированным диагнозом были внесены в базу данных областного популяционного ракового регистра. Разделение пациентов по полу и возрасту в этой группе показаны в табл. 3.

Таблица 3. Гендерные особенности больных РПК, получивших комплексное лечение

Пол	Средний возраст	Абс. число	%
Мужчины	65,9±9,6	97	50,3
Женщины	66,1±9,8	96	49,7
Итого	66,0±9,7	193	100%

Из таблицы видно, что мужчин было 97 (50,3%), женщин 96 (49,7%). Средний возраст мужчин составил 65,9±9,6 лет, женщин 66,1±9,8 год соответственно, общий показатель среднего возраста пациентов 66,0±9,7 лет. Можно сделать вывод о том, что показатель частоты встречаемости РПК у исследуемой группы больных, пролеченных в ОГБУЗ СООКД, среди мужского и женского населения, в период с 2017 по 2019 гг., примерно одинаков.

Степень распространённости злокачественных опухолей прямой кишки у пациентов, получивших комплексную терапию, представлены в табл. 4.

Таблица 4. Степень распространённости РПК по стадиям заболевания у пациентов, прошедших комплексную терапию

Стадия	TNM	Абс. число	%	Всего
I	T1N0M0	8	4,15	14
	T2N0M0	6	3,11	
II	T3N0M0	69	35,75	163
	T4aN0M0	51	26,42	
	T4bN0M0	43	22,28	
III	T4aN1M0	3	1,55	9
	T3N2aM0	2	1,04	
	T4bN1M0	3	1,55	
	T4bN2aM0	1	0,52	
IV	T4N0M1	5	2,59	7
	T4N2M1	2	1,04	
Итого		193	100	193

При анализе установлено, что в исследуемой группе более чем у половины больных РПК диагностирован во II стадии заболевания – 163 (84,45%), в I стадии – 14 (7,25%), в III стадии – 9 (4,66%), в IVстадии –7 (3,64%) случаев.

Разделение больных РПК в зависимости от гистологической структуры показаны в табл. 5.

Таблица 5. Варианты гистологической структуры РПК у исследуемого контингента

Гистологическя структура опухоли	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высокодифференцированная аденокарцинома	36	37,1	22	22,9	58	30,0
Умереннодифференцированная аденокарцинома	49	50,5	52	54,2	101	52,3
Низкодифференцированная аденокарцинома	5	5,2	8	8,3	13	6,72
Плоскоклеточный неороговевающий рак	1	1	6	6,3	7	3,63
Слизеобразующая аденокарцинома	6	6,2	8	8,3	14	7,26
Итого	97	100%	96	100%	193	100%

Установлено, что аденокарцинома преобладала среди гистологических форм РПК 186 (96,4%) случаев. На долю умереннодифференцированной аденокарциномы приходится большая половина всех случаев 101 (52,3%). На втором месте по частоте встречаемости стоит аденокарцинома высокой степени дифференцировки 58 (30,0%). Третье место занимает слизеобразующая аденокарцинома 14 (7,26%) случаев, на четвёртом месте стоит низкодифференцированная аденокарцинома 13 (6,72%), пятое место приходится на плоскоклеточный неороговевающий рак 7 (3,63%). Высокодифференцированная аденокарцинома преобладала у мужчин – 36 (37,1%) случаев. Аденокарцинома умеренной степени дифференцировки встречалась примерно одинаково у 49 мужчин (50,5%) и 52 женщин (54,2%). Низкодифференцированная аденокарцинома в 8 (8,3%) случаев, плоскоклеточный неороговевающий рак в 6 (6,3%) случаев, слизеобразующая аденокарцинома 8 (8,3%) превалировала у женщин. Результаты изучения лечебного патоморфоза у больных РПК описаны в табл. 6, 7, 8.

Таблица 6. Выраженность лечебного патоморфоза в опухолях прямой кишки после комплексного лечения у мужчин в зависимости от степени распространённости процесса

Стадия	Степень выраженности лечебного патофморфоза								Всего	
	I		II		III		IV			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	0	0,0	1	25	3	75	0	0,0	4	4,12
II	23	27,4	31	36,9	25	29,8	5	6,0	84	86,6
III	1	20,0	2	40,0	1	20,0	1	20,0	5	5,2
IV	0	0,0	4	100	0	0,0	0	0,0	4	4,1
Итого									97	100

Таблица 7. Выраженность лечебного патоморфоза в опухолях прямой кишки после комплексного лечения у женщин в зависимости от степени распространённости процесса

Стадия	Степень выраженности лечебного патоморфоза								Всего	
	I		II		III		IV			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	1	10,0	3	30,0	6	60,0	0	0,0	10	10,4
II	14	17,7	36	45,6	14	17,7	15	19,0	79	82,3
III	0	0,0	2	50,0	1	25,0	1	25,0	4	4,2
IV	2	66,7	0	0,0	1	33,3	0	0,0	3	3,1
Итого									96	100

По собственным данным можно сделать заключение о том, что при II стадии РПК отмечена наилучшая реакция на проведённую комплексную терапию как у женщин (IV степень лечебного

патоморфоза составила 19,0%, так и у мужчин (III степень лечебного патоморфоза составила 29,8%. Наихудшие результаты отмечены у больных с IV стадией РПК как среди мужского – II степень лечебного патоморфоза встретилась в 100%, так и женского I степень лечебного патоморфоза у 66,7% больных.

Таблица 8. Степень выраженности лечебного патоморфоза РПК у изучаемой группы больных в зависимости от гистологической структуры опухоли

Гистологическая структура опухоли	Степень выраженности лечебного патоморфоза								Всего	
	I		II		III		IV			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высокодифференцированная аденокарцинома	15	25,9	23	39,7	16	27,6	4	6,9	58	30,05
Умереннодифференцированная аденокарцинома	22	21,8	43	42,6	25	24,8	11	10,9	101	52,3
Низкодифференцированная аденокарцинома	1	7,7	7	53,8	4	30,8	1	7,7	13	6,73
Плоскоклеточный неороговевающий рак	0	0,0	3	42,9	3	42,9	1	14,3	7	3,62
Слизеобразующая аденокарцинома	3	21,4	4	28,6	3	21,4	4	28,6	14	7,25
Итого									193	100

У больных, лечебный патоморфоз III и IV степени чаще встречался при слизеобразующей аденокарциноме (III степень – 21,4%, IV – 28,6%) и плоскоклеточном неороговевающем раке (III степень – 42,9%, IV степень – 14,3%).

Низкие результаты ответа на проведённое комплексное лечение отмечены у пациентов с аденокарциномой высокой степени дифференцировки (I степень – 25,9%, II степень – 39,7%), умереннодифференцированной аденокарциномой (I степень – 21,8%, II степень – 42,6%) и аденокарциномой низкой степени дифференцировки (I степень – 7,7%, II степень – 53,8%).

Обсуждение результатов исследования

На протяжении последних десятилетий в большинстве зарубежных стран и в России регистрируется рост заболеваемости раком прямой кишки (РПК) и смертности от него. По последним данным, на территории нашего государства РПК ежегодно выявляется у 26 тыс. человек и около 17 тыс. погибают от этого онкологического заболевания [3, 4].

При использовании монохирургического лечения, 5-летняя выживаемость пациентов РПК по данным онкологов клиники Mayo, находится в пределах 85-90%, 70-75% и 35-40% соответственно, а при IV стадии заболевания ниже 5% [11]. По данным раковых регистров и результатов рандомизированных исследований, 5-летняя частота локальных рецидивов у пациентов, получивших только монохирургическое лечение, составляет от 20% до 30% [15]. Из литературного наблюдений, 5-летняя частота локальных рецидивов в случае использования только хирургического лечения в I стадии заболевания колеблется в диапазоне 5-15%, II стадии 20-30%, III-20-50% [13]. J. Tepper и соавторы приводят следующие сведения о 5-летней частоте рецидивов рака прямой кишки после монохирургического лечения в соответствии с модифицированной классификацией Astler-Coller: B2 (T3N0-22%), B3 (T4N0) – 53%, C2 (T3N1-2) 47%, C3 (T4N1-2) – 67% [16].

Становится очевидным, что лечение данной патологии только хирургическим путём не может улучшить исход данного заболевания, поэтому в настоящее время применяется комплексный метод, в частности, неоадъювантная химиолучевая терапия, с последующим хирургическим лечением. В 2006 г. A. De Paoli и авторы опубликовали результаты лечения 53 пациентов, которым проводили предоперационную химиотерапию капецитабином в сочетании с лучевой терапией. Частота полного патоморфологического ответа варьировала от 9% до 29% [10].

Согласно данным Якимовой Т.П. и авт., при исследовании 50 больных, в возрасте от 42 до 76 лет, с подтверждённым диагнозом РПК, среди гистологических форм злокачественных опухолей в 24 случаях (48%) установлена умереннодифференцированная аденокарцинома, у 18 (36%) больных выявлена низкодифференцированная аденокарцинома, у 8 пациентов диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома, составившая наименьший процент (16%).

Результаты лечения РПК существенно зависят от вида опухоли, степени злокачественности, распространенности процесса, состояния организма и методы лечения. Своевременное выявление характера опухоли существенно влияет на исходы лечения и продления жизни больных в послеоперационном периоде. Несмотря на установившуюся во всем мире практику использования лучевой терапии в качестве неоадъювантного метода лечения РПК, показана достаточно высокая радиорезистентность из-за того, что среди морфологических вариантов преобладают железистые формы. В связи с этим, при лечении опухолей прямой кишки, большую роль играет морфологический тип и своевременно проведенное лечение [6].

В исследовании Филиппова Н.А и авт. было проведено гистологического исследование послеоперационного материала 52 больных раком прямой кишки в возрасте от 30 до 69 лет, получивших лучевую терапию. Среди морфологических форм РПК преобладала аденокарцинома различной степени дифференцировки (у 8 больных высокодифференцированная, у 21 – умереннодифференцированная, у 11-низкодифференцированная и у 12 – слизистая). После проведения термолучевой терапии, была оценена степень выраженности лечебного патоморфоза (1 степень – 7 пациентов, 2 степень – 22, 3 степень – 21, у 2 пациентов лечебного патоморфоза не наблюдалось). Низкодифференцированная и слизистая аденокарцинома показали высокий результат на проведённую комплексную терапию, патоморфоз 3 степени составил 54,5% [5].

По данным Борсукова Ю.А. и авт., комбинированное лечения рака прямой кишки в сочетании с программой полирадиомодификации позволяет достигнуть показателей лечебного патоморфоза III степени у 18,7% пациентов, IV степени – у 7,4% и у 26,1% суммарно. Следует отметить, что эти показатели выше или на уровне наиболее высоких результатов, опубликованных в литературе [1].

По результатам D. Pettersson и соавт., полный лечебный патоморфоз после короткого курса в сочетании с химиотерапией и отсроченным хирургическим лечением был достигнут у 11,8% больных [14].

Несмотря на недостатки послеоперационного химиолучевого лечения, руководство США в области радиационной онкологии, специально занимающееся проблемами рака прямой кишки, (Myerson R.J.-Radiation Oncology Center and Mallinckrodt Institute of Radiology / Washington University School of Medicine; Mohiuddån M.-Department of Radiation Oncology, University of Kentucky Medical School; Rich T.A.-Department of Radiation Oncology, University of Virginia, Health Sciences Center), считает, что применение комплексной терапии демонстрирует лучший эффект при оказании помощи пациентам с диагнозом РПК [12, 13].

В ходе нашего исследования мы выявили тенденцию к увеличению числа впервые заболевших раком прямой кишки в Смоленской области в период с 2017 по 2019 г. (2017 – 29,8%, 2018 – 37,5%, 2019 – 32,7%), что сходится с мировыми показателями заболеваемости РПК.

Исходя из результатов нашей работы видно, что на долю аденокарциномы различной степени дифференцировки приходится 186 (96,4%) случаем, что полностью соответствует литературным данным.

Рак прямой кишки на второй стадии встречался чаще всех, и, соответственно, показал наилучшие результаты на проведённую комплексную терапию как у женского (4 степень – 19,0%) так и у мужского (3 степень – 29,8%) полов.

Гистологические формы рака прямой кишки в виде слизеобразующей аденокарциномы (3 степень – 21,4%, 4 степень – 28,6%) и плоскоклеточного неороговевающего рака (3 степень – 42,9%, 4 степень – 14,3%) показали наилучший ответ на комплексную терапию, в то время как аденокарциномы высокой (I степень – 21,8%, II степень – 42,6%) и средней степени дифференцировки (I степень – 7,7%, II степень – 53,8%) продемонстрировали худший ответ на проведённое лечение.

Выводы

1. Из приведённых данных за 2017, 2018, 2019 годы отмечается тенденцию к увеличению числа впервые заболевших раком прямой кишки в Смоленской области (2017 г. – 29,8%, 2018 г. – 37,5%, 2019 г. – 32,7%).
2. У пациентов во II стадии рака прямой кишки отмечен лучший результат на проведённое комплексное лечение (IV степень лечебного патоморфоза отмечена в 19,0% случаев у женщин, III степень лечебного патоморфоза 29,8% у мужчин).
3. Среди гистологических форм опухолей прямой кишки слизеобразующая аденокарцинома и плоскоклеточный неороговевающий рак оказались наиболее чувствительны на проведённую

комплексную терапию. При данном морфологическом типе опухоли лечебный патоморфоз III и IV степени отмечен чаще остальных, и составил соответственно (III степень – 21,4%, IV – 28,6%) и (III степень – 42,9%, IV степень – 14,3%).

Литература (references)

1. Барсуков Ю.А. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиофикации // Вопросы онкологии. – 2008. – Т.54, №3. – С. 350-353. [Barsukov Y.A. *Voprosy onkologii*. Oncology issues. – 2008. – V.54, N3. – P. 350-353. (in Russian)]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. илл. – 236 с. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. (red.) *Sostoyanie onkologicheskoj pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu* – M.: MNIOI im. P.A. Gercena, filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii, 2018. ill. – 236 p. (in Russian)]
3. Мартынюк В.В. Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) // Практическая онкология: избранные лекции. – 2004. – №1. – С. 151. [Martynyuk V.V. *Prakticheskaya onkologiya: izbrannyye lektsii*. Practical oncology: selected lectures. – 2004. – V.1, N2. – P. 151. (in Russian)]
4. Пророков В.В., Власов О.А., Тупицын Н.Н. Современное состояние проблемы лечения и прогноза колоректального рака // Вопросы онкологии. – 2014. – Т.60, №2. – С. 28-33. [Prorokov V.V., Vlasov O.A. *Voprosy onkologii*. Oncology issues. – 2014. – V.60, N2. – P. 28-33. (in Russian)]
5. Филиппова Н.А. Морфологические аспекты лечебного патоморфоза рака прямой кишки после предоперационной термолучевой терапии // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2002. – Т.13, №4. – С. 13. [Filippova N.A. *Vestnik RONTS imeni N.N. Blokhina RAMN*. Bulletin of the Russian Oncology Center N.N. Blokhin Russian Academy of Medical Sciences. – 2002. – V.13, N4. – P. 13. (in Russian)]
6. Якимова Т.П., Свинаренко А.В. Клинико-морфологическая характеристика рака прямой кишки // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина». – 2007. – №14 – С. 774. Yakimova T.P., Svinarenko A.V. *Vestnik Kharkovskogo natsionalnogo universiteta imeni V.N. Karazina. Seriya «Meditsina»*. Bulletin of the V.N. Karazin Kharkiv National University. Series "Medicine". – 2007. – N14 – P. 774. (in Russian)]
7. Bouvier A.M., Bonithon. Kopp C. Epidemiology and screening of colorectal cancer // Best Practice Research Clinical Gastroenterology. – 2002. – V.4, N16. – P. 187-199.
8. Boyle P., Furley J. Mortality and survival in breast cancer and colorectal cancer // Clinical practice of oncology. – 2005. – V.2, N9. – P. 424-425.
9. Boyle P., Leon M.E. Epidemiology of colorectal cancer // British Medical Bulletin. – 2002. – V.64, N6 – P. 125.
10. De Paoli A., Chiara S., Luppi G. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study // Annals Oncology. – 2006. – V.17, N2. – P. 246-251.
11. Hobday T.J, Erlichman C. Adjuvant therapy of colon cancer: a review // Clinical colorectal cancer. – 2002. – V.1, N4. – P. 230-236.
12. Kondo Y., Issa J.P. Epigenetic changes in colorectal cancer // Cancer Metastasis Reviews. – 2004. – V.23, N6 – P. 29-39.
13. Myerson R.J., Mohiudden M., Rich T.A. Rectal Cancer // Clinical Radiation Oncology. – 2000. – V.6, N2. – P. 728.
14. Pettersson D. Tumor regression in the randomized Stockholm III trial of radiation therapy regimens for rectal cancer // British Surgical Journal. – 2015. – V.102, N8. – P. 972.
15. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer // The New England Journal of Medicine. – 1997. – V.336, N12 – P. 980-987.
16. Tepper J.E., Cohen A.M., Wood W.C. et al. Postoperative radiation therapy of rectal cancer // International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics. – 1987. – V.13, N2. – P. 5-10.

Информация об авторах

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: solovyev-nk@list.ru

Зуй Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zuy67@mail.com

Брук Сергей Леонидович – ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sergebruk@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.36–071.7 3.1.6 Онкология, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.18

ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫЯВЛЕНИИ ГЕМАНГИОМ ПЕЧЕНИ

© Наджафова Вафа Низами кызы

Азербайджанский Медицинский Университет, Азербаджан, Баку, ул. братьев Мардановых, 100

Резюме

Цель. Сравнительная оценка возможностей лучевых методов в дифференциальной диагностике гемангиом печени у больных с избыточной массой тела и ожирением.

Методика. Было проведено двухэтапное исследование. В исследование были включены 22 пациента с первичной гемангиомой печени без дистрофии печени и 18 пациентов с гемангиомой и ожирением. На следующем этапе исследования у 25 пациентов с гемангиомой, но без ожирения в печени, и у 15 человек с гемангиомой и ожирением была изучена локализация и количество гемангиом. Экзогенность печени изучалась по результатам УЗИ у пациентов без (34) и с жировой дистрофией печени (27). Больным проведены следующие исследования: магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ).

Результаты. Исследование показало, что локализация гемангиомы в печени с обструкцией и без нее у 11 из 22 пациентов, идентифицированных с помощью МРТ, только с 1 гемангиомой в печени, что составляет 50% соответствующей исследовательской группы. Многочисленные гемангиомы были обнаружены в печени у 3 из 15 пациентов или у 20% пациентов с ожирением II степени. Результаты, полученные в исследованиях МРТ и СКТ, показывают, что у пациентов с или без ожирения печени чаще всего присутствуют единичные гемангиомы. С помощью УЗИ было выявлено, что у 31 пациента из 34-х без стеатоза наблюдалась гиперэхогенность печени.

Заключение. Определенные перспективы ранней и дифференциальной диагностики очаговых новообразований печени открылись в результате разработки и последующего внедрения в клиническую практику лучевых методов визуализации - магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования и компьютерной томографии. При сравнительной оценке информативности и чувствительности методов лучевой диагностики, в частности, УЗИ, КТ, МРТ, по полученным данным УЗИ, сопоставимый информативностью с МРТ и превышающий информативность КТ, обеспечивает уже на начальном этапе обследования точную диагностику мелких капиллярных гемангиом печени. При развитии крупных кавернозных гемангиом, метод КТ оказался информативнее других визуальных диагностических методов. Таким образом, анализ диагностических возможностей всех используемых в работе методов в своевременном выявлении и дифференциации различных видов очагов поражения в печени показал, что все они обладают разными степенями чувствительности и специфичности, из-за индивидуальных технических особенностей и физических принципов получения диагностических изображений. Но в большинстве случаев оптимальная диагностика требует использования всего комплекса в качестве универсального подхода в исследования печени.

Ключевые слова: ожирение печени, гемангиома, МРТ, КТ, МСКТ

INFORMATIVENESS OF RADIATION DIAGNOSTICS METHODS IN THE DETECTION OF LIVER HEMANGIOMAS

Najafova Vafa Nizami

Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku, Mardanov brothers St., 100

Abstract

Objective. Comparative assessment of the capabilities of radiation methods in the differential diagnosis of liver hemangiomas in patients with overweight and obesity.

Methods. To do this, we conducted a two-step study. The study included 22 patients with primary hepatic hemangioma without liver dystrophy and 18 patients with hemangioma and obesity. At the next stage of the study, the location and number of hemangiomas were studied in 25 patients with hemangioma, but without obesity in the liver, and in 15 people with hemangioma and obesity. The exogenousness of the

liver was studied according to the results of ultrasound in patients without (34) and with fatty degeneration of the liver (27). Tatients underwent the following examinations: magnetic resonance imaging (MRT), computed tomography (CT) and ultrasound (USI).

Results. The study showed that localization and hemangiomas in the liver with and without obstruction. In 11 of 22 patients identified by MRI there was only 1 hemangioma in the liver, which is 50% of the corresponding study group. Numerous hemangiomas were found in the liver in 3 out of 15 patients or in 20% of patients with grade II obesity. Results from MRT and KT studies indicate that patients with or without obesity in the liver are more likely to have single hemangiomas. With the help of ultrasound, it was revealed that in 31 out of 34 patients without steatosis, hyperechogenicity of the liver was observed.

Conclusion. Certain prospects for early and differential diagnosis of focal liver neoplasms have opened up as a result of the development and subsequent introduction into clinical practice of radiation imaging methods – magnetic resonance imaging, ultrasound, and computed tomography. With a comparative assessment of the information content and sensitivity of methods of radiation diagnostics, in particular, ultrasound, CT, MRI, according to the obtained ultrasound data, comparable in information content with MRI and exceeding the information content of CT, it provides an accurate diagnosis of small capillary hemangiomas of the liver already at the initial stage of the examination. With the development of large cavernous hemangiomas, the CT method turned out to be more informative than other visual diagnostic methods. Thus, the analysis of the diagnostic capabilities of all methods used in the work in the timely detection and differentiation of various types of lesions in the liver showed that they all have different degrees of sensitivity and specificity, due to individual technical features and physical principles of obtaining diagnostic images. But in most cases, optimal diagnosis requires the use of the entire complex as a universal approach to liver studies.

Keywords: fatty liver, hemangioma, MRT, CT,USE

Введение

Определенные перспективы ранней и дифференциальной диагностики очаговых новообразований печени открылись в результате разработки и последующего внедрения в клиническую практику лучевых методов визуализации - магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования и компьютерной томографии [1]. Указываются на некоторые трудности в этой области, являющейся очень важной с точки зрения улучшения результатов базовой терапии, особенно на фоне ее диффузных изменений, в частности, при избыточной массе тела и жировой дистрофии печени больных, в количестве которых наблюдается выраженный рост. [2]. В связи с этим, представилось интересным изучить особенности их проявлений у больных с очаговыми образованиями печени, частоту их выявляемости, а также систематизировать диагностические критерии с использованием различных известных методов лучевой диагностики, таких как МРТ, КТ и УЗИ, которые, являясь в настоящий момент неинвазивными и высокоэффективными методами в диагностике вторичных новообразований печени, имеют, при отсутствии специфичности данных как клинических, так и лабораторных методов, большое практическое значение в обследовании метастатических поражений исследуемого органа гепатобилиарной системы. [4, 5]. Не определяемые, благодаря увеличению разницы в интенсивности или эхогенности между интактными и патологически измененными тканями, при обычном исследовании так называемые «скрытые» очаги, выявляются с использованием дополнительно специальных контрастных препаратов [3, 9]. Менее половины гемангиом печени имеют такие клинические симптомы, которые в основном наблюдаются при достижении больших гемангиом стромы печени, как боль и тяжесть в верхней части живота. К обстоятельствам, способствующим обострению гемангиом печени можно отнести: возраст, длительный прием различных лекарств, женский пол, прием эстрогенов, использование оральных контрацептивов, беременность, прием средств для облегчения симптомов менопаузы и т.д. Диагностика гемангиом печени проводится в основном традиционным УЗИ, компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией, ангиографией, MSKT [7, 8]. Возможность широкого разнообразия, почти полное отсутствие облучения сделали ультразвук первым диагностическим шагом, используемым для диагностики гемангиом печени. Сравнительная оценка результатов последовательных рентгенологических исследований также считается надежным методом в определении наличия доброкачественного процесса. Чувствительность ультразвукового исследования при дифференциации гемангиом печени от злокачественных образований составляет примерно 90-95%, а специфичность 75-81% [6].

Целью исследования явилась сравнительная оценка возможностей лучевых методов в дифференциальной диагностике гемангиом печени у больных с избыточной массой тела и ожирением.

Методика

Для этого мы провели двухэтапное исследование. На первом этапе в исследовании приняли участие 22 пациента с гемангиомами без жировой дистрофии печени и 18 пациентов с гемангиомами и ожирением печени II степени. Вовлечение пациентов в исследование основано на принципе добровольности. На этом этапе количество гемангиом у пациентов определяли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). На следующем этапе исследования 25 человек с гемангиомами, но без ожирения, и 15 человек с гемангиомами и ожирением, то есть жировой дистрофией (стеатоз), второй степени. На этом этапе количество и локализацию гемангиом у пациентов исследовали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Критерии приема пациентов: возраст от 25 до 60 лет, отсутствие вирусных гепатитов, наследственных дистрофических и метаболических изменений в печени, отсутствие соматических и инфекционных заболеваний, отсутствие вредных привычек: курения и употребления алкоголя. Для выполнения одной из основных задач нашего исследования нами в каждой группе выделены больные с очаговыми новообразованиями как на фоне нормальной печени, так и на фоне метаболических нарушений в ней. Обследуемые пациенты были сопоставимы по возрасту и полу. Больным проведены следующие исследования: магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Статистический анализ был проведен по отдельным группам пациентов в зависимости от применяемых методов лучевой диагностики и наличия нормальной печени и ее дистрофических поражений. Статистические гипотезы при сравнении выборок в условиях нормального распределения проверялись с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрических критериев. Номинальные переменные представлялись в виде абсолютных и относительных частот (%).

Результаты исследований и их обсуждение

В результате проведенных исследований по выявлению количественных показателей гемангиом, определённых с помощью МРТ, одиночные гемангиомы были обнаружены у 11 из 22 пациентов, не страдающих ожирением, что составляет 50% от общего числа обследованных (табл. 1). Аналогичное количество гемангиом было выявлено у 18 пациентов с гемангиомой печени, но с диагностированным у них ожирением II степени, что составляло 61,1%. При количественном исследовании гемангиом случаи выявления 2 новообразований наблюдались в печени 6 человек из 22 без ожирения печени, то есть данная проблема диагностировалась в 27,3% случаев. В группе из 18 человек со второй степенью ожирения печени по результатам МРТ у 5 человек или в 27,8% случаев были обнаружены 2 гемангиомы.

Таблица 1. Показатели по наличию гемангиом печени, выявленные при МРТ

Количество гемангиом	Пациенты без стеатоза		Пациенты со стеатозом	
	Абс.	%	Абс.	%
1	11	50,0	11	61,1
2	6	27,3	5	27,8
3 и более	5	22,7	2	11,1
Всего	22	100,0	18	100,0

При определении количества гемангиом в печени методом МРТ у 22,7% пациентов соответствующей группы (у 5 из 22 пациентов) без метаболических нарушений в органе количество опухолевых образований составило 3 и более. В результате исследования только у 2 из 18 пациентов с ожирением печени II степени выявлялись 3 или более диагностированных опухолей, что составляет 11,1% от общего числа лиц соответствующей исследуемой группы. Инструментальные исследования пациентов с гепатоцеллюлярными гемангиомами и без них с помощью мультиспиральной компьютерной томографии - МСКТ показало, что 16 больных без стеатоза из 25 имели одну единственную гемангиому в печени, что составляло 64% соответствующей группы (табл. 2). В результате проведенного нами МСКТ 15 пациентов с метаболическими нарушениями, у 8 из них была выявлена только одна гемангиома, что составляет 53,3% от общего количества обследуемых соответствующей группы.

По полученным данным, 5 из 25 пациентов, у которых не наблюдалось ожирение печени, или у 20% пациентов в этой группе в печени диагностировались 2 гемангиомы, а 4 из 15 пациентов в другой группе на фоне ожирения печени II степени, то есть 26,7% вовлеченных в исследования лиц так же имели 2 гемангиомы.

Таблица 2. Количественные показатели гемангиом печени, выявленные методом МСКТ

Количество гемангиом	Без стеатоза		Со стеатозом	
	Абс.	%	Абс.	%
1	16	64,0	8	53,3
2	5	20,0	4	26,7
3 и более	4	16,0	3	20,0
Всего	25	100,0	15	100,0

Сравнительная оценка количественных показателей гемангиом печени, выявленных с помощью МСКТ выявила то факт, что случаи наличия 3-х и более гемангиом в печени были обнаружены с помощью данной методики у 4 из 25 пациентов без дистрофических изменений, что составляет соответственно 16%. Многочисленные гемангиомы были обнаружены также у 3 из 15 пациентов или 15% с гепатоцеллюлярной карциномой и ожирением II степени. Результаты исследования с помощью МРТ и МКСТ показали, что пациенты с печеночной гепатоцеллюлярной опухолью или без нее часто имели единственный элемент, характерный для гемангиомы. У 62,5% из 40 пациентов, у которых не было жировой дистрофии в печени, на стадии определения локализации гемангиомы с использованием УЗИ, соответствующая патология была обнаружена в левой части печени, а в исследовании с участием 35 человек с жировой дистрофией зарегистрированные показатели были несколько ниже и составили 51,4% (табл. 3). По данным МРТ у 23,3% пациентов в группе из 30 лиц, на фоне отсутствия жировой дистрофии печени, у гемангиомы были обнаружены в правой доле печени. В группе больных с дистрофическими нарушениями этот показатель составлял 15,0%.

Таблица 3. Области распространения гемангиом печени по результатам МРТ, МСКТ и УЗИ

Доли печени	Лучевые методы диагностики					
	МРТ		МСКТ		УЗИ	
	гемангиома печени (%)	стеатоз +гемангиома печени (%)	гемангиома печени (%)	стеатоз +гемангиома печени (%)	гемангиома печени (%)	стеатоз +гемангиома печени (%)
Левая	66,7	80,0	56,3	57,1	62,5	51,4
Правая	23,3	15,0	18,8	19,0	22,5	37,1
Хвостатая	6,7	5,0	9,4	9,5	10,0	5,7
Квадратная	3,3	0,0	15,6	14,3	5,0	5,7
Всего	30	20	32	21	40	35

В процессе использования МСКТ гемангиомы были обнаружены на правой стороне печени у 18,8% субъектов в группе из 32 человек, у которых не было признаков ожирения печени. В то же время в исследуемой группе из 21 человека с жировой дистрофией печени II степени, только у 19,0% пациентов гемангиомы по результатам МСКТ были локализованы в правой доле печени. В ходе исследования в печени, а. При определении локализации гемангиом с помощью УЗИ у 37 пациентов, у которых была зафиксирована жировая дистрофия II степени и составляющих 37,1% от общего количества обследуемых, сосудистая опухоль была обнаружена в правой части печени. Однако в группе из 40 пациентов, у которых жировая дистрофия печени не регистрировалась, этот показатель был несколько ниже и составил 22,5%. В результате исследования локализации гемангиом в хвостатой доле печени с проведением МРТ они диагностировались у 6,7% пациентов без жировой дистрофии в печени (n=30). В группе пациентов с метаболическими нарушениями в печени при использовании соответствующего рентгенологического метода локализация гемангиом в исследуемой части печени была выявлена 5% лиц (n=20). В группе пациентов с жировой дистрофией печени и без нее по данным МРТ, КТ и УЗИ размеры гемангиомы печени были выявлены в диапазоне 5-10 см. Частота встречаемости гемангиом в этом размере по данным МРТ составила 9,1%, в исследуемой группе больных без жировой дистрофии печени II степени (n=20). При использовании аналогичного диагностического метода в другой группе показатели составили 16,7% (табл. 4). Частота гемангиом размером от 5 до 10 см у пациентов без стеатоза печени (n=32) по данным МСКТ составляла 24%, у пациентов со стеатозом (n=21) этот показатель был несколько выше – 33,3%.

Таблица 4. Размеры гемангиом печени по результатам МРТ, КТ и УЗИ

Размеры гемангиом	Лучевые методы					
	МРТ		МСКТ		УЗИ	
	гемангиома печени (n=30) (%)	стеатоз +гемангиома печени (n=20) (%)	гемангиома печени (n=32) (%)	стеатоз +гемангиома печени (n=21) (%)	гемангиома печени (n=40) (%)	стеатоз +гемангиома печени (n=35) (%)
До 5 см	90,9	83,3	64,0	60,0	76,5	81,5
5 – 10 см	9,1	16,7	24,0	33,3	17,6	11,1
Более 10-см	-	-	12,0	6,7	5,9	7,4

На этапе определения размеров гемангиом печени в исследуемых группах со стеатозом печени и без него методом УЗИ у 11,1% пациентов со стеатозом II степени регистрировали опухоли размером 5-10 см. Однако в контрольной группе больных (n = 40), не имевших стеатоза печени, по результатам УЗИ, частота гемангиом с размером 5-10 см была выявлена в 17,6% случаев.

В нашем исследовании по определению эхогенности печени, повышение которой указывает на развитие патологического процесса в органе у пациентов с ожирением печени и без него, с помощью УЗИ выявило тот факт, что у 31 пациента из 34-х без стеатоза наблюдалась гиперэхогенность печени (таблица 5). Такие же структурные изменения в печени диагностировались у 18,5% пациентов другой группы (n=27). В этом случае выявленные различия между группами были статистически достоверны ($\chi 2$=32,85 и p=0,0001).

Таблица 5. Экзогенность печени по результатам УЗИ у пациентов без и с жировой дистрофией печени

Эхогенность печени	Пациенты без стеатоза с гемангиомой печени (%)		Пациенты со стеатозом и с гемангиомой печени (%)		Статистика	
	Sayla	%-lə	Sayla	%-lə	χ^2	p
Гиперэхогенность	31	91,2	5	18,5	32,85	0,0001
гипоэхогенные	2	5,9	7	25,9	4,81	0,0283
изоэхогенные	1	2,94	0	0,0	0,81	0,3690
Изогипоэхогенные	0	0,0	14	51,9	22,88	0,0001
Изогиперэхогенные	0	0,0	1	3,7	1,28	0,2580
Всего	34	100,0	27	100,0	-	-

Гипоэкзогенность печени была обнаружена у 7 пациентов из «основной» группы (n=27) с жировой дистрофией II степени и гемангиомой печени, что охватывает 25,9% из общего числа исследуемых в этой группе (χ^2=4,81 и p=0,0283).

Заключение

Определенные перспективы ранней и дифференциальной диагностики очаговых новообразований печени открылись в результате разработки и последующего внедрения в клиническую практику лучевых методов визуализации - магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования и компьютерной томографии. При сравнительной оценке информативности и чувствительности методов лучевой диагностики, в частности, УЗИ, КТ, МРТ, по полученным данным УЗИ, сопоставимый информативностью с МРТ и превышающий информативность КТ, обеспечивает уже на начальном этапе обследования точную диагностику мелких капиллярных гемангиом печени. При развитии крупных кавернозных гемангиом, метод КТ оказался информативнее других визуальных диагностических методов. Таким образом, анализ диагностических возможностей всех используемых в работе методов в своевременном выявлении и дифференциации различных видов очагов поражения в печени показал, что все они обладают разными степенями чувствительности и специфичности, из-за индивидуальных технических особенностей и физических принципов получения диагностических изображений. Но в большинстве случаев оптимальная диагностика требует использования всего комплекса в качестве универсального подхода в исследования печени.

Литература (References)

1. Скирда И.Ю., Гладун В.М., Закревская О.В. Точность методов визуализации в диагностике острого холецистита // Гастроэнтерология. – 2015. – Т.55, № 1. – С. 31–41 [Skirda I.Ju., Gladun V.M., Zakrevskaja O.V. Tochnost' metodov vizualizacii v diagnostike ostrogo holecistita // Gastrojenterologija. – 2015. – V.55, N1. – P. 31-41. (in Russian)]
2. Черкасов М.Ф., Грошилин В.С., Бурцев Д.В., Нуртдинова Г.И., Алимова Р.И., Фролов А.И. Оценка эффективности эндохирургического лечения непаразитарных кист и 139 доброкачественных новообразований печени. Журн. Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. – С. 67-73 [Cherkasov M.F., Groshilin V.S., Burcev D.V., Nurtdinova G.I., Alimova R.I., Frolov A.I. Ocenka jeffektivnosti jendohirurgicheskogo lechenija neparazitarnyh kist i 139 dobrokachestvennyh novoobrazovanij pecheni. Zhurn. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – 2015. – № 1. – S. 67-73. (in Russian)]
3. Шабанова М.С. Сопоставление результатов измерения степени стенозирования просвета коронарных артерий при компьютерной томографии, внутрисосудистом ультразвуковом исследовании и коронарной ангиографии. Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2016. – Т.6, №3. – С. 38-47. [Shabanova M.S. Sopostavlenie rezul'tatov izmerenija stepeni stenozirovanija prosveta koronarnyh arterij pri komp'juternoj tomografii, vnutrisosudistom ul'trazvukovom issledovanii i koronarnoj angiografii. Rossijskij Jelektronnyj Zhurnal Luchevoj Diagnostiki. – 2016. – V.6, №3. – P. 38-47. (in Russian)]
4. Kim B., Byun J.H., Lee J.H. et al. Imaging findings of primary hepatic angiosarcoma on gadoxetate disodium-enhanced liver MRI: comparison with hepatic haemangiomas of similar size // Clinical Radiology. – 2018. – V.73. – P. 244-253.
5. Tateyama A., Fukukura Y., Takumi K. et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging features of hepatic hemangioma compared with enhanced computed tomography // World Journal of Gastroenterology. – 2012. – V.18, N 43. – P. 6269-6276-1007-9327, 2219-2840.
6. Jang J.Y., Kim M.Y., Jeong S.W. et al. Current consensus and guidelines of contrast enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions // Clinical and Molecular Hepatology. – 2013. – V19. – P. 1-16.
7. Semelka R.C., Nimojan N., Chandana S. et al. MRI features of primary rare malignancies of the liver: a report from four university centres // European Radiology. – 2018. – V 28. – P. 1529-1539.
8. Ward W.H., Fluke L.M., Hoagland B.D., Gregory J, Zarow J.M., et al. The Role of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in the Diagnosis of Choledocholithiasis: Do Benefits Outweigh the Costs? // American Journal of Surgery. – 2015. – N7. – P. 720-725.
9. Xiao-Feng Wu, Xiu-Mei Bai, Wei Yang et al. Differentiation of atypical hepatic hemangioma from liver metastases: Diagnostic performance of a novel type of color contrast enhanced ultrasound // World Journal of Gastroenterology. – 2020. – V 26, N 9. – P. 960-972.

Информация об авторе

Наджафова Вафа Низами кызы – старший лаборант кафедры лучевой диагностики и терапии Азербаджанского медицинского университета. E-mail: Statya2021@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 578.27: 612.017.11 3.1.6 Инфекционные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.19

СДВИГИ НЕКОТОРЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У IgG-ПОЗИТИВНЫХ ЛИЦ К ГЕРПЕСНОЙ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ

© Караваева Т.М., Максименя М.В., Епифанцева Н.В., Паршина А.А., Скобова Ю.В., Чикичева Е.А., Чикичева М.А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39а

Резюме

Цель. Изучить уровень общих иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-10) в сыворотке крови у IgG-позитивных лиц к микст-инфекции: цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса и Эпштейн-Барра**.**

Методика. В сыворотке крови лиц с выявленными IgG к герпесной микст-инфекции (цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса и Эпштейн-Барра) методом иммуноферментного анализа определен уровень общего IgG, общего IgA, общего IgM, TNF-α, IL-1β, IL-10.

Результаты. В сыворотке крови IgG-позитивных лиц (IgM-) к герпесной микст-инфекции при отсутствии клинических проявлений в сравнении с людьми, у которых не выявлены антитела к данным вирусам, регистрируются низкие концентрации иммуноглобулинов (общих IgM, IgA, IgG), и высокий уровень провоспалительных (IL-1β, TNF-α) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов.

Заключение. У IgG-позитивных лиц одновременно к нескольким герпесвирусам даже при отсутствии клинических проявлений наблюдаются некоторые молекулярные изменения в иммунной системе.

Ключевые слова: герпесвирусы, вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, микст-инфекция, иммуноглобулины, цитокины

IMMUNE MOLECULAR BIOMARKERS SHIFTS IN HERPES MIXED INFECTION IgG-POSITIVE INDIVIDUALS

Karavaeva T.M., Maximenya M.V., Epifantseva N.V., Parshina A.A., Skobova J.V., Chikicheva E.A, Chikicheva M.A.

Chita State Medical Academy, Gorky St., 39a, 672000, Chita, Russia

Abstract

Objective. Quantification of the serum immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) and cytokines (TNF-α, IL-1β, IL-10) in herpes-mixed-infection-IgG-positive individuals.

Methods. We measured the total serum immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) and cytokines (TNF-α, IL-1β, IL-10) in herpes-mixed infection-IgG-positive individuals (herpes simplex, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus) without any clinical manifestation using ELISA method.

Results. We revealed low total serum immunoglobulins and higher proinflammatory (TNF-α, IL-1β) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines level in herpes-mixed infection-IgG-positive individuals without clinical manifestation in comparison to herpes-mixed infection-IgG-negative individuals.

Conclusion. Variations of immune biomarkers can be observed in simultaneous infection with different Herpes viruses though the absence of clinical symptoms.

Keywords: Herpes-viruses, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, mixed-infection, immunoglobulins, cytokines

Введение

В последние годы особое положение в структуре инфекционных болезней занимают герпетические инфекции, характеризующиеся широким распространением, высокой частотой вирусоносительства, атипичным течением и разнообразной клинической картиной. Эти инфекции встречаются в виде моно-, микст- и коинфекций и могут протекать бессимптомно (латентно) как в острой, так и в хронической персистирующей форме с рецидивирующим течением, а также в виде атипичной хронической активной инфекции [5]. Вирусы герпеса поражают практически все органы и системы организма человека, способствуя развитию внутриутробной инфекции плода, неопластических процессов, а также возникновению других патологий, таких как рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, менингит, энцефалит, гепатит, пневмония и многие другие [7].

Особенность течения заболевания состоит в том, что герпесвирусы способны не только персистировать, но и репродуцироваться в иммунных клетках, обуславливая их гибель и снижение функциональной активности, что обеспечивает длительное нахождение патогена в организме человека с формированием пожизненной иммуносупрессии [2]. Многие механизмы ответа на внедрение герпесвирусной инфекции схожи, но при этом описаны некоторые особенности реагирования макроорганизма на отдельные представители вирусов герпеса [13], при этом, остаются малоизученными иммунные показатели у лиц, перенесших микст-инфекцию, в отсутствие её клинических проявлений.

Целью настоящей работы явилось изучение уровня общих иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-10) в сыворотке крови у IgG-позитивных лиц к микст-инфекции: цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса и Эпштейн-Барра.

Методика

Контрольная группа состояла из 12 относительно здоровых IgG, IgM-отрицательных лиц к вирусам герпеса в возрасте от 17 до 30 лет (6 мужчин и 6 женщин). Исследуемая группа: 15 человек без клинических проявлений герпес-вирусной патологии, с выявленными в сыворотке крови IgG (IgM-) к микст-инфекции (ВПГ+ЦМВ+ВЭБ) в сопоставимом соотношении по полу и возрасту с контролем. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки), исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Критериями исключения из групп исследования являлись: острая патология инфекционного и неинфекционного генеза; хронические заболевания в стадии обострения; хронические заболевания в стадии декомпенсации; наличие в анамнезе перенесенных острых заболеваний с выраженной клинической картиной в течение последнего месяца, беременность.

Уровень иммуноглобулинов (общего IgGA, общего IgM, общего IgG) и цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-10) в сыворотке определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов реагентов ИФА-БЕСТ (Россия).

Статистический анализ данных полученных результатов проведен с помощью программ Microsoft Excel, Biostat. Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей), для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применен критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В сыворотке крови IgG-позитивных лиц к микст-инфекции (цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса, Эпштейн-Барра) наблюдаются более низкие цифры концентраций иммуноглобулинов по сравнению с контролем: общего IgM в 1,6 раза, общего IgA в – 1,9 раза, общего IgG в – 1,6 раза (табл. 1).

Таблица 1. Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови у IgG-позитивных лиц к герпесной микстинфекции (цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса, Эпштейн-Барра)

Параметры/группы мг/мл	Контроль (n=12)	IgG-позитивные лица (n=15)
Общий IgM	1,891 (1,413; 2,194)	1,192 (0,933; 1,384), p=0,010
Общий IgA	2,672 (1,681; 2,743)	1,363 (1,182; 1,578), p=0,010
Общий IgG	14,237 (12,875; 5,131)	8,701 (7,663; 10,812, p<0,001

Примечание: n – число обследованных лиц; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем

При исследовании уровня цитокинов в сыворотке крови установлено, что их величины, напротив, превышают контрольные: IL-1β в 2,9 раза, IL-10 в 1,8 раза; регистрируются цифры TNF-α, в то время как у IgG, IgM-отрицательных лиц к герпес-вирусам данный цитокин в большинстве случаев не определяется (табл. 2).

Таблица 2. Уровень цитокинов в сыворотке крови у IgG-позитивных лиц к микстинфекции (цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса, Эпштейн-Барра)

Параметры/группы пг/мл	Контроль (n=12)	IgG-позитивные лица (n=15)
TNF-α	0,000 (0,000; 0,063)	0,819 (0,101; 3,056, p=0,034
IL-1β	1,099 (0,499; 1,501)	3,275 (1,523; 5,558), p=0,003
IL-10	0,012 (0,011; 0,011)	0,022 (0,013; 0,052), p=0,022

Примечание: n – число обследованных лиц; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем

Возможно, выявленные различия концентраций иммуноглобулинов и цитокинов в сыворотке крови у IgG-позитивных лиц относительно людей IgG, IgM-отрицательных к герпес-инфекции связано с длительным присутствием вирусов в тканях, не подлежащих иммунному надзору, чему способствует вирусиндуцированная иммуносупрессия. Так, возбудители герпеса способны снижать экспрессию как самих антител, так и антигенов MHC I и II классов, молекул адгезии лейкоцитов ICAM-I и LFA3 [4]. Выявлено: цитомегаловирус подавляет гуморальный иммунный ответ путем генерации трех белков, кодируемых генами TRL11/IRL11, UL119-UL118 и RL13, которые имеют функциональные свойства рецепторов FcγR. Вирусные FcγR, по существу, нейтрализуют константную область IgG-антител [8]. Вирус Эпштейна-Барра способен стимулировать продукцию IL-1, IL-6 с помощью собственного белка gp350/220 с увеличением притока В-лимфоцитов в очаг инфекции, что расширяет возможности для их заражения с развитием хронической инфекции с персистенцией вируса в лимфоцитах на протяжении всей жизни [1].

Более высокие цифры как провоспалительных (IL-1β, TNF-α), так и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в сыворотке крови лиц с выявленными IgG к герпесвирусам, возможно, обусловлены некоторой напряженностью иммунной защиты. За секрецию IL-1β, TNF-α ответственны многие клетки [3], в том числе и Natural Killer T-cell, которые сохраняют мРНК для трансляции этих белков еще до активации антигенами [10]. Продукция IL-10 может являться регулирующим фактором в условиях экспрессии провоспалительных веществ, так как его основная роль заключается в подавлении избыточной активности иммунной протекции. При этом, герпесная инфекция самостоятельно стимулирует его генерацию, активируя Treg-клетки, а именно Tr1-субпопуляцию [6]. Установлено также, что ВЭБ кодирует белок BGRFI, гомологичный интерлейкину-10 человека, и повторяющий его аминокислотный состав [1]. Вероятно, вирусы используют этот путь, чтобы уклониться от иммунного ответа и установить постоянные / латентные инфекции.

Стоит отметить то, что изученные цитокины являются как молекулами защиты макроорганизма, так и активными участниками формирования герпес-ассоциированных осложнений: нейродегенерации [11], дисфункции плаценты и мертворождения [9], опухолевого процесса [12] и других.

Выводы

1. В сыворотке крови IgG-позитивных лиц (IgM-) к герпес-микстинфекции по сравнению с IgG, IgM-отрицательными людьми регистрируется низкий уровень иммуноглобулинов (общих IgM, IgA, IgG).
2. Уровень провоспалительных (IL-1β, TNF-α) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в сыворотке крови IgG-позитивных лиц (IgM-) к герпесной микстинфекции возрастает относительно IgG, IgM-отрицательных людей.

Литература (references)

1. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Волкова А.В. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции // Детские инфекции. – 2014. – №2. – С. 28-33. [Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Volkova A.V. *Detskie infektsii.* Children's infections. – 2014. – N2. – P. 28-33. (in Russian)]
2. Исаков Д.В., Исаков В.А., Алексеева Е.А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике респираторных и герпесвирусных инфекций // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – №27(5). – С. 76-84. DOI: 10.32756/0869- 5490-2018-5-76-84 [Isakov D.V., Isakov V.A., Alekseeva E.A. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. Clinical pharmacology and therapy. – 2018. – N27(5). – P. 76-84. (in Russian)]
3. Караваева Т.М., Хышиктуев Б.С., Фалько Е.В. и др. Патогенетические взаимосвязи обмена высших жирных кислот и цитокинового профиля в пораженных участках кожи при псориазе. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – №1. – С. 65-70. [Karavaeva T.M., Khyshiktuev B.S., Fal'ko E.V. i dr. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2014. – N1. – P. 65-70. (in Russian)]
4. Луценко М.Т., Соловьева А.С. Иммунные изменения в периферической крови беременных, перенесших обострение в период гестации герпес-вирусной инфекции // Современные проблемы науки и образования. – 2010. – №2. – С. 68-74. [Lutsenko M.T., Solov'eva A.S. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* Modern problems of science and education. – 2010. – N2. – P. 68-74. (in Russian)]
5. Любошенко Т.М. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение ацientов с герпетической инфекцией // Забайкальский медицинский вестник [Электронный журнал]. – 2015 – №1. – С. 18-23. URL. http://zabmedvestnik.ru/journal/2015/1/4.pdf, дата обращения 05.12.2019. [Lyuboshenko T. M. Zabaikal'skii meditsinskii vestnik [Elektronnyi zhurnal] TRANS-Baikal medical Bulletin [Electronic journal].– 2015 – N1. – P. 18-23. URL. http://zabmedvestnik.ru/journal/2015/1/4.pdf (in Russian)]
6. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Цитокиновый статус у больных герпесвирусными инфекциями // Инфекционные болезни. – 2011. – № 9(1). – С.19-22. [Nagoev B.S., Kambachokova Z.A. Infektsionnye bolezni. Infectious disease. – 2011. – N9(1). – P.19-22. (in Russian)]
7. Сижажева А.М., Сижажева А.Л. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции методом ПЦР // Международный научный журнал "Инновационная наука". – 2015 – №12. – С. 286-289. [Sizhazheva A.M., Sizhazheva A.L. *Mezhdunarodnyi nauchnyi zhurnal "Innovatsionnaya nauka".* International scientific journal "Innovative science".– 2015 – N12. – P. 286-289. (in Russian)]
8. Anna Aiello, Giulia Accardi, Giuseppina Candore et al. Role of Immunogenetics in the Outcome of HCMV Infection: Implications for Ageing // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – N20(3). – P. 685. DOI:10.3390/ijms20030685
9. Chan G., Stinski M.F., Guilbert L.J. Human cytomegalovirus-induced upregulation of intercellular cell adhesion molecule-1 on villous syncytiotrophoblasts // Biology of Reproduction. – 2004. – N71(3). – P. 797-803.
10. Chung B.K., Priatel J.J., Tan R. CD1d Expression and Invariant NKT Cell Responses in Herpesvirus Infections Front // Immunology. – 2015. – N6. – P. 312. DOI:10.3389/fimmu.2015.00312
11. D'Anna L., Abu-Rumeileh S., Fabris M. et al. Serum interleukin-10 levels correlate with cerebrospinal fluid amyloid beta deposition in Alzheimer disease patients // Neurodegenerative Diseases. – 2017. – N17. – P. 227-234. DOI: 10.1159/000474940
12. Millares L., Barreiro E., Cortes R. et al. Tumor-associated metabolic and inflammatory responses in early stage non-small cell lung cancer: Local patterns and prognostic significance // Lung Cancer. – 2018. – N122. – P. 124-130. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.06.015

13. Mogensen T.H., Paludan S.R. Molecular pathways in virus-induced cytokine production // Microbiology and Molecular Biology Reviews. – 2001. – N65(1). – P. 131-150. DOI:10.1128/MMBR.65.1.131-150.2001

Информация об авторах

Караваева Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, доцент кафедры химии и биоихимии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail.: KaTany1@yandex.ru

Максименя Мария Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, ассистент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Епифанцева Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

*Паршина Анастасия Анатольевн*а – аспирантка кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Скобова Юлия Владимировна – студентка ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Чикичева Елизавета Андреевна – студентка ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Чикичева Маргарита Андреевна – студентка ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-002.5: [616.915+616.9-097] 3.1.22 Инфекционные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.20

ПРОБЛЕМА КОИНФЕКЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ В СОВРЕМЕННЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

© Лапшина И.С.[1, 2], Мякишева Т.В.[3]

[1]*ГБУЗ Калужской области «ОКТБ», Россия, 248003, Калуга, ул. М. Горького, 85*

[2] *Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского, Россия, 248023, Калуга, ул. Степана Разина, 26*

[3]*ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Резюме

Цель. Оценить половозрастной и социальный состав пациентов с коинфекцией туберкулез и ВИЧ (ТБ/ВИЧ) и ее влияние на клинику, исходы и результаты лечения в условиях улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу (ТБ).

Методика. Проанализированы заболеваемость, распространенность ВИЧ и заболеваемость ТБ/ВИЧ в Калужской области в 2016-2020 гг. на основании данных форм отчетности №8, 33 и 61. Изучены медицинская документация (ф. 003/у, ф. 025/у) генеральной совокупности больных с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ (n=106) и больных ТБ впервые выявленных в 2015-2019 гг. (n=1159).

Результаты. Калужская область относится к регионам с достоверно улучшающейся эпидемиологической ситуацией по ТБ, но с ростом распространенности ВИЧ-и, отсутствием снижения заболеваемости коинфекцией ТБ/ВИЧ и ростом доли ТБ/ВИЧ среди впервые выявленных больных туберкулезом. Пациенты с ТБ/ВИЧ достоверно чаще выявляются при обращении за медицинской помощью (58,4%) по сравнению с пациентами с ТБ (41,7%). Среди больных ТБ/ВИЧ 2/3 составляют мужчины, преимущественно в возрасте 35-44 лет. Среди больных ТБ/ВИЧ достоверно больше безработных (68,8%) и лиц БОМЖ (9%). В клинике при ко-инфекции значимо выше доля генерализованного туберкулеза (4,7%), наличия бактериовыделения (65%) и МЛУ возбудителя (16%). Эффективный курс лечения значимо реже установлен среди больных коинфекцией ТБ/ВИЧ (62,3%). Доля умерших почти в 3 раза выше среди пациентов ТБ/ВИЧ не получавших АРВТ.

Заключение. Сочетание ТБ/ВИЧ является негативным и может оказать неблагоприятное влияние на эпидемиологическую ситуацию по ТБ в дальнейшем.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, коинфекция, эпидемиологическая ситуация

THE PROBLEM OF TUBERCULOSIS AND HIV CO-INFECTION IN MODERN EPIDEMIOLOGICAL CONDITIONS

Lapshina I.S.[1,2], Myakisheva T.V.[3]

[1]*GBUZ Kaluga region "OKTB", Russia, 248003, Kaluga, st. M. Gorky, 85*

[2] *Kaluga State University K.E. Tsiolkovsky, Russia, 248023, Kaluga, st. Stepan Razin, 26*

[3] *Smolensk State Medical University, Krupskaya St., 28, 214019, Smolensk, Russia*

Abstract

Objective. To assess the gender, age and social composition of patients with tuberculosis and HIV (TB/HIV) co-infection and its impact on the clinic, outcomes and treatment results in the context of improving the epidemiological situation of tuberculosis (TB).

Methods. The incidence, prevalence of HIV and the incidence of TB/HIV in the Kaluga region in 2016-2020 were analyzed. based on the data of reporting forms N8, 33 and 61. Medical documentation (f.00/y, f.025/y) of the general population of patients with TB/HIV comorbidity (n=106) and TB patients newly diagnosed in 2015 were studied – 2019 (n=1159).

Results. Kaluga Region belongs to the regions with a significantly improving TB epidemiological situation, but with an increase in the prevalence of HIV, no decrease in the incidence of TB/HIV co-infection, and an increase in the proportion of TB/HIV among newly diagnosed TB patients. Patients with TB/HIV are significantly more likely to be detected when seeking medical help (58.4%) compared to patients with TB (41.7%). Among TB / HIV patients, 2/3 are men, mostly aged 35-44 years. Among TB/HIV patients there are significantly more unemployed (68.8%) and homeless people (9%). In a clinic with co-infection, the proportion of generalized tuberculosis (4.7%), the presence of bacterial excretion (65%) and MDR of the pathogen (16%) is significantly higher. An effective course of treatment was significantly less frequently established among patients with TB/HIV co-infection (62.3%). The proportion of deaths is almost 3 times higher among TB/HIV patients who have not received ART.

Conclusion: the combination of TB/HIV is negative and may have an adverse effect on the TB epidemiological situation in the future.

Keywords: tuberculosis, HIV, co-infection, epidemiological situation

Введение

Туберкулез по-прежнему является ведущей инфекционной болезнью, с которой связаны серьезные экономические последствия [1, 7]. В течение последних 10 лет в результате внедрения новых методов выявления и диагностики туберкулеза, а также совершенствования стандартов лечения заболевания в России удалось достигнуть снижения величин основных показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу [4, 7, 9]. Однако, по мнению ведущих экспертов, особенностями современной эпидемической обстановки по туберкулезу, позволяющими прогнозировать новый виток эпидемии заболевания, являются рост пораженности населения ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) и увеличение удельного веса туберкулеза с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя в контингенте противотуберкулезных диспансеров [2, 5, 7, 9]. Эпидемическая ситуация по обеим болезням в стране значительно разнится от региона к региону. В 2018 г. в России были отмечены субъекты федерации, где выявление новых случаев заражения ВИЧ на 100 тыс. населения не превышало 20 человек, а также те, где число заражений превышало 130 человек. Та же ситуация и с общим числом живущих с ВИЧ: на Кавказе этот показатель на 100 тыс. населения менее 100 человек, а в подавляющем большинстве сибирских и уральских регионов – более 1 тыс. [9]. Подобная дифференциация характерна для всех показателей эпидемиологической ситуации. Исходя из вышесказанного, мы считаем важным уделить внимание региональным аспектам рассматриваемых заболеваний.

Целью нашей работы было оценить половозрастной и социальный состав пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ и ее влияние на клинику, исходы и результаты лечения в условиях улучшения эпидемиологической ситуации по ТБ.

Методика

В ходе исследования были проанализированы эпидемиологические показатели по заболеваемости, распространенности туберкулеза и ВИЧ-инфекции, а также сочетанной коинфекции ТБ/ВИЧ в Калужской области. Все результаты оценивались на основании данных форм отчетности №8, 33 и 61 за 2016-2020 гг. Была изучена медицинская документация (ф. 003/у, ф. 025/у) генеральной совокупности больных с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-и (n=106) впервые выявленных в Калужской области в 2015-2019 гг. Сравнение проводилось с генеральной совокупностью больных туберкулезом впервые выявленных в 2015-2019 гг. (n=1159).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica-10.0. Первичные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин (абс/%). Оценка значимости различий количественных данных проведена с применением t-критерия Стьюдента, качественных признаков – при помощи критерия $\chi 2$ и его модификации – точный критерий Фишера. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принят равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Заболеваемость ТБ в РФ за последние годы (2016-2020 гг.) снизилась в 1,6 раза с 53,3 на 100 тыс. населения в 2016г до 32,4 на 100 тыс. в 2020г, суммарные темпы снижения составили 39,2%. Распространенность ТБ в РФ снизилась в 1,7 раза с 121,3 на 100 тыс. населения в 2016г до 70,3 на 100 тыс. в 2020г, суммарные темпы снижения составили 42,1%.

Заболеваемость ТБ в Калужской области за указанный период снизилась в 1,7 раза и в 2020 г. составляла 23,2 на 100 тыс. населения, причем пятилетнее снижение составило 42,4%. Распространенность ТБ снизилась в 2,8 раза, суммарные темпы снижения за 5 лет составили 63,8% (табл.1). Таким образом, заболеваемость ТБ и распространенность ТБ в Калужской области снижались более быстрыми темпами, чем в среднем по РФ.

В России заболеваемость ВИЧ за последние 5 лет снизилась в 1,2 раза с 59,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 49,1 на 100 тыс. в 2020 г., суммарные темпы снижения составили только 17,1%. В Калужской области, заболеваемость ВИЧ снизилась в 2,3 раза с 37 на 100 тыс. населения в 2016г до 16,2 на 100 тыс. в 2020 г., суммарные темпы снижения значительно превысили российские – 56,2%.

Распространенность ВИЧ в РФ возросла в 1,4 раза с 416,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 575,1 на 100 тыс. в 2020 г. суммарные темпы роста составили 38,1%. В Калужской области произошло увеличение распространенности ВИЧ -и за последние 5 лет только в 1,2 раза, с 172,2 на 100 тыс. населения в 2016г до 210,9 на 100 тыс. в 2020 г., суммарные темпы роста были ниже российских – 22,5%.

Таблица 1. Эпидемиологические показатели по ТБ, ВИЧ, ТБ/ВИЧ в Калужской области в 2016-2020 гг.

Показатели	2016	2017	2018	2019	2020
Заболеваемость ТБ, 100 тыс. населения	40,3	40,1	36,3	34,1	23,2
Распространенность ТБ 100 тыс. населения	55,8	45,4	43,2	34	20,2
Заболеваемость ВИЧ, 100 тыс. населения	37,0	25,9	19,5	23,6	16,2
Распространенность ВИЧ, 100 тыс. населения	172,2	185,2	179,9	201,2	210,9
Заболеваемость ТБ+ВИЧ, 100 тыс. населения	2,2	1,9	1,8	2,2	1,8

Что касается заболеваемости туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией в РФ, то в 2019 г. она составила 1 667,4 на 100 тыс. пациентов, что в 61 раз больше, чем в среднем в населении России без инфицированных ВИЧ (27,4 на 100 тыс. населения). Важно, что растет разница между показателями заболеваемости туберкулезом ВИЧ-положительного и ВИЧ-негативного населения [7, 8].

Заболеваемость коинфекцией – сочетание туберкулеза и ВИЧ (ТБ/ВИЧ) в среднем по России составляла около 8,5 на 100 тыс. населения и значимо не снижалась. Заболеваемость ТБ/ВИЧ в среднем по Калужской области была ниже и составляла около 2,0 на 100 тыс. населения, однако значимого снижения также не установлено (табл. 1). Кроме того, доля пациентов с ТБ/ВИЧ в структуре впервые выявленных пациентов с ТБ в 2015-2019 гг. постепенно возрастала с 7,2% до 10%, таким образом, в Калужской области в 2019 г. каждый 10-й впервые выявленный пациент с ТБ имел ещё и ВИЧ-и.

Таким образом, несмотря на достоверное улучшение эпидемиологической ситуации по ТБ, отмечается рост распространенности ВИЧ-и, заболеваемость коинфекцией ТБ/ВИЧ не снижается, как в РФ, так и в Калужской области, и увеличивается доля пациентов ТБ/ВИЧ среди больных туберкулезом. Были изучены все случаи впервые выявленного ТБ/ВИЧ в сравнении с впервые выявленными случаями туберкулеза без ко-инфекции (ТБ) с 2015 по 2019 гг. Всего зарегистрировано 106 человек больных с ТБ/ВИЧ и 1159 человек с ТБ.

В обеих группах преобладали мужчины: среди пациентов ТБ/ВИЧ мужчины – 68,9% (73 чел.), женщины – 31,1% (33 чел.), среди группы ТБ 69,3% (803 чел.) и 30,7% (356 чел.) соответственно ($p=0,930$). В возрастном составе (рис. 1) доля лиц молодого возраста (18-24 года и 25-34 года) была примерно одинаковой ($p=0,145$ и $p=0,140$).

Пациентов в возрасте 35-44 лет было достоверно больше среди больных ТБ/ВИЧ – 62,3% против 24,6% ($p<0,001$). При этом доля пациентов 45-54 лет и старше 55 лет была значимо выше среди больных ТБ ($p=0,002$, и $p<0,001$ соответственно).

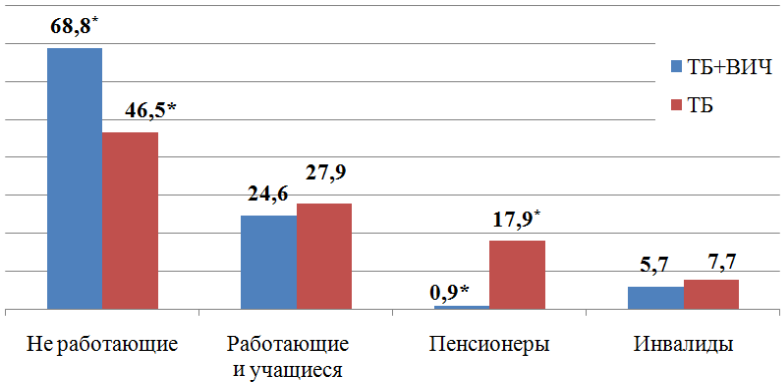

Рис. 1. Возрастной состав пациентов ТБ/ВИЧ в сравнении с больными ТБ в Калужской области, среднее за 2015-2019 гг. * – p <0,001

Средний возраст больных ТБ/ВИЧ составил 38,22±7,1 лет и был значимо ниже, чем у больных ТБ – 47,33±15,1 лет (t=11,12, p<0,001). Таким образом, проблема коинфекции ТБ/ВИЧ наиболее актуальна среди мужчин среднего возраста (35-44 года), которые являются наиболее социально активным. Это важно знать для определения тактики врача при выявлении, диагностике и для планирования профилактики ТБ у пациентов с ВИЧ-и [6].

Городских жителей среди пациентов ТБ/ВИЧ было 78,3% (83 чел.), сельских – 21,7% (23 чел.). В группе больных ТБ соотношение городских и сельских жителей было примерно таким же – 69,3% (803 чел.) и 30,7% (356 чел.) соответственно. При сравнении социального статуса (рис. 2) установлено, что среди ТБ/ВИЧ и ТБ около четверти пациентов составили работающие и учащиеся (26 и 322 чел. соответственно) (p=0,473). Инвалидами были 6 и 90 человек соответственно (p=0,434). Больше половины больных в двух группах были неработающими (73 и 539 человек соответственно), при этом доля безработных среди ТБ/ВИЧ была значимо больше (p<0,001), чем среди ТБ. Пенсионеров достоверно больше было в группе ТБ (1 и 208 чел. соответственно, p<0,001), а лиц БОМЖ – в группе ТБ/ВИЧ (9% (10 чел.) и 3,5% (41 чел.) соответственно (p=0,004)).

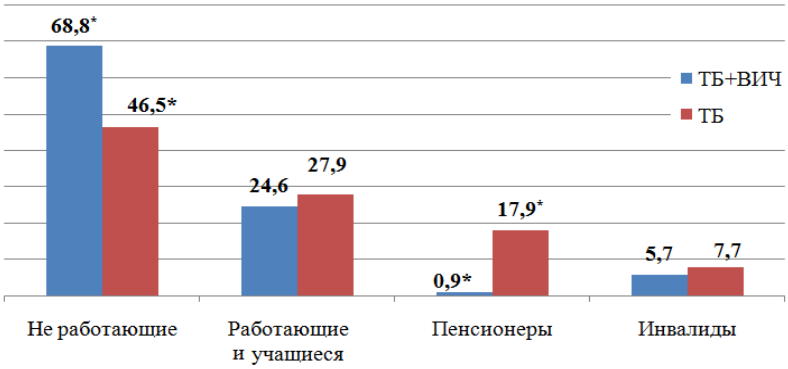

Рис. 2. Социальный статус больных ТБ/ВИЧ и ТБ, средняя доля за 2015-2019 гг. * – p <0,001

Изучение методов выявления ТБ показало, что доля больных, выявленных при профилактическом обследовании, была значимо выше в группе ТБ (44 человека (41,6%) против 675 человек (58,3%), p<0,001). При обращении за медицинской помощью выявлено большинство больных в группе ТБ/ВИЧ (62 человека (58,4%) против 484 человек (41,7%), p<0,001). При этом надо помнить об обязательном обследовании каждого больного ТБ на ВИЧ-и [3].

При изучении клинико-рентгенологических форм туберкулеза в изучаемых группах установлено, что чаще всего регистрировались инфильтративный (67,4% и 75,2% соответственно) и диссеминированный (16,9% и 12,2% соответственно) туберкулез легких, при этом их доля в группах ТБ/ВИЧ и ТБ была примерно одинаковой (p>0,05) (табл. 2).

Доля генерализованного туберкулеза значимо больше была среди больных ТБ/ВИЧ (4,7% против 0,7%; p<0,001). Это свидетельствует о более частой генерализации процесса у больных на фоне ВИЧ-инфекции. Остальные формы легочного и внелегочного туберкулеза встречались в единичных случаях, их доля в общей структуре составила от 0,7% до 2,8%. При сравнении групп ТБ/ВИЧ и ТБ достоверных различий не выявлено (p>0,05).

Таблица 2. Сравнение клинико-рентгенологических форм туберкулеза, наличия деструкции, бактериовыделения, МЛУ и ШЛУ в группах ТБ/ВИЧ и ТБ в 2015-2019 гг. в Калужской области

Формы туберкулеза	ТБ+ВИЧ, n=106	ТБ, n=1159	p
Инфильтративный	71 (67,4%)	869 (75,2%)	0,072
Диссеминированный	18 (16,9%)	142 (12,2%)	0,161
Генерализованный	5 (4,7%)**	8 (0,7%) **	<0,001
Очаговый	2 (1,8%)	30 (2,5%)	0,660
Туберкулема	1 (0,9%)	20 (1,7%)	0,547
Казеозная пневмония	1 (0,9%)	14 (1,2%)	0,810
Фиброзно-кавернозный	2 (1,8%)	33 (2,8%)	0,564
Цирротический	-	3 (0,3%)	0,600
ТБ органов дыхания (плеврит, ТБ бронхов, эмпиема плевры, ТВГЛУ)	3 (2,8%)	13 (1,1%)	0,132
Внелегочные формы	3 (2,8%)	27 (2,3%)	0,746
Деструкция (CV+)	49 (46,2%)	535 (46,2%)	0,990
Бактериовыделение (МБТ+)	69 (65%) *	598(51,6%)*	0,008
МЛУ	17 (16%) *	90 (7,7%) *	0,004
ШЛУ	5 (4,7%)	22 (1,9%)	0,055

Примечание: * – p <0,05; ** – p <0,001

Распад легочной ткани регистрировался с одинаковой частотой в двух группах 46,2% (p=0,990). В группе ТБ/ВИЧ чаще выявлялись бактериовыделение (65% против 51,6%, p=0,008) и МЛУ возбудителя (16% против 7,7%, p=0,004). Доля ШЛУ была выше среди ТБ/ВИЧ (4,7% против 1,9%), но без достоверных различий (p=0,055). Проблема туберкулеза с МЛУ возбудителя наиболее актуальна для регионов с высокой пораженностью ВИЧ, поскольку современные научные данные свидетельствуют о положительной связи между наличием ВИЧ-и и туберкулеза с МЛУ [5], что дает основания рассматривать ВИЧ-инфекцию как независимый фактор риска МЛУ-ТБ.

Анализ исходов курса лечения показал, что эффективный курс лечения значимо чаще регистрировался среди больных ТБ (78,8% против 62,3%, p <0,001), доля неэффективного курса лечения в группах значимо не различалась (4,9% (57 чел.) против 1,9% (2 чел.), p=0,157). Среди пациентов с ТБ доля умерших от туберкулеза составила 5,4% (63 чел.), а доля умерших от других причин – 4% (47 чел.). В группе ТБ/ВИЧ было зарегистрировано 22,6% (24 чел) летальных исходов, причиной смерти которых стала ВИЧ-и. Важно отметить, что в последние годы в российской статистике присутствует завышение показателя «*смертность от ВИЧ-инфекции*», которое сопровождается занижением показателей смертности от ТБ [1,2]. Это связано с особенностями статистического учёта, поскольку абсолютное большинство летальных исходов, наступивших в результате сочетанных заболеваний ТБ/ВИЧ, регистрируются как смерть от ВИЧ-и. Более того, смерть от ВИЧ-и регистрируется даже тогда, когда показатели иммунитета не вызывают опасений, и в статистику умерших от ВИЧ попадают пациенты, у которых вирусная нагрузка была ниже порога определения. Доля прервавших лечение была значимо больше в группе ТБ/ВИЧ (8,5% (9 чел.) против 3,6% (42 чел.), p=0,015). Доля выбывших пациентов в группах достоверно не различалась (3,3% (36чел) против 4,7% (5чел), p=0,371).

Среди 106 пациентов в группе ТБ/ВИЧ 12 человек (11,3%) на учете по поводу ВИЧ-инфекции не состояли, 12 человек (11,3%) состояли на учете в другом городе, в связи с чем мы не располагаем данными по их обследованию и лечению, у 3 человек (2,8%) сведения отсутствуют. У 34 пациентов (32%) диагноз ВИЧ-и и ТБ установлены одновременно, у 45 человек (42,6%) ВИЧ-и установлена первично. Период от диагностики ВИЧ-и до выявления ТБ составил от 1 года до 19 лет, в среднем 5,9±4,9 лет. Регулярное обследование в СПИД-центре, в том числе на ТБ, проходили 66,6% (30 чел.), остальные 33,4% (14 чел.) – нерегулярно.

При выявлении ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов только 75 человек (70,7%) обследованы по ВИЧ-и (вирусная нагрузка, CD4+). Вирусная нагрузка у пациентов с ВИЧ-и на момент выявления ТБ колебалась от менее 50 до $1{,}4\times10^7$ копий, среднее значение составило 699820±229981 копий.

Количество CD4+ клеток в крови пациентов на момент выявления ТБ колебалось от 6 до 1078 клеток, среднее значение 302±28 клеток. Пациентов с уровнем CD4+ менее 350 кл/мкл было 46 человек, у оставшихся 29 человек уровень CD4+ определялся на уровне выше 350 кл/мкл. При изучении исходов ХТ у пациентов с уровнем CD4+ меньше/больше 350 кл/мкл (табл. 3) достоверных различий не выявлено (p>0,05).

Таблица 3. Сравнение исходов курса ХТ у пациентов ТБ/ВИЧ с разным уровнем CD4+ при выявлении туберкулеза

Уровень CD4+	эффективный		неэффективный		умер		прервал		выбыл	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Менее 350, n=46	2	69,5	-	-	6	13,0	6	13,0	2	4,5
Более 350, n=29	19	65,5	2	6,9	5	17,2	2	6,9	1	3,5
p	0,715		0,072		0,617		0,402		0,847	

Из 106 пациентов ТБ/ВИЧ антиретровирусную терапию (АРВТ) получали только 58 человек (54,7%). Среди получавших АРВТ эффективный курс установлен чаще (67,2% (39 чел.) против 56,3% (27 чел.), p=0,246). Неэффективный курс при получении АРВТ составил 3,4% (2 чел.), без АРВТ не зарегистрирован. При наличии АРВТ умерло в 3 раза меньше пациентов (12,1% (7 чел.) против 35,4% (17 чел.), p <0,005). Среди получавших АРВТ доля прервавших терапию (12,1% (7 чел.) против 4,2% (2 чел.), p=0,147) и выбывших пациентов была больше (5,2% (3чел) против 4,2% (2чел), p=0,808), но различия недостоверны. Это косвенное свидетельство того, что больные без АРВТ, в силу тяжести состояния, не прерывают лечение и не доживают до регистрации у них неэффективного курса ХТ.

Заключение

Калужская область относится к регионам с достоверно улучшающейся эпидемиологической ситуацией по ТБ, но с ростом распространенности ВИЧ-и, отсутствием снижения заболеваемости ко-инфекцией ТБ/ВИЧ и ростом доли ТБ/ВИЧ среди впервые выявленных больных туберкулезом. Пациенты с ТБ/ВИЧ достоверно чаще выявляются при обращении за медицинской помощью (58,4%) по сравнению с пациентами с ТБ (41,7%). Среди больных ТБ/ВИЧ 2/3 составляют мужчины, преимущественно в возрасте 35-44 лет, средний возраст – 38,22±7,1 лет, что значимо ниже, чем у больных ТБ – 47,33±15,1 лет. Среди больных ТБ/ВИЧ достоверно больше безработных (68,8%) и лиц БОМЖ (9%). В клинике при ко-инфекции значимо выше доля генерализованного туберкулеза (4,7%), наличия бактериовыделения (65%) и МЛУ возбудителя (16%). Эффективный курс лечения значимо реже установлен среди больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ (62,3%). Доля умерших почти в 3 раза выше среди пациентов ТБ/ВИЧ не получавших АРВТ. Таким образом, сочетание ТБ/ВИЧ является негативным и может оказать неблагоприятное влияние на эпидемиологическую ситуацию по ТБ в дальнейшем.

Литература (references)

1. Астрелин А.М. Тенденции заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в регионах России в XXI веке // Демографическое обозрение. – 2020. – Т. 7, №4. – С. 82-107. [Astrelin A.M. *Demograficheskoye obozreniye*. Demographic Review. – 2020. – T.7, N.4. – P. 82-107. (in Russian)]
2. Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Кузнецова А.Н. и др. Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Иммунология. – 2021. – №42 (4). – С. 395-402. [Borodulina Ye.A., Kudlay D.A., Kuznetsova A.N. i dr. *Immunologiya*. Immunology. – 2021. – №42(4). – P. 395-402. (in Russian)]
3. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. и др. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95 (9). – С. 8-18. [Vasil'yeva I.A., Belilovskiy Ye.M., Borisov S.Ye. i dr. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* Tuberculosis and lung disease. – 2017. – V.95(9). – P. 8-18. (in Russian)]

4. Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П. и др. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97(8). – С. 38-45. [Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P. i dr. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. Tuberculosis and lung disease. – 2019. – V.97(8). – P. 38-45. (in Russian)]
5. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е. и др. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под редакцией И.А. Васильевой. – Москва, 2020. – 152 с. [Kaminskii G.D., Kudlai D.A., Panova A.E. i dr. *Taktika vracha pri vyyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoi infektsii VICh i tuberkulez. Prakticheskoe rukovodstvo / pod redaktsiei I.A. Vasil'evoi.* Doctor's tactics in the detection, diagnosis and prevention of co-infection with HIV and tuberculosis. Practical guide / edited by I.A. Vasilyeva. – Moscow, 2020. – 152 p. (in Russian)]
6. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т.95 (3). – С. 13-19. [Nechaeva O.B. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. Tuberculosis and lung disease. – 2017. – V.95 (3). – P. 13-19. (in Russian)]
7. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения /Г.Ж. Ашенова, В.Б. Галкин, З.М. Загдын, О.Г. Зырянова, М.А. Комкова, Ю.С. Кононенко, М.В. Лехляйдер, М.А. Милютина, Б.М. Малиев, О.Б. Нечаева, О.В. Овсянкина, В.И. Панасюк, С.В. Петухова, Н.Д. Пирогова, С.Б. Пономарёв, С.А. Попов, Л.И. Русакова, О.А. Подгайная, А.К. Свичарская, С.В. Смердин, С.А. Стерликов, А.Н. Стрелков, В.В. Тинькова, Е.Г. Фролов, Л.Н. Чиганова, Е.А. Юхнова : под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 67 с. [*TB/VICH v Rossiyskoy Federatsii. Epidemiologiya, osobennosti klinicheskikh proyavleniy i rezul'taty lecheniya.* TB / HIV in the Russian Federation. Epidemiology, features of clinical manifestations and treatment results. G.ZH. Ashenova, V.B. Galkin, Z.M. Zagdyn, O.G. Zyryanova, M.A. Komkova, YU.S. Kononenko, M.V. Lekhlyayder, M.A. Milyutina, B.M. Maliyev, O.B. Nechayeva, O.V. Ovsyankina, V.I. Panasyuk, S.V. Petukhova, N.D. Pirogova, S.B. Ponomarov, S.A. Popov, L.I. Rusakova, O.A. Podgaynaya, A.K. Svicharskaya, S.V. Smerdin, S.A. Sterlikov, A.N. Strelkov, V.V. Tin'kova, Ye.G. Frolov, L.N. Chiganova, Ye.A. Yukhnova: pod red. S.A. Sterlikova. – Moscow, RIO TsNIIOIZ, 2018. – 67 p. (in Russian)]
8. В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова, Е.В. Буравцова. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №44. 02.12.2021. URL: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/01/Byulleten-44-VICH-infektsiya-2019-g..pdf [V.V. Pokrovskiy, N.N. Ladnaya, Ye.V. Sokolova, Ye.V. Buravtsova. *VICH-infektsiya. Informatsionnyy byulleten' №44*. HIV infection. Newsletter №.44. 02.12.2021. URL: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/01/Byulleten-44-VICH-infektsiya-2019-g..pdf (in Russian)]
9. World Health Organization (2019). Global tuberculosis report. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/ 10665/ 329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1

Информация об авторах

Лапшина Ирина Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром ГБУЗ КО ОКТБ, доцент кафедры внутренних болезней медицинского института КГУ им. К.Э. Циолковского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: geparin.86@yandex.ru

Мякишева Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: 89107131204@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-01/-099 3.3.2 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.21

ТУБЕРКУЛЕЗ НА ФОНЕ КОИНФЕКЦИЙ: МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

© Новиков А.С.[1,2], Крикова А.В.[1], Дмитриева Е.В.[1], Игнатова Н.Б.[2], Буньков К.В.[2], Дмитриев И.В.[1,2], Киреева О.К.[2], Данилов А.А.[1]

[1]*ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

[2]*Смоленский областной институт патологии, Россия, 214018, Смоленск, пр-кт Гагарина, 27*

Резюме

Цель. Изучить проблему туберкулеза на фоне конфекций как медико-социальную проблему в Смоленской области.

Материалы и методы. Проведен контент-анализ нормативно-правовой документации, регламентирующей профилактику, выявление, лечение социально-значимых заболеваний, в том числе туберкулеза за период 2017-2018 гг. Проведен анализ данных, полученных из 20 протоколов патологоанатомических вскрытий, умерших в 2019 г. от туберкулеза на фоне коинфекций. 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. В ходе исследования было выявлено, что в большинстве летальных случаев пациентов с туберкулезом в сочетании с коинфекцией наиболее часто встречаются: ВИЧ-инфекция 4 Б фаза прогрессирования (без должной антиретровирусной терапии), вирусный гепатит С (в качестве сопутствующего ВИЧ и туберкулеза, т.е. в составе полипатий) с осложнениями в виде кахексии, туберкулезной интоксикации, отека головного мозга, диффузного альвеолярного отека легких и разнообразных метаболических повреждений. Фоном для подобного течения патологических процессов часто являются хроническая алкогольная интоксикация и наркомания. При этом в части медицинских карт стационарных больных значилось отсутствие постоянной работы и пребывание в МЛС (свидетельствует об асоциальном образе жизни).

Заключение. Успех лечения туберкулеза во многом зависит от самого пациента: следует придерживаться указанному врачом режиму лечения и его рекомендация, особенно в тех случаях, когда ситуация усугубляется с присоединением коинфекции. При этом в Российской Федерации с успехом реализуются национальные проекты по борьбе с туберкулезом для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Для улучшения ситуации необходимо также внедрять новые методы медикаментозного лечения, осуществлять профилактику и агитацию среди населения об опасности заболевания. Статистический анализ и оценка уровня смертности помогут найти оптимальный вектор развития данного направления для Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция, медико-социальная проблема

TUBERCULOSIS IN THE BACKGROUND OF COINFECTIONS: A MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM IN THE SMOLENSK REGION

Novikov A.S.[1,2], Krikova A.V.[1], Dmitrieva E.V.[1], Ignatova N.B.[2], Bunkov K.V.[2], Dmitriev I.V.[1,2], Kireeva O.K.[2], Danilov A.A.[1]

[1]*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

[2]*Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia*

Abstract

Objective. To study the problem of tuberculosis against the background of coinfections as a medical and social problem in the Smolensk region.

Methods. A content analysis of the regulatory documents governing the prevention, detection, treatment of socially significant diseases, including tuberculosis for the period 2017-2018, was carried out. The analysis of data obtained from 20 autopsy protocols, who died in 2019 from tuberculosis against the

background of coinfections, was conducted. Descriptive statistics method is a simple generalization of data obtained in the framework of a sample study (the basic methods of descriptive statistics include percentages, measures of central tendency, measures of variation and paired coefficients of communication, which allow to summarize the data available for the sample).

Results. During the study, it was revealed that in most fatal cases of patients with tuberculosis in combination with coinfection, the most common ones are: HIV infection 4B phase of progression (without proper antiretroviral therapy), viral hepatitis C (as concomitant HIV and tuberculosis, i.e. as part of polypathies) with complications in the form of cachexia, tuberculous intoxication, cerebral edema, diffuse alveolar pulmonary edema and various metabolic injuries. The background for such a course of pathological processes is often chronic alcohol intoxication and drug addiction. At the same time, in the part of the medical records of inpatients, a lack of permanent work and stay in the places of confinement were mentioned (the evidence of an asocial lifestyle). Scientific contribution.

Conclusion. The success of tuberculosis treatment largely depends on the patient himself: one should adhere to the treatment regimen indicated by the doctor and its recommendation, especially in cases when the situation is aggravated with the addition of coinfection. At the same time, national projects to combat tuberculosis are being successfully implemented in the Russian Federation to ensure the sanitary and epidemiological well-being of the population. To improve the situation, it is also necessary to introduce new methods of drug treatment, to carry out prevention and campaigning among the population about the danger of the disease. Statistical analysis and assessment of the mortality rate will help to find the optimal vector for the development of this area for the Ministry of Health of the Russian Federation.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, coinfection. medical and social problem

Введение

К перечню социально значимых заболеваний и перечню заболеваний, представляющих опасность для окружающих, относится туберкулез – код по МКБ-10 А 15-А 19. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире в 2018 г. туберкулезом заболело 10 миллионов человек. В данный временной период количество умерших от туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией составило 251 000 человек. Туберкулез поражает все возрастные группы и практически не имеет гендерных различий, так в 2018 г. среди мужчин в возрасте 15 лет и старше пришлось 57% всех случаев заболевания туберкулезом. Доля женщин, для сравнения, составила 32%, а детей (в возрасте младше 15 лет) – 11%. Известно, что туберкулез подавляет иммунную систему, в частности усиливает иммунодефицит у больных с ВИЧ-инфекцией [3]. Фармакотерапия туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией имеет свои особенности, так как лечебный процесс сопряжен с множеством различных факторов, определяющих эффективность результата лечебного процесса [2]. По данным ВОЗ доля лиц, живущих с ВИЧ, в общей массе пациентов с туберкулезом составляет 8,6%. В Российской Федерации (РФ) утверждена Стратегия развития здравоохранения на период до 2025 года, в документе определено, что высокий уровень распространенности наркомании и алкоголизма, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, туберкулеза является угрозами национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан в РФ. Реализация федеральных целевых программ, национальных проектов направлены на решения в области укрепления общественного здоровья и профилактики заболеваний, в том числе социально-значимых. Вопросы медицинского обслуживания граждан, страдающих социально значимыми заболеваниями, и граждан, страдающих заболеваниями, представляющих опасность для окружающих определены на федеральном уровне [5, 6]. Государственное статистическое наблюдение за распространением туберкулеза в РФ и меры в отношении лиц больных инфекционными заболеваниями отражены в ряде нормативно-правовой документации. Тем не менее, ситуация, связанная с борьбой против туберкулеза в мире, является напряженной. С учетом текущей ситуации в мире в целом большинство регионов ВОЗ и многие страны с тяжелым бременем туберкулеза не достигнут намеченных на 2020 г. контрольных показателей Стратегии по ликвидации туберкулеза [7, 8].

Все вышеизложенное определило цель исследований – изучить проблему туберкулеза на фоне конфекций как медико-социальную проблему в Смоленской области.

Методика

Проведен контент-анализ нормативно-правовой документации, регламентирующей профилактику, выявление, лечение социально-значимых заболеваний, в том числе туберкулеза за период 2017-

2018 гг. Анализ отчетной документации: форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом», форма № 8-ТБ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом легких», форма № 106/у – 08 «Медицинское свидетельство о смерти». Проведен анализ данных, полученных из 20 протоколов патологоанатомических вскрытий, умерших в 2019 году от туберкулеза на фоне имеющейся у них коинфекций. 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

При работе с отчетной документацией установили основные показатели противотуберкулезной работы в регионе с 2017 по 2018 г. в сравнении с данными за 2017 г. по Российской Федерации в целом. Данные отражены на рис.1-4.

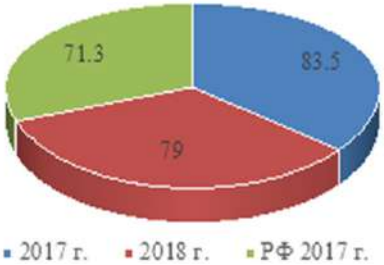

Рис. 1. Охват профосмотрами с целью диагностики туберкулеза (%)

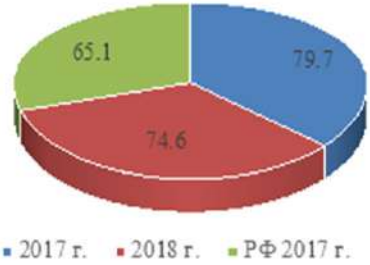

Рис. 2. Рентгенографические методы (%)

Из рис. 1 видно, что в 2017 г. основные показатели противотуберкулезной работы в Смоленской области, в частности охват населения в рамках профилактических осмотров были выше на 12,2%, в свою очередь, сравнивая этот же показатель в 2018 г. видно снижение на 7,7% относительно показателей относительно 2017 г. по Смоленской области. Отдельно на рис. 2 отражены рентгенографические методы в разрезе профилактических осмотров и установлено, что в 2017 г. в Смоленской области данный показатель был выше на 14,6% относительно того показателя по РФ, в 2018 г. в Смоленской области данный показатель был ниже на 5,1% относительно 2017 г. по региону.

Рис. 3. Выявляемость на 1000 осмотренных

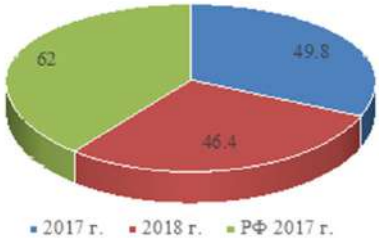

Рис. 4. Удельный вес больных, выявляемых при профосмотрах (%)

Анализируя рис.3 установлено, что в 2017 г. в Смоленской области выявляемость заболевания на 1000 осмотренных составила 0,3, в 2018 г. данный показатель был ниже и составил 0,2, в среднем по Российской Федерации – 0,4 на 1000 осмотренных. Удельный вес больных, выявляемых при профилактических осмотрах (рис.4) в 2017 г. по Смоленской области составил 49,8%, что было на 12,2% ниже в общем по России, в 2018 г. – 46,4%, что ниже на 3,4 % относительно 2017 г. по Смоленской области.

При анализе отчетной документации установлено, что показатель заболеваемость туберкулезом (все формы) составил: 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).

Рис. 5. Заболеваемость туберкулезом органов дыхания (ТОД) на 100 тыс. населения

Рис. 6. Заболеваемость взрослых на 100 тыс. населения

На рис. 5 представлена заболеваемость туберкулезом органов дыхания и в 2017 г. в Смоленской области данный показатель был ниже по РФ, в 2018 г. заболеваемость туберкулезом органов дыхания была ниже по сравнению с 2017 г. по региону. В разрезе заболеваемости взрослой категории лиц (рис. 6) в 2017 г. наблюдали снижение данного показателя относительно в целом по стране, в 2018 г. заболеваемость взрослых на 100 тыс. населения снизилось относительно тоже показателя по региону в 2017 г.

Рис. 7. Заболеваемость все формы с МБТ+ на 100 тыс. населения

Рис. 8. Заболеваемость ТБ+ВИЧ на 100 тыс. населения

В 2017 г. заболеваемость, включая все формы с выявленными микобактериями туберкулеза + (МБТ (+)) (на 100 тыс. населения) были ниже на 2,4 (на 100 тыс. населения) относительно данного показателя в 2017 г. по России, в 2018 г. данный показатель был ниже на 3,4 (на 100 тыс. населения) относительно 2017 г. по региону.

Для анализа были доступны 20 протоколов патологоанатомических вскрытий, умерших от туберкулеза на фоне коинфекций. Среди умерших от туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции по гендерному признаку превалировали мужчины 75%, соответственно 25% – женщины. Среди мужчин возрастные группы распределились следующим образом: 30-34 года – 7%; 35-39 лет – 20%; 40-44 года – 26%; 45-49 лет – 27%; >50 лет – 21%. Среди женщин возрастные группы – 33-36 лет – 40%; 47-51 год – 40%; 61 год – 20%. Средний возраст всех умерших составил 42,6±2,12 года ДИ: [29,0-66,0]. В местах лишения свободы пребывали 25%; лица без определенного места жительства – 10%; не имели постоянной работы – 85%; не состояли в браке – 90%; имели вредные привычки, в частности, употребляли наркотические вещества – 30%, алкоголь – 40% умерших.

При анализе медицинских карт стационарных больных по клиническим формам чаще всего встречалось: основное заболевание в структуре заключительного клинического диагноза - ВИЧ – инфекция стадия 4 Б вторичных заболеваний (30%); диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (?), II А (5%); диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации МБТ (-) I Б рецидив (5%); хронический алкоголизм, хронический гепатит, хронический панкреатит, гастрит, кардиомиопатия, энцефалопатия, состояние после отмены алкоголя с делирием (5%); ВИЧ – инфекция 4 Б стадия (вторичных заболеваний) на фоне отсутствия антиретровирусной терапии, генерализованный туберкулёз (5%); ВИЧ – инфекция стадия 4 Б фаза прогрессирования, генерализованный туберкулёз, диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ (+), II А ГДУ (5%) (рис. 9); казеозная пневмония обоих лёгких в фазе распада и обсеменения (рис. 10), МБТ + в/в, МЛУ H R S E (5%); двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония крайне тяжёлое течение, диссеминированный туберкулёз лёгких в стадии инфильтрации и распада (5%); ВИЧ-инфекция 4 Б стадия на фоне отсутствия антиретровирусной терапии, двусторонняя казеозная пневмония в фазе распада и обсеменения, туберкулёз гортани, МБТ (+), ЛУ HEZR, Pas, Cs, Km, Pt, Lfx, Mfx, II АГДУ (5%); генерализованный туберкулёз, туберкулёзный менингоэнцефаломиелит I А, диссеминированный туберкулёз легких в фазе инфильтрации, МБТ (+) I А, лекарственная устойчивость к

стрептомицину и изониазиду, туберкулёз позвоночника L3-L4-L5 (5%); инфильтративный туберкулез лёгких в фазе распада и обсеменения, МБТ (-), I Б гр. (5%); ВИЧ-инфекция стадия 4 Б вторичных заболеваний, диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации, МБТ (-) I А (5%); ВИЧ-инфекция 4 Б стадия вторичных заболеваний, диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+)_ I А (5%); ВИЧ – инфекция стадия 4 Б вторичных заболеваний, двусторонняя казеозная пневмония в фазе распада и обсеменения, МБТ (-), I А (5%); генерализованный туберкулёз (двусторонняя казеозная пневмония в фазе распада и обсеменения, правосторонний плеврит, туберкулёз почек, туберкулез кишечника, МБТ (+) IА в/в (5%).

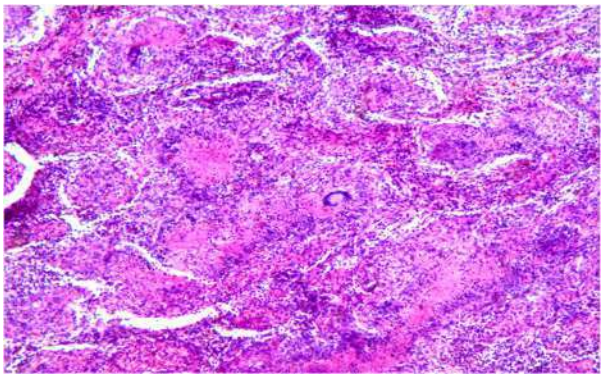

Рис. 9. Специфическое (туберкулёзное) продуктивное воспаление на фоне пневмофиброза: мелкие очажки казеозного некроза с единичными гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса; неспецифическая бактериальная пневмония (скопления гранулоцитов в просветах деформированных альвеол и в межальвеолярных перегородках). Окр. гематоксилином и эозином, ув. ×100

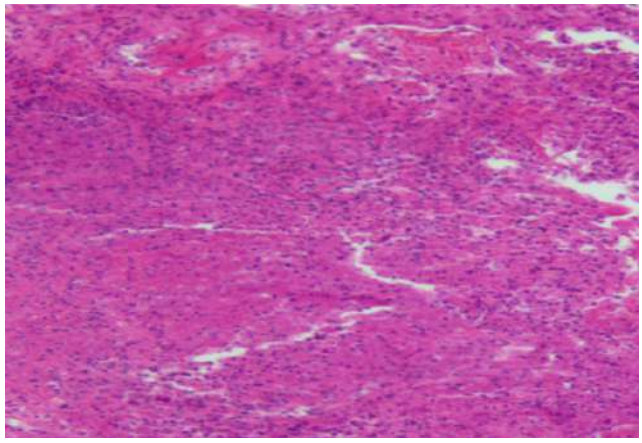

Рис. 10. Казеозная пневмония при прогрессировании туберкулеза: множественные сливающиеся очаги казеозного некроза с выраженной экссудативной реакцией по периферии, дебструкция межальвеолярных перегородок. Окр. гематоксилином и эозином, ув. ×100

Сопутствующим заболеванием в структуре заключительного клинического диагноза явились: хроническая алкогольная интоксикация, хронический гепатит, панкреатит, полинейропатия, энцефалопатия, миокардиодистрофия, хронический пиелонефрит (5%); наркомания, вирусный гепатит С (5%); ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклеротический кардиосклероз, вторичная кардиомиопатия, синусовая тахикардия, алкогольная болезнь, хронический гепатит, хронический панкреатит, хронический пиелонефрит, вторичная энцефалопатия (5%); диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации и распада, МБТ I А в/в, хронический вирусный гепатит С (5%); хронический вирусный гепатит, хронический панкреатит, энцефалопатия, полинейропатия нижних конечностей, синдром хронической алкогольной зависимости (5%); хронический вирусный гепатит С, пролежень крестцовой области (5%); ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сердечная недостаточность II А, вторичная кардиомиопатия, острая сенсорная тугоухость, алкогольный гепатит, хронический панкреатит, хронический пиелонефрит, ДЭП II степени, энцефалополинейропатия (5%); ХОБЛ, хронический гепатит С, кандидоз слизистых рта пищевода, хронический простатит, хронический пиелонефрит (5%); хронический гепатит С с исходом в

цирроз, хронический панкреатит (5%); хронический бронхит, некроз головки правой бедренной кости (5%); ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, хронический гепатит, хронический панкреатит (5%); ОНМК, хронический гепатит, хронический панкреатит, гастроэнтеропатия, дистальная полинейропатия (5%); хронический гепатит С, пиелонефрит, хронический токсоплазмоз (5%); хронический гепатит С в стадии нестойкой ремиссии (5%); хронический вирусный гепатит С, хронический панкреатит (5%); острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), хронический гепатит, хронический панкреатит, гастроэнтеропатия, дистальная полинейропатия (5%).

Наиболее значимое место среди основного комбинированного заболевания в структуре патологоанатомического диагноза занимает: ВИЧ-инфекция стадия 4Б фаза прогрессирования в отсутствии антиретровирусной терапии (65%); диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе прогрессирования, МБТ + при окраске по Цилю – Нильсену, ацинозно-лобулярные очаги казеозного некроза во всех сегментах лёгких периферических и внутригрудных лимфатических узлах, перибронхиальный пневмосклероз, диффузная центриацинозная эмфизема (5%); атеросклеротическая гангрена правой стопы и голени, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей 2 ст. III-IV ст., стеноз более 50% просветов правой бедренной и подколенной артерий, ампутация правой нижней конечности на уровне средней трети – верхней трети бедра (5%); хроническая алкогольная интоксикация, алкогольная энцефалопатия, состояние после отмены алкоголя с делирием, алкогольный гепатит, индуративный панкреатит, хронический атрофический алкогольный гастрит с эрозированием, интракапиллярный гломерулонефрит, алкогольная кардиомиопатия (5%); генерализованный туберкулёз в фазе прогрессирования с поражением лёгких, множественные местами сливающиеся между собой ацинозно-лобулярные очаги казеозного некроза во всех сегментах обоих лёгких, МБТ + при окраске по Цилю-Нильсену, множественная лекарственная устойчивость (5%); генерализованный туберкулёз в фазе прогрессирования, множественные сливающиеся между собой ацинозно-лобулярные очаги казеозного некроза во всех сегментах с двух сторон, казеозный лимфаденит, МБТ+ при окраске по Цилю – Нильсену, перибронхиальный пневмосклероз, диффузная центриацинозная эмфизема (5%); генерализованный туберкулёз в фазе прогрессирования с поражением лёгких, ацинозно-лобулярные очаги казеозного некроза в верхнедолевых сегментах обоих лёгких, туберкулёзный лептоменингоэнцефалит, вентрикулит, МБТ (+) при окраске по Цилю-Нильсену, лекарственная устойчивость к стрептомицину и изониазиду (5%); диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе прогрессирования, МБТ (+) при окраске по Цилю-Нильсену, ацинозно-лобулярные очаги казеозного некроза во всех сегментах лёгких периферических и внутригрудных лимфатических узлах, перибронхиальный пневмосклероз, диффузная центриацинозная эмфизема (5%).

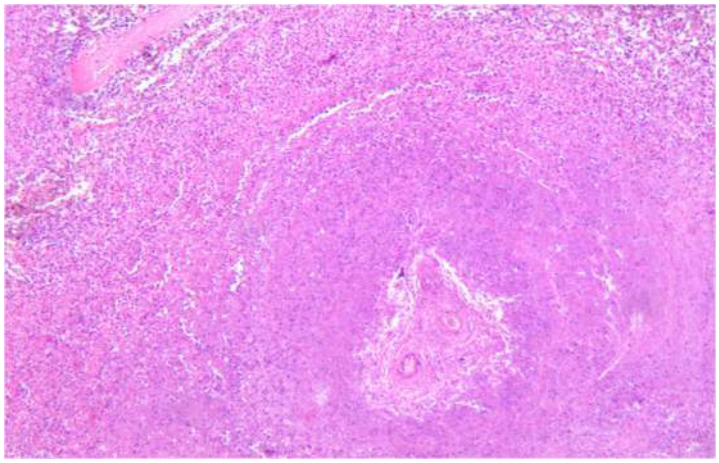

Рис. 11. Селезенка при генерализованном туберкулезе. В ткани периваскулярно – некрупные (милиарные) очаги казеозного некроза без признаков отграничения, с выраженным преобладанием альтеративных изменений при полном отсутствии продуктивной реакции. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×100

При анализе распределения вторичного заболевания умерших установлен: генерализованный туберкулёз в фазе прогрессирования, ацинозно-лобулярные очаги казеозного некроза во всех сегментах с двух сторон, милиарная диссеминация почек, казеозный лимфаденит, МБТ (+) при окраске по Цилю-Нильсену, перибронхиальный пневмосклероз, диффузная центриацинозная эмфизема (35%) (рис. 11, 12); диссеминированный туберкулёз в фазе прогрессирования, ацинозно-

лобулярные очаги казеозного некроза во II и VI сегментах – слева в I II III сегментах, казеозный лимфаденит, МБТ (+) при окраске по Цилю-Нильсену, перибронхиальный пневмосклероз, диффузная центриацинозная эмфизема (20%); генерализованный туберкулёз с поражением верхнедолевых сегментов обоих лёгких, инкапсулированные и организованные очаги, единичные ацинозно – лобулярные фокусы казеозного некроза во II и III сегментах – справа, в I II III сегментах – слева, казеозный лимфаденит, лептоменингит, МБТ (+) при окраске по Цилю-Нильсену (5%); генерализованный туберкулёз в фазе прогрессирования, ацинозно-лобулярные очаги казеозного некроза во всех сегментах – справа, в сегментах верхней доли - слева, казеозный лимфаденит, МБТ (+) при окраске по Цилю-Нильсену, туберкулезный гемопиопневмоторакс справа, лёгочное кровотечение, бронхо-плевро-торакальный свищ, торакоцентез, дренирование правой плевральной полости по Бюлау, торакотомия справа, санация плевральной полости, ушивание дефекта S2 правого лёгкого (5%).

В 100% случаев субъективные жалобы касались слабости, одышки в покое, боли в грудной клетке, кашля со скудной мокротой, отсутствия аппетита.

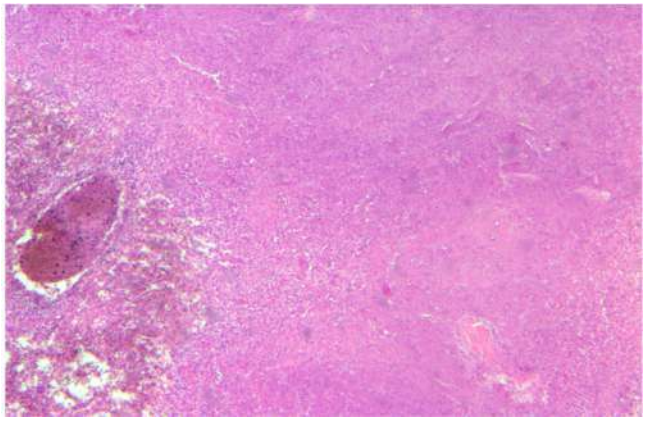

Рис. 12. Генерализованный крупноочаговый туберкулез, селезенка. Массивные сливающиеся очаги казеозного некроза с явлениями отека, перифокальным геморрагическим пропитыванием и мононуклеарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×100

Анализ данных 2019 г. подтверждает закономерные тенденции патологических процессов туберкулеза при коинфекциях. Среди умерших от туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции по гендерному признаку превалировали мужчины 73%, соответственно 27% – женщины. Среди мужчин возрастные группы распределились следующим образом: <29 лет – 19%; 30-34 года – 5%; 35-39 лет – 14%; 40-44 года – 24 %; 45-49 лет – 19%; >50 лет – 19%. Среди женщин возрастные группы – 30-34 года – 25%; 35-39 лет – 13%; 45-49 лет – 25%; >50 лет – 37%. Средний возраст всех умерших составил 43.34 года ДИ: [14,0-66,0]. В местах лишения свободы пребывали 21%; лица без определенного места жительства – 10%; не имели постоянной работы – 72%; не состояли в браке – 86%; имели вредные привычки, в частности, употребляли наркотические вещества – 24%, алкоголь – 52% умерших.

Во всех проанализированных случаях в заключительном диагнозе ВИЧ-инфекция 4-Б стадии фигурирует в 51% случаев (стадия прогрессирования без должной антиретровирусной терапии), из которых ВИЧ – инфекция 4 Б стадия (вторичных заболеваний) на фоне отсутствия антиретровирусной терапии, генерализованный туберкулёз (3%); ВИЧ – инфекция стадия 4 Б фаза прогрессирования, генерализованный туберкулёз, диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ (+), II АГДУ (3%); ВИЧ - инфекция 4 Б стадия на фоне отсутствия антиретровирусной терапии, двусторонняя казеозная пневмония в фазе распада и обсеменения, туберкулёз гортани, МБТ (+), ЛУ H E Z R Pas Cs Km Pt L fx Mfx, II АГДУ (3%); ВИЧ - инфекция 4 Б стадия на фоне отсутствия антиретровирусной терапии, генерализированный туберкулёз, инфильтративный туберкулёз S1+2 левого лёгкого, МБТ +, туберкулезный менингоэнцефалит, туберкулёз мочеполовой системы, уретрит, простатит, орхоэпидидимит, фуникулит, 1 АГДУ ЛУ S H R E Cm Ofx Pt (3%); ВИЧ – инфекция стадия 4 Б вторичных заболеваний, диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации, МБТ - I A (3%); ВИЧ - инфекция 4 Б стадия вторичных заболеваний, диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+) I A (3%); ВИЧ-инфекция стадия 4 Б вторичных заболеваний, двусторонняя казеозная пневмония в фазе распада и обсеменения, МБТ (-), I A (3%); ВИЧ – инфекция, стадия 4 Б вторичных заболеваний. Двусторонняя казеозная пневмония в фазе распада и обсеменения, МБТ (-), I A (3%);

ВИЧ-инфекция, 4 Б стадия (вторичных заболеваний). Диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации и распада, МБТ + I A (3%). Также фигурируют: диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (?), II A (3%); диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации МБТ (-) I Б рецидив (3%); хронический алкоголизм, хронический гепатит, хронический панкреатит, гастрит, кардиомиопатия, энцефалопатия, состояние после отмены алкоголя с делирием (3%); казеозная пневмония обоих лёгких в фазе распада и обсеменения, МБТ (+) в/в, МЛУ H R S E (3%); двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония крайне тяжёлое течение, диссеминированный туберкулёз лёгких в стадии инфильтрации и распада (3%); генерализованный туберкулёз, туберкулёзный менингоэнцефаломиелит I A, диссеминированный туберкулёз легких в фазе инфильтрации, МБТ (+) I A, лекарственная устойчивость к стрептомицину и изониазиду, туберкулёз позвоночника L3-L4-L5 (3%); инфильтративный туберкулез лёгких в фазе распада и обсеменения, МБТ (-), I Б гр (3%); генерализованный туберкулёз, двусторонняя казеозная пневмония в фазе распада и обсеменения, правосторонний плеврит, туберкулёз почек, туберкулез кишечника, разлитой перитонит (рис. 13), МБТ + IA в/в (3%); генерализованный туберкулёз: туберкулёзный менингит I A, двусторонняя казеозная пневмония в фазе распада и обсеменения, МБТ (-) IA в/в. Левосторонний ограниченный пневмоторакс (3%); врожденный порок сердца – коарктация аорты; дефект межжелудочковой перегородки (3%); правосторонняя нижнедолевая пневмония (3%); генерализованный туберкулёз: двусторонняя казеозная пневмония в фазе распада и обсеменения, правосторонний плеврит, туберкулёз почек, туберкулез кишечника. МБТ (+) IA в/в (3%); рак слизистой дна полости рта, глотки, задне – боковой поверхности языка слева, прорастание опухоли в мягкие ткани и фасции шеи слева, T4N1Mx (3%); Серозный менингоэнцефалит туберкулёзной этиологии (анализ ликвора на ПЦР МБТ № 423 от 22.01.19 г.: ДНК МБТ обнаружена) (3%).

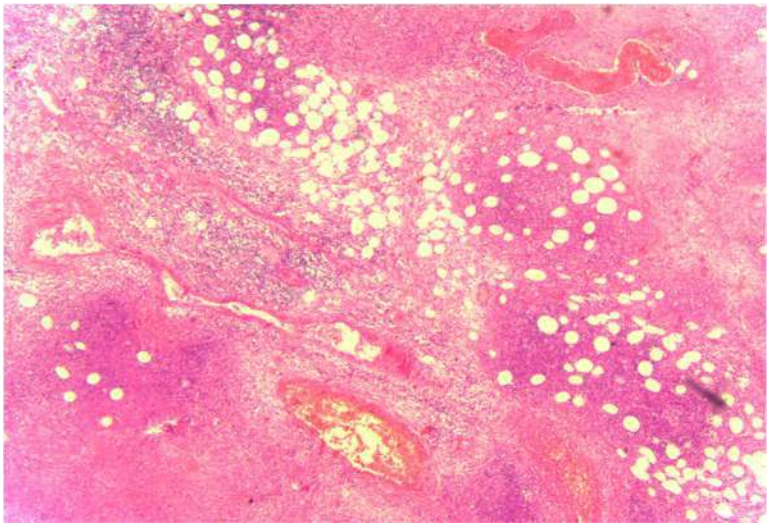

Рис. 13. Перитонит (оментит) при генерализованном туберкулезе. Участки жировой ткани с выраженными альтеративно-экссудативными тканевыми реакциями – множественные рассеянные очаги казеозного некроза без четкого отграничения, лимфоцитарно-моноцитарная инфильтрация. Отек, полнокровие и стаз с диапедезными кровоизлияниями. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×100

В патологоанатомическом комбинированном диагнозе также присутствует ряд закономерностей: ВИЧ-инфекция стадия 4Б фаза прогрессирования в отсутствии антиретровирусной терапии (27%); диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе прогрессирования, МБТ (+) при окраске по Цилю-Нильсену, ацинозно-лобулярные очаги казеозного некроза во всех сегментах лёгких периферических и внутригрудных лимфатических узлах, перибронхиальный пневмосклероз, диффузная центриацинозная эмфизема (3%); атеросклеротическая гангрена правой стопы и голени, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей 2 ст. III- IV ст., стеноз более 50% просветов правой бедренной и подколенной артерий, ампутация правой нижней конечности на уровне средней трети – верхней трети бедра (3%); хроническая алкогольная интоксикация, алкогольная энцефалопатия, состояние после отмены алкоголя с делирием, алкогольный гепатит,

индуративный панкреатит, хронический атрофический алкогольный гастрит с эрозированием, интракапиллярный гломерулонефрит, алкогольная кардиомиопатия (3%); генерализованный туберкулёз в фазе прогрессирования с поражением лёгких, множественные местами сливающиеся между собой ацинозно-лобулярные очаги казеозного некроза во всех сегментах обоих лёгких, МБТ (+) при окраске по Цилю-Нильсену, множественная лекарственная устойчивость (6%); генерализованный туберкулёз в фазе прогрессирования, множественные сливающиеся между собой ацинозно-лобулярные очаги казеозного некроза во всех сегментах с двух сторон, казеозный лимфаденит, МБТ+ при окраске по Цилю-Нильсену, перибронхиальный пневмосклероз, диффузная центриацинозная эмфизема (9%); генерализованный туберкулёз в фазе прогрессирования (инфильтрации и распада), с поражением лёгких (ацинозно-лобулярные очаги казеозного некроза во всех сегментах лёгких), периферических и внутригрудных лимфатических узлов (казеозный лимфаденит), головного мозга – туберкулёзный лептоменингоэнцефалит, вентрикулит (3%); врождённый порок сердца – коарктация восходящего отдела аорты (по данным анамнеза – с 2-х месяцев от момента рождения; периметр просвета аорты в дистальном сегменте восходящего отдела – 2,4 см) в сочетании с небольшим подаортальным дефектом межжелудочковой перегородки (3%); правосторонняя нижнедолевая фибринозно-гнойная пневмония, стадия прилива, тяжёлого течения (3%); плоскоклеточный (крупноклеточный) ороговевающий рак дна полости рта с распространением на передне - боковую поверхность языка, верхние отделы глотки, мягкие ткани и фасции верхней трети передне - боковой поверхности шеи слева, с массивными кровоизлияниями и распадом, T4bN2bM0, 8071/3, стадия IV B, метастатические поражения щёчных, поднижнечелюстных, ярёмных, шейного лимфатических узлов (3%); Туберкулёзный лептоменингоэнцефалит, вентрикулит, ДНК МБТ обнаружена (3%).

Заключение

В ходе исследования было выявлено, что в большинстве летальных случаев пациентов с туберкулезом в сочетании с коинфекцией наиболее часто встречаются: ВИЧ-инфекция 4 Б фаза прогрессирования (без должной антиретровирусной терапии), вирусный гепатит С (в качестве сопутствующего ВИЧ и туберкулеза, т.е. в составе полипатий) с осложнениями в виде кахексии, туберкулезной интоксикации, отека головного мозга, диффузного альвеолярного отека легких и разнообразных метаболических повреждений. Фоном для подобного течения патологических процессов часто являются хроническая алкогольная интоксикация и наркомания. При этом в части медицинских карт стационарных больных значилось отсутствие постоянной работы и пребывание в МЛС (свидетельствует об асоциальном образе жизни).

Исходя из вышеперечисленного можно констатировать, что успех лечения туберкулеза во многом зависит от самого пациента: следует придерживаться указанному врачом режиму лечения и его рекомендация, особенно в тех случаях, когда ситуация усугубляется с присоединением коинфекции. При этом в Российской Федерации с успехом реализуются национальные проекты по борьбе с туберкулезом для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в том числе после принятия федерального закона №77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18 июня 2001 г. (ред. от 26.05.2021), а также благодаря активной деятельности Российского Красного Креста.

В Смоленской области существует ряд специализированных медицинских организаций, которые помогают вести полноценную борьбу против туберкулеза в разных формах, а также осуществлять мониторинг ситуации и контроль над заболеваемостью, который, однако, все еще остается одним из самых высоких среди регионов Российской Федерации.

Как показывает практика, при сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулеза отмечается тенденция к выраженному прогрессированию инфекционного процесса, в том числе ранее существовавшему, с тенденцией к диссеминации и гематогенной генерализации микобактерий с множественными очагами, слабой выраженностью продуктивных реакции и резкому преобладанию альтеративно-экссудативных реакций без тенденции к отграничению. Зачастую в процессе лечения возникает необходимость замены или отмены противотуберкулезных по ряду причин: замена препаратов резервного ряда установлены в 74,4% случаев, из которых большая часть связана с отсутствием препарата в стационаре (62,5%), побочные эффекты явились причиной замен в 28,1% случаев, предполагаемая лекарственная устойчивость (отсутствие положительной динамики заболевания, отрицательная динамика) – 6,3%, установленная лекарственная устойчивость – 3,1%. При этом высокое значение частоты назначений имеют фторхинолоны и ПАСК [4]. Фторхинолоны единственная группа резервных препаратов, обладающая бактерицидным действием в отношении микобактерии туберкулеза [1]. Применение данных препаратов особенно актуально ввиду

распространения первичной лекарственной устойчивости. Частое применение парааминосалициловой кислоты обусловлено низким уровнем резистентности к данному препарату, при этом сочетание ПАСК с препаратами первого ряда (изониазидом и стрептомицином) значительно замедляет развитие устойчивости к последним [4]. Установлено, что наиболее частой причиной замен является отсутствие препаратов в стационаре. Это обусловлено тем, что стоимость ряда препаратов резерва в десятки раз превышает стоимость противотуберкулезных препаратов основного ряда. Это не позволяет медицинским организациям закупить их в должном количестве, соответственно пройти полный курс данными препаратами получают возможность не все пациенты [4].

Для улучшения ситуации необходимо также внедрять новые методы медикаментозного лечения, осуществлять профилактику и агитацию среди населения об опасности заболевания. Статистический анализ и оценка уровня смертности помогут найти оптимальный вектор развития данного направления для Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Литература (references)

1. Борисов С.Е., Мохирева Л.В., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В. Фторхинолоны в лечении туберкулеза – в поисках новой парадигмы (обзор зарубежной литературы) // Туберкулез и болезни легких – 2011. – № 12 – С. 5-15. [Borisov S.E., Mokhireva L.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Fluoroquinolones in the treatment of tuberculosis – in search of a new paradigm (review of foreign literature). Tuberculosis and Lung Diseases. – 2011. – N12. – P. 5-15. (in Russian)]
2. Золотова А.Ю. Туберкулез и его лечение глазами пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез // Туберкулез и социально-значимые заболевания – 2019. – №4. – С. 80. [Zolotova A.Y. Tuberculosis and its treatment through the eyes of patients with HIV / tuberculosis coinfection. Tuberculosis and socially significant diseases. – 2019. – N4 – P. 80. (in Russian)]
3. Коломиец В.М., Алексо Е.Н., Буйневич И.В., Шевченко О.С. Сравнительная характеристика эпидемической ситуации по туберкулезу и ВИЧ-ассоциированному туберкулезу в приграничных регионах СНГ // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №5. – С. 84-85. [Kolomiets V.M., Alekso E.N., Buinevich I.V., Shevchenko O.S. Comparative characteristics of the epidemic situation of tuberculosis and HIV-associated tuberculosis in the border regions of the CIS. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2015. – N5. – P. 84-85. (in Russian)]
4. Павлюченкова Н.А., Крикова А.В., Мякишева Т.В., Дмитриева Е.В. Анализ структуры и частоты назначений и замен противотуберкулезных препаратов второго ряда в условиях стационара // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – №10-5(17). – С. 43. [Pavlyuchenkova N.A., Krikova A.V., Myakisheva T.V., Dmitrieva E.V. Analysis of the structure and frequency of prescribing and replacing second-line anti-tuberculosis drugs in a hospital environment. International Research Journal. – 2013. – N.10-5(17). – P. 43. (in Russian)]
5. 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., Sakharitova E.A. Legislative regulation of anti-tuberculosis measures at the regional level. Healthcare of the Russian Federation. – 2018. – T.62., N.2. – P. 81-87. (in Russian)]
6. 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., Myakisheva T.V., Pavlyuchenkova N.A. Legal regulation in the field of anti-tuberculosis care for children and adolescents. Modern organization of drug supply. – 2018. – N.1. – P. 11-25. (in Russian)]
7. Geneva: World Health Organization // Global tuberculosis report. 2017. – 2017 – P. 5-18
8. Agyeman A.A., Ofori-Asenso R. Tuberculosis – an overview // Journal of Public Health. – 2017 – P. 1-2.

Информация об авторах

Новиков Александр Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Крикова Анна Вячеславовна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Дмитриева Елена Владимировна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: vernulas@mail.ru

Игнатова Наталья Борисовна – директор областного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленский областной институт патологии», кандидат медицинских наук. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Буньков Кирилл Вадимович – заведующий-врач-патологоанатом отделения клинической патологии №2 им. проф. В.Г. Молоткова областного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленский областной институт патологии», кандидат медицинских наук. E-mail: grei.dorian2015@yandex.ru

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

Киреева Ольга Константиновна – заведующая-врач-патологоанатом отделения инфекционной патологии им. проф. С.М. Дерижанова областного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленский областной институт патологии». E-mail: knyaginya201016@gmail.com

Данилов Аркадий Александрович – обучающийся фармацевтического факультета, лаборант кафедры управления и экономики фармации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: danilov.arkadiy@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.314-002:612.018 3.1.7 Стоматология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.22

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕГУЛЯЦИИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА, КАК ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ РАЗВИТИЯ КАРИЕСА

© Путнева А.С., Мищенко М.Н., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П.

Читинская государственная медицинская академия, Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39а

Резюме

Цель. Изучить у лиц с множественным кариесом изменение уровня биологически-активных веществ, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена.

Методика. Проведено клинико-биохимическое обследование 44 студентов юношей (возраст 18-22 года), из которых сформированы 2 группы: с низкой (контроль) и высокой интенсивностью кариозного процесса. У всех проводили количественное определение гормонов (паратгормона, кальцитонина, T_3 общего, T_4 свободного, T_4 общего) и содержание метаболита витамина D – $25(OH)D_3$ в сыворотке крови, кроме того, оценивали уровень общего кальция, неорганического фосфора и активность щелочной фосфатазы. Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей); для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся критерий Манна-Уитни. Между определяемыми показателями рассчитан критерий корреляции Спирмена.

Результаты. Уровень гигиены полости рта в обеих группах был хорошим. Сравнительный анализ гормонов показал, что в группе студентов с высокой интенсивностью кариозного процесса относительно контроля были снижены цифры T_4-свобного на 10,6% (p=0,031) и повышены концентрации 25(OH) витамина D – на 55,04% (p=0,010) и паратгормона – на 30,4% (p=0,008). В группе обследуемых с высоким значением индекса КПУ доля лиц с низкими величинами $25(OH)D_3$ составляла 90,9%, корреляционный анализ выявил прямые связи средней силы между уровнем Ca^{2+} и количеством $25(OH)D_3$ (r=0,60; p=0,021), а также между уровнями фосфатов и $25(OH)D_3$ (r=0,54; p=0,038), установлено наличие обратной связи средней силы между уровнем Ca^{2+} и значениями паратгормона (r= -0,51; p=0,043).

Заключение. Нарушения функциональной активности паращитовидной и щитовидной желез, а также дефицит витамина D в организме и связанные с этим биохимические сдвиги, проявляющиеся на системном уровне, могут являться одним из многочисленных этиопатогенетических механизмов развития кариеса в юном возрасте.

Ключевые слова: кариес, паратгормон, кальцитонин, $25(OH)D_3$

ALTERATIONS OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM REGULATORS IN DENTAL DECAY PATHOGENESIS

Putneva A.S., Mishchenko M.N. Karavaeva T.M., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P.

Chita State Medical Academy, 39a, Gorky St., 672000, Chita, Russia

Abstract

Objective. To study the variations of phosphorus-calcium metabolism regulators in dental decay.

Materials and methods. The clinical and laboratory examination were performed in young students (44 males aged 18-22), divided in two groups: severe dental decay and controls. Blood serum were collected and used for quantification of hormones (parathyroid hormone, calcitonin, thyroxine – T_4, free thyroxine, triiodothyronine – T_3), 25-hydroxyvitamin D ($25(OH)D_3$), calcium (Ca^{2+}), inorganic phosphorus and alkaline phosphatase activity. Descriptive statistics data were analyzed and presented as median and interquartile range (25th;75th percentiles). MannWhitney U-Test was used to examine differences between two independent groups. Spearman's rank coefficient was used to assess the relationship between the measured parameters.

Results. Proper oral hygiene was observed in both groups. The research revealed 10,6% decrease of T4 level (p=0,031), 55,04% – of 25(OH)D_3 (p=0,01) and 30,4% increase of parathyroid hormone (p=0,008), also low level of 25(OH)D_3 was observed in 90,9% students with severe dental decay. The Spearman's rank coefficient indicated positive correlation between Ca^{2+} and 25(OH)D_3 (r=0,60; p=0,021); between inorganic phosphorus and 25(OH)D_3 (r=0,54; p=0,038). Negative correlation was determined between parathyroid hormone and calcium levels (r= -0,51; p=0,043).

Conclusions. Systemic biochemical shifts resulting from thyroid and parathyroid glands disfunction and 25-hydroxyvitamin D deficiency could contribute to dental decay development in young individuals.

Key-words: dental decay, calcium, 25(OH)D_3, parathyroid hormone, calcitonin

Введение

Для объяснения этиологии и патогенеза кариеса зубов предложено множество теорий, самые известные из которых способствовали накоплению сведений, позволяющих высказать определенное завершенное суждение по этой проблеме [2, 10]. Кариес зубов - это многофакторное заболевание, которое модулируется иммунологическими, микробными, генетическими, поведенческими и экологическими факторами риска, которые в конечном итоге определяют тяжесть клинического заболевания [10]. Тем не менее, и в настоящее время далеко не все вопросы, касающиеся патогенетических механизмов развития кариеса и применения патогенетически обоснованных методов его профилактики, являются решенными. Состояние и функционирование многих систем в организме определяется гормональным фоном. В основной механизм регуляции обмена кальция и фосфора – элементов, составляющих неорганический компонент твердых тканей зуба, включена работа трех гормонов: паратгормона, кальцитонина и кальцитриола, образующегося из витамина D. Кроме того 25(OH)D_3 обладает иммуномодулирующим действием [8]. Тиреоидные гормоны, наряду с другими многочисленными биологическими функциями, тоже стимулируют как костеобразование, так и резорбцию костной ткани: установлено, что они влияют на выработку кальций-регулирующих гормонов и этапы активации витамина D_3 [5]. Однако комплексные исследования по изучению гормонального статуса при множественном кариесе весьма малочисленны.

Цель работы: изучение у лиц с множественным кариесом изменений уровня биологически-активных веществ, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена

Методика

Проведено клинико-биохимическое обследование 44 юношей-студентов (возраст 18-22 года) без соматической патологии. От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки).

Были сформированы две группы: юноши с низкой интенсивностью кариозного процесса (индекс КПУ 0-3) (контроль); юноши с высокой интенсивностью кариозного процесса (индекс КПУ 10-13). В первой группе преобладал компонент «П» – в 86,4%, во второй – компонент «К» – 53,5%. С помощью анкетирования выясняли вредные привычки, характер питания, используемые зубные пасты, а также социальный статус. Группы были сопоставимы по социальному статусу и поведению в отношении здоровья полости рта (регулярность посещения стоматолога, частота чистки зубов). Качество ухода за полостью рта определяли при помощи гигиенического индекса по методике Федорова-Володкиной. Количественное определение гормонов (паратгормона (ПТГ), кальцитонина, T_3 общего, T_4 свободного, T_4 общего) в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного ИФА с использованием наборов: «I-PTH ELISE» фирмы Diagnostic Systems Laboratories, Inc., США; «Calcitonin ELISE» фирмы BIOMERICA, США; «ТироидИФА-трийодтиронин», «ТироидИФА-тироксин», «ТироидИФА-свободный Т4», фирмы «Алкор-Био», Россия. Содержание метаболита витамина D – 25(OH)D3 оценивали методом хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2). Кроме того, в крови были определены: активность щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень общего кальция и неорганического фосфора с помощью наборов фирмы «HUMAN», Германия. Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей); для сравнения двух независимых

выборочных совокупностей применялся критерий Манна-Уитни. Между определяемыми показателями рассчитан критерий корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

На основании проведенных тестов установлено, что уровень гигиены полости рта в обеих группах был практически одинаковым - хорошим. Значения изученных нами биохимических параметров, за исключением $25(OH)D_3$, ни у кого из обследуемых не выходили за рамки лабораторных норм. Сравнительный анализ гормонов выявил, что в группе студентов с высокой интенсивность кариозного процесса цифры T_4-свобного на 10,6% (p=0,031) были ниже контроля. При этом, выше контроля на 30,4% (p=0,008) была концентрация паратгормона (табл.1). Анализ 25(OH) витамина D показал, что у обследуемых с высокой интенсивностью кариеса его содержание в сыворотке крови было ниже, чем в контроле на 55,04% (p=0,010). Причем в группе с высоким значением индекса КПУ доля лиц с низким величинами $25(OH)D_3$ составляла 90,9% (табл. 2), а в контрольной группе на лиц с недостатком и дефицитом витамина D пришлось 36,4%.

Таблица 1. Уровень биологически-активных веществ в сыворотке крови у лиц с различной интенсивностью кариозного процесса (Me (25-й; 75-й))

Показатели	Индекс КПУ 1,5 (0,00; 2,00) (n=22)	Индекс КПУ 10,5 (10; 12,5) (n=22)
Интактный паратиреоидный гормон (пг/мл)	54,57 29,91; 74,25	71,16 (68,02; 82,37) p=0,008
Кальцитонин (пг/мл)	0,32 0,31; 0,34	0,33 (0,32; 0,37) p=0,052
Общий тироксин (нмоль/л)	125,10 (118,35; 130,78)	128,25 (119,72; 140,68) p=0,623
Свободный тироксин T_4 (пмоль/л)	16,68 (14,68; 18,37)	14,91 (13,88; 15,08) p=0,031
Общий трийодтиронин (нмоль/л)	1,73 (1,53; 2,16)	1,96 (1,87; 2,20) p=0,053
25(OH)D3 (Me (25-й; 75-й))	46,39 (30,10; 50,63)	23,10 (14,71; 30,19) p=0,010

Примечание: n- число обследуемых, p – достоверность различий по между группами

Таблица 2. Распространенность недостатка и дефицита $25(OH)D_3$ в сыворотке крови у лиц с различной интенсивностью кариозного процесса (Me (25-й; 75-й))

Показатели	Индекс КПУ 1,5 (0,00; 2,00) (n=22)	Индекс КПУ 10,5 (10; 12,5) (n=22)
Норма $25(OH)D_3$ (30-100 нг/мл)	14 человек	2 человека
Недостаток $25(OH)D_3$ (20-29 нг/мл)	7 человек	15 человек
Дефицит $25(OH)D_3$ (<20 нг/мл)	1 человек	5 человека

Примечание: n- число обследуемых

Зафиксированные нами изменения со стороны паратгормона могут выглядеть вполне закономерными, поскольку для поддержания физиологического уровня кальция в крови при снижении его концентрации, в том числе и вследствие дефицита витамина D_3, компенсаторно повышается секреция паратиреоидного гормона, который может вызывать резорбцию костей, опосредованно увеличивая дифференциацию и активность остеокластов [7]. При действии паратгормона остеобластами усиленно продуцируются инсулиноподобный фактор роста 1 и цитокины, которые в свою очередь стимулируют метаболическую активность остеокластов: ускоряется образование ферментов, таких как ЩФ и коллагеназа, воздействующих на компоненты костного матрикса и вызывающих его катаболизм. В результате чего происходит мобилизация Ca^{2+} и фосфатов из костной ткани. Следует отметить, что содержание кальция и фосфора в крови не имело достоверных различий в группах, однако при множественном кариесе активность ЩФ и уровень кальция в крови демонстрировали тенденцию к снижению относительно контроля. Тем не менее корреляционный анализ выявил в группах с множественным кариесом наличие обратной связи средней силы между уровнем Ca^{2+} и значениями паратгормона (r=-0,51; p=0,043).

Кроме того, ПТГ действует в почках, стимулируя образование активного метаболита витамина D, что приводит как к увеличению абсорбции Ca^{2+} из кишечника, так и реабсорбции в почках.

Кальцитриол непосредственно участвует в метаболизме костной ткани, прямо воздействуя через рецепторы VDR на ее клеточные элементы (хондроциты, остеобласты, остеоциты и остеокласты) [5]. Считается, что основной мишенью среди клеток костной системы для данного гормона являются остеобласты [1]. Во время нормального или положительного баланса кальция в организме кальцитриол обеспечивает минерализацию костной ткани. Показано, что последовательности VDREs имеются в промоторных участках генов остеокальцина, остеопонтина и бета-3-интегрина [3], в связи с этим под влиянием гормона усиливается трансляция перечисленных белков. Остеокальцин – кальций связывающий и кальций транспортирующий белок, связанный с гидроксиопатитом, остеопонтин – основной нуклеатор в процессе минерализации внеклеточного матрикса; бета-3-интегрин – мембранный гликопротеин, являющийся рецептором для фибронектина, ламинина, металлопротеазы матрикса 2, остеопонтина и некоторых других белков [3].

Передача сигналов VDR в остеобластах регулирует уровень фосфатов в костной системе, увеличивая синтез эктонуклеотид-пирофосфатазных фосфодиэстераз Ennp1 и Ennp3, которые генерируют неорганический пирофосфат (PPi) из тринуклеотидов, повышая экспрессию гена Ank, кодирующего мембранный переносчик пирофосфата, что усиливает транспорт PPi [9], «нормальный» гомеостаз которых необходим для правильного развития, поддержания здоровья и восстановления зубов. Под действием кальцитриола также усиливается тубулярная реабсорбция Pi, данные литературы свидетельствуют, что это происходит и с участием тиреоидных гормонов, но реадсорбция ингибируется кальцитонином и паратгормоном за счет эндоцитарного удаления NaPi. И в то же время в проксимальных канальцах ПТГ индуцирует экспрессию мРНК 25-гидрокси-витамина D 1-α-гидроксилазы, ключевого фермента в активации витамина D, образующийся из которого кальцитриол, в свою очередь, мобилизует фосфаты, находящиеся в костном матриксе [6].

Следует отметить, что наряду с обеспечением минерализации костной ткани для кальцитриола была выявлена способность усиливать костную резорбцию [3]. В группе с множественным кариесом нами были зарегистрированы прямые связи средней силы между уровнем Ca^{2+} и количеством $25(OH)D_3$ (r=0,60; p=0,021), а также между уровнями фосфатов и $25(OH)D_3$ (r=0,54; p=0,038).

Хотя нами не была выявлена взаимосвязь между йодсодержащими гормонами щитовидной железы и другими изученными показателями, более низкий уровень активной (свободной) формы тироксина при множественном кариесе может указывать на участие сдвигов содержания данных гормонов в кариесрезистенстности твердых тканей зуба, что подтверждается и другими исследованиями [4].

Заключение

Таким образом, в группе студентов с высокой интенсивностью кариозного процесса по сравнению с контролем (на фоне одинаковых гигиены полости рта, поведения в отношении здоровья полости рта, характере питания) зарегистрировано снижение концентрации T_4-свобного, уровня 25(OH) витамина D, повышение количества паратгормона.

В молодом возрасте уровень гигиены не является основным кариесогенным фактором. С другой стороны, одним из многочисленных этиопатогенетических механизмов развития кариеса в юном возрасте могут стать нарушения функциональной активности паращитовидной и щитовидной желез, а также дефицит витамина D в организме и связанные с этим биохимические сдвиги, проявляющиеся на системном уровне. Установленные взаимосвязи между биохимическими показателями, отражающими обмен костной ткани, могут быть использованы как специфические диагностические маркеры на ранних стадиях формирования кариеса, при оценке динамики клинического течения и эффективности профилактических мероприятий, что требует дополнительных исследований.

Литература (references)

1. Ахполова В.О., Брин В.Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – №2. – С. 38-47. [Ahpolova V.O., Brin V.B. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. Journal of Fundamental Medicine and Biology. – 2017. – N2. – P. 38-47. (in Russian)]

2. Кисельникова Л.П., Алексеева И.А., Данилова И.Г. и др. Изучение особенностей фосфорно-кальциевого обмена в патогенезе кариеса у детей подросткового возраста // Российский медицинский журнал. – 2014. – №2. – С.27-30. [Kisel'nikova L.P., Alekseeva I.A., Danilova I.G. i dr. *Rossijskij medicinskij zhurnal.* Russian medical journal. – 2014. – N2. – P.27-30. (in Russian)]
3. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – №1. – С. 12-20. [Maylyan Je.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. Medical Bulletin of the South of Russia. – 2017. – N1. – P. 12-20. (in Russian)]
4. Масюк Н.Ю., Городецкая И.В. Анализ корреляционной связи концентрации йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, интенсивности кариеса и активности перекисного окисления липидов в слюне крыс // Вестник ВГМУ. – 2018. – Т.17, №3. – С. 38-43. [Masyuk N.Y., Gorodeckaja I.V. *Vestnik VGMU*. Vestnik VGMU. – 2018. – V.17, N3. – P. 38-43. (in Russian)]
5. Bassett J.H., Williams G.R. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance // Endocrine Reviews. – 2016. – V.37, N2. – P. 135-187.
6. Foster B.L., Tompkins K.A., Rutherford R.B. et al. Phosphate: known and potential roles during development and regeneration of teeth and supporting structures // Birth defects research. – 2008. – V.84, N4. – P. 281-314.
7. Fuller K.E. Vitamin D: balancing cutaneous and systemic considerations // Southern Medical Journal. – 2001. – V.94, N1. – P. 58-64.
8. Mak A. The Impact of Vitamin D on the Immunopathophysiology, Disease Activity, and Extra-Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – V.19(8). pii: E2355. doi: 10.3390/ijms19082355.
9. Wang W., Xu J., Du B., Kirsch T. Role of the progressive ankylosis gene (ank) in cartilage mineralization // Molecular and Cellular Biology. – 2005. – V.25, N1. – P. 312-323.
10. Yeh D.Y., Kuo H.C., Yang Y.H., Ho P.S. The Responsiveness of Patients' Quality of Life to Dental Caries Treatment-A Prospective Study // PLoS One. – 2016. – 11(10) https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164707

Информация об авторах

Путнева Александра Сергеевна – аспирант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: putnevaas@yandex.ru

Мищенко Мария Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: mishenkomaria82@mail.ru

Караваева Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, доцент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ ЧГМА Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail.: KaTany1@yandex.ru

Максименя Мария Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, ассистент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail.: mmv4510@mail.ru

Терешков Павел Петрович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail.: tpp6915@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615. 454.1 3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.23

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИПИРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ КАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

© Кадилаева З.А.[1], Лосенкова С.О.[2], Степанова Э.Ф.[1], Огай М. А.[1], Поздняков Д.И.[1], Нам Н.Л.[3], Зилфикаров И.Н.[4,5], Морозов Ю.А.[6], Давыдова В.В.[1]

[1]Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

[2]ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214019, Смоленск, ул.Крупской, 28

[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 7

[4,5] ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 117216, г. Москва, ул. Грина, 7, стр. 1

[4,5] ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет» Минобрнауки России, 385000, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Первомайская, 191

[6]ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова», 362025, РСО-Алания, Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46

Резюме

Цель. Экспериментальное исследование антипиретического действия сиропа и ранозаживляющей активности мази с экстрактом сухим (1:1) из шрота плодов калины обыкновенной.

Методика. Оценка фармакологической активности разрабатываемых лекарственных форм из шрота плодов калины выполнена на 100 крысах-самцах линии Wistar массой 220-240 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Экспериментальные процедуры и содержание животных соответствовали требованиям (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010).

Оценка фармакологической активности разрабатываемых лекарственных форм из сухого экстракта шрота плодов калины выполнена на 100 крысах-самцах линии Wistar массой 220-240 грамм, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Исследование фармакологической активности ЛФ из шрота плодов калины включало в себя оценку антипиретической (жаропонижающей) активности сиропа и изучение ранозаживляющих свойств мази с экстрактом калины сухим. Определяемым параметром при изучении антипиретического действия сиропа калины являлась температура тела животных. Определяемыми параметрами, используемыми в ходе изучения ранозаживляющего действия мази из шрота плодов калины, служили площадь раны и выраженность клинических изменений раневой поверхности по шкале MAPS.

Результаты. На основании проведенного исследования установлено, что разработанный авторами сироп с экстрактом сухим (1:1) из шрота плодов калины в дозах 1,5 и 2,0 мл/кг оказывает эквивалентный препарату сравнения (парацетамол в дозе 5 мг/кг per os) достоверный антипиретический эффект. В меньших дозах (0,5-1 мл/кг per os) сироп калины не проявляет жаропонижающего действия. Разработанная мазь калины при курсовом однократном накожном применении в течение 3 недель способствует более быстрому заживлению ожоговой раны в эквивалентной дозе в сравнении с референтным препаратом «Актовегин, мазь для наружного применения». Применение мази с сухим экстрактом из шрота плодов калины уменьшает в большей степени выраженность всех клинических изменений ожоговой поверхности по сравнению с мазью с актовегином, о чем свидетельствует более низкий балл шкалы MAPS.

Заключение. Результаты фармакологических исследований указывают на перспективность применения сиропа лекарственного с экстрактом сухим из шрота плодов калины обыкновенной в качестве жаропонижающего средства в дозах 1,5 и 2,0 мл/кг per os, а также мази с сухим экстрактом из шрота плодов калины обыкновенной в качестве средства ранозаживляющего.

Ключевые слова: калина обыкновенная, сироп, мазь, шрот, фитопрепараты

PHARMACOLOGICAL STUDIES OF THE ANTIPYRETIC EFFECT AND WOUND-HEALING ACTIVITY OF VIBURNUM VULGARIS PREPARATIONS

Kadilaeva Z.A.[1], Losenkova S.O.[2], Stepanova E.F.[1], Ogay M.A.[1], Pozdnyakov D.I.[1], Nam N.L.[3], Zilfikarov I.N.[4,5], Morozov Yu.A.[6], Davydova V.V.[1]

[1]*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - a branch of the Volgograd State Medical University, 357532, Russia, Pyatigorsk, Kalinin Ave., l. eleven*

[2]*Smolensk State Medical University, 214019, Smolensk, Krupskoj St., 28*

[3]*Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 117513, Moscow, st. Ostrovityanova, 1, bldg. 7*

[4,5]*All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 117216, Moscow, st. Green, 7, bldg. 1*

Maykop State Technological University, 385000, Republic of Adygea, Maykop, st. Pervomayskaya, 191

[6]*North Ossetian State University named after K.L. Khetagurov, 362025, North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, st. Vatutina, 44-46*

Abstract

Objective. Experimental study of the antipyretic effect of syrup and wound-healing activity of ointment with dry extract (1:1) from meal of viburnum fruit.

Methods. Evaluation of the pharmacological activity of the developed dosage forms from the meal of viburnum fruits was performed on 100 male rats of the Wistar line weighing 220-240 g, obtained from the nursery of laboratory animals "Rappolovo" (Leningrad region). Experimental procedures and animal welfare were consistent (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010). Evaluation of the pharmacological activity of the developed dosage forms from dry extract of meal of viburnum fruits was performed on 100 male rats of the Wistar line weighing 220-240 grams, obtained from the nursery of laboratory animals "Rappolovo" (Leningrad region). The study of the pharmacological activity of the developed LF from the meal of viburnum fruits included an assessment of the antipyretic (antipyretic) activity of the syrup and the study of the wound-healing properties of the ointment with dry viburnum extract.

Results. Based on the study, it was established that the syrup developed by the authors with dry extract (1: 1) from the meal of viburnum fruits in doses of 1.5 and 2.0 ml/kg has a reliable antipyretic effect equivalent to the comparison drug (paracetamol at a dose of 5 mg / kg per os). In smaller doses (0.5-1 ml/kg per os), viburnum syrup did not have an antipyretic effect. The developed viburnum ointment with a course of single cutaneous use for 3 weeks contributes to a faster healing of a burn wound in an equivalent dose in comparison with the reference drug "Actovegin, ointment for external use". The use of ointment with dry extract from the meal of viburnum fruits reduces to a greater extent the severity of all clinical changes in the burn surface compared to the ointment with actovegin, as evidenced by a lower score of the MAPS scale.

Conclusion. The results of pharmacological studies indicate the prospects of using medicinal syrup with dry extract from the meal of the fruits of viburnum vulgaris as an antipyretic agent in doses of 1.5 and 2.0 ml/kg per os, as well as ointments with a dry extract from the meal of the fruits of viburnum ordinary as a wound healing agent.

Keywords: viburnum vulgaris, syrup, ointment, meal, herbal preparations

Введение

Фундаментальное и прикладное значение лекарственных препаратов (ЛП) природного происхождения трудно переоценить, так как фармакология и фармакотерапия берут свое начало от лечебных снадобий, получаемых из объектов окружающей среды [9]. Фармация, пройдя множество этапов становления, включая внедрение различных методов экстракции, фракционирования, выделения индивидуальных соединений, химический анализ, синтез, полусинтез, постепенно вновь обращает все большее внимание на огромное разнообразие исходных (нативных) биологически активных веществ (БАВ), выделяемых из объектов природного происхождения с использованием безотходных или малоотходных методов и технологий. Ведь нередко фитопрепараты, содержащие высокоочищенные субстанции или индивидуальные вещества, по степени выраженности фармакологических эффектов не уступают лекарственным средствам (ЛС) синтетического происхождения [2]. Фитопрепараты применяются для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, печени, кожных покровов и т.д. [1-11].

Помимо этого, фитопрепараты обладают несомненными преимуществами: низкая токсичность при достаточно высокой эффективности; широкий спектр терапевтического действия; комплексный органопротекторный эффект; минимальное количество побочных эффектов; невысокая стоимость по сравнению с синтетическими препаратами. Так как ресурсосберегающий фактор является одним из определяющих в выборе технологии производства ЛП, то, несомненно, надежными и перспективными являются безотходные и малоотходные технологии, как варианты ресурсосбержения, обеспечивающие оптимальность выхода всего комплекса БАВ из растительного объекта.

Уже известны способы комплексной переработки сырья крапивы, ореха черного, хмеля, облепихи, расторопши, зверобоя [12]. В этом направлении интерес представляет калина обыкновенная (Viburnum opulus), обладающая богатейшим химическим составом и произрастающая в средней полосе европейской части России. Плоды калины обыкновенной содержат сложный комплекс БАВ: органические кислоты, сапонины, фитостерины, аминокислоты, белки, ферменты, углеводы, каротиноиды, флавоноиды, фенилпропаноиды, иридоиды, макро- и микроэлементы [5, 9].

Авторами разработана наружная лекарственная форма на базе экстракта из шрота плодов калины обыкновенной сухого и исследована её ранозаживляющая активность. Отдельным блоком исследований явилось создание лекарственного сиропа с сухим экстрактом калины обыкновенной, обладающим антипиретическим эффектом. Проведенные фармакологические исследования подтвердили активность двух лекарственных композиций (сиропа и мази), сопоставимую с активностью препаратов сравнения (сиропа парацетамола 125мг/5мл и мази актовегина 5% соответственно).

Целью работы явились экспериментальные исследования фармакологической активности сиропа лекарственного и мази, разработанных на основе сухого экстракта из шрота калины обыкновенной.

Методика

Оценка фармакологической активности разрабатываемых лекарственных форм из шрота плодов калины выполнена на 100 крысах-самцах линии Wistar массой 220-240 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Перед непосредственным проведением эксперимента крысы помещались в карантинное отделение на 14 дней. Во время исследования животные содержались в контролируемых условиях вивария при температуре воздуха 22±2^{0}С, относительной влажности 60±5% и 12-ти часовой смене суточного цикла в макролоновых клетках по 5 особей. Доступ крыс к корму и воде не ограничивали. Экспериментальные процедуры и содержание животных соответствовали (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010).

Исследование фармакологической активности разрабатываемых лекарственных форм из шрота плодов калины включало в себя оценку антипиретической активности (сироп) и изучение ранозаживляющих свойств (мазь). В ходе оценки жаропонижающего действия сиропа калины были сформированы следующие экспериментальные группы: ПК – положительный контроль (n=10) – группа крыс без модельной патологии; НК – негативный контроль (n=10) – группа животных с модельной патологией, но лишенная фармакологической поддержки; группа крыс, которой вводили сироп калины в дозах 0,5 мл/кг; 1 мл/кг; 1,5 мл/кг и 2,0 мл/кг (n=10 каждая группа); группа животных, получавшая препарат сравнения парацетамол («Панадол растворимые таблетки», Famar, Греция) в дозе 5 мг/кг (n=10). Исследуемый сироп и препарат сравнения вводили per os, таблетки парацетамола предварительно растворяли в воде очищенной. Определяемым параметром при изучении антипиретического действия сиропа калины являлась температура тела животных.

При исследовании ранозаживляющего действия мази калины были сформированы следующие группы (n=10 каждая группа): ПК – положительный контроль, группа животных, на которых не моделировали повреждение кожи; НК – негативный контроль, группа животных с модельной патологией, но лишенная фармакологической поддержки; группа крыс, которым наносили мазь калины и группа крыс, которым на поврежденный кожный покров наносили референт «Актовегин, мазь для наружного применения» («Никомед», Австрия). Разработанный состав мазевой композиции и препарат сравнения (мазь актовегина 5%, «Никомед» Австрия) наносили на раневую поверхность крыс тонким слоем в эквивалентных количествах однократно на протяжении 3 недель (навески мазей с содержанием сухого экстракта калины обыкновенной плодов в количестве 30 мг и навески мази с аналогичным содержанием актовегина). Определяемыми параметрами, используемыми в ходе изучения ранозаживляющего действия мази калины, служили

площадь раны и выраженность клинических изменений раневой поверхности по шкале MAPS (бессрочная лицензия STA862D175437Q).

Гипертермию у крыс моделировали путем внутрибрюшинного введения липополисахарида *S. tyhpi* в дозе 10 мг/кг. Сироп калины и препарат сравнения вводили через 30 мин после инъекции липополисахарида. Температуру тела у животных регистрировали ректальным термометром спустя 8 часов после воспроизведения гипертермии [15].
Животных анестезировали хлоралгидратом (350 мг/кг, интраперитонеально). Волосяной покров с правого бока удаляли машинкой для стрижки, кожу обрабатывали раствором повидон-йода. Ожоговую рану наносили алюминиевым блоком круглого сечения диаметром 5 мм, предварительно нагретого до 95^0С в кипящей воде. Время контакта блока с кожей составляло 10 мин. под давлением 1 кг. Далее края раны очерчивали маркером и обрабатывали раствором повидон-йода. Мазь на основе калины и препарат сравнения наносили через 60 мин. после моделирования ожога и далее однократно на протяжении 3-х недель. Площадь раны оценивали планиметрически на первой, второй и третьей неделе эксперимента [13].

Клиническую оценку процесса ранозаживления, проводили на основе критериев MAPS. Цвет раны оценивался в диапазоне от 0 до 5, где 0 = нормальный цвет кожи, 1 = частично нормальный цвет, 2 = розовый, 3 = красный, 4 = фиолетовый и 5 = темно-фиолетовый. Высота рубцовой корки оценивалась от -1 до 5, где -1 = вдавлена, 0 = не приподнята, 1 = приподнята на 1 мм, 2 = приподнята на 2 мм, 3 = приподнята на 3 мм, 4 = приподнята на 4 мм и 5= приподнята более чем на 5 мм. Текстура корки оценивалась от 0 до 5, где 0 = нормальная, 1 = очень мягкая, 2 = мягкая, 3 = слегка жесткая, 4 = умеренно жесткая и 5 = очень жесткая. Окончательный результат оценивался от 0 до 5 и основывался на общем впечатлении от рубца (цвет, волосы, сокращение, поверхность, граница, высота), при этом 0 = нормальная кожа, 1 = небольшой рубец, 2 = незначительный – умеренный рубец., 3 = рубец средней степени тяжести, 4 = рубец средней степени тяжести и 5 = рубец тяжелой степени [14].

Результаты экспериментов обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса «STATISTICA 6.0». Полученные данные подвергались тесту на нормальность распределения согласно критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы - ANOVA с пост-тестом Ньюмена-Кейлса и непараметрические методы статического анализа – Краскелла-Уоллиса. Отличия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании антипиретического действия сиропа калины было установлено, что внутрибрюшинное введение животным липополисахарида способствовало повышению температуры тела до $38,4^0$С ($p<0,05$). Применение препарата сравнения способствовало снижению температуры тела у крыс до $37,1^0$С ($p<0,05$). На фоне введения сиропа калины в дозах 0,5 мл/кг и 1 мл/кг температура тела у животных статистически достоверно не отличалась от температуры контрольной группы крыс НК, в то время как в дозах 1,5 мл/кг и 2 мл/кг сироп калины оказывал выраженное жаропонижающее действие, снижая температуру тела до $37,4^0$С ($p<0,05$) и $37,3^0$С соответственно (рис. 1).

При анализе процесса заживления ожоговой раны у контрольной группы крыс НК было отмечено, что к третьей неделе эксперимента у данной группы животных существенного улучшения состояния раневой поверхности не наблюдалось, о чем свидетельствовали статистически неизмененные показатели площади раны (табл. 1) и суммарного балла по шкале MAPS (рис.2). При этом относительно показателей контрольной группы животных ПК, балл шкалы MAPS у контрольной группы крыс НК был достоверно выше на 1-й, 2-й и 3-й неделе эксперимента в 85,0 раз ($p<0,05$); 37,5 раза ($p<0,05$) и 28,0 раз соответственно (рис. 2).

При применении препарата сравнения на первой и второй неделе эксперимента площадь раны статистически значимо не отличалась от таковой контрольной группы животных НК, в то время как на третьей неделе исследования у животных, которым наносили мазь с актовегином 5%, размер ожоговой поверхности сократился на 21,2% ($p<0,05$) в сравнении с группой крыс, лишенной фармакологической коррекции. При нанесении исследуемой мази калины отмечено улучшение процесса ранозаживления, начиная со второй недели эксперимента, когда площадь раны у животных, которым наносили мазь калины, была достоверно меньше площади контрольной группы НК на 22,8% ($p<0,05$). В конечной точке регистрации данных (3 неделя) на фоне аппликации мази калины площадь поверхности раны была достоверно меньше, аналогичной площади контрольной группы крыс НК на 20,3% ($p<0,05$).

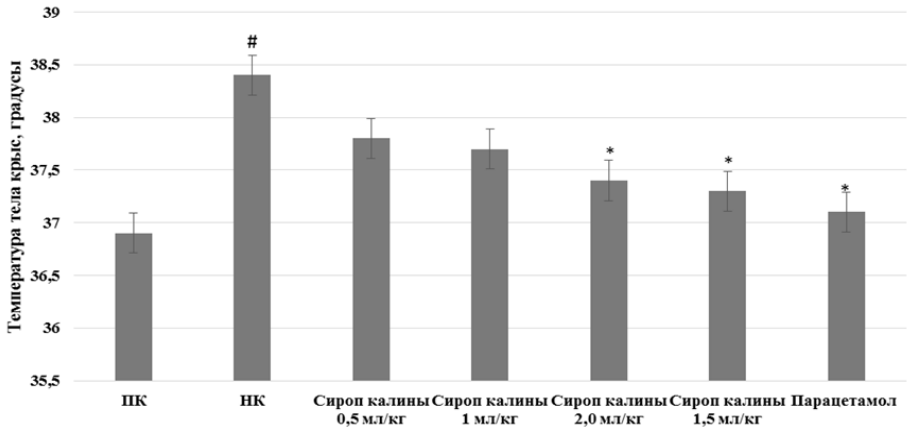

Рис. 1. Результаты исследования влияния сиропа калины в спектре доз на изменение температуры тела у крыс в условиях экспериментальной гипертермии после перорального введения. # – статистически достоверно относительно контрольной группы крыс ПК (критерий Ньюмена-Кейлса, p<0,05); * – статистически достоверно относительно контрольной группы крыс НК (критерий Ньюмена-Кейлса, p<0,05)

Таблица 1. Результаты исследования влияния курсовой аппликации мази калины и препарата сравнения на изменение площади ожоговой раны у крыс

Период наблюдения	Контроль НК	Мазь калины	Мазь с актовегином 5%
Исходный показатель	5,6±0,964	5,7±0,598	5,5±0,425
1 неделя	8,1±0,305	7±0,849*	7,8±0,227
2 неделя	7,9±0,613	6,1±0,482*	7,2±0,605
3 неделя	7,4±0,206	5,9±0,348*	5,8±0,432*

Примечание: *- статистически значимо относительно контрольной группы крыс НК (критерий Ньюмена-Кейлса, p<0,05)

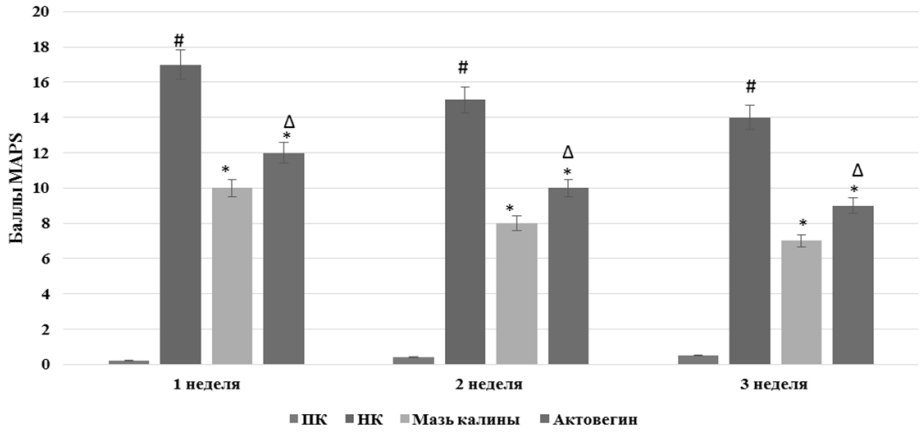

Рис. 2. Влияние курсовой аппликации мази калины на изменение суммарного балла по шкале MAPS у крыс. # – статистически достоверно относительно контрольной группы крыс ПК (критерий Ньюмена-Кейлса, p<0,05); * – статистически достоверно относительно контрольной группы крыс НК (критерий Ньюмена-Кейлса, p<0,05), Δ – статистически достоверно относительно крыс, получавших «Актовегин, мазь для наружного применения» (критерий Ньюмена-Кейлса, p<0,05)

При анализе изменения баллов по шкале MAPS было установлено, что при применении мази с актовегином 5% данный показатель статистически значимо снизился по отношению к контрольной группе НК на первой, второй и третьей неделе эксперимента на 29,4% (p<0,05); 33,3% (p<0,05) и 35,7% (p<0,05) соответственно. В аналогичных условиях аппликация мази калины способствовала снижению суммарного балла MAPS на 41,2% (p<0,05); 46,7% (p<0,05) и 50,0% (p<0,05) соответственно (рис.2) в сравнении с показателями контрольной группы крыс НК,

а также снижению на 16,6% (p<0,05); 33,3% (p<0,05) и 22,2% (p<0,05) по отношению к группе животных, которым наносили «Актовегин, мазь для наружного применения».

Заключение

Результаты исследования указывают на то, что разработанные лекарственные композиции на основе сухого экстракта из шрота плодов калины обыкновенной, а именно сироп лекарственный в дозе 1,5-2,0 мл/кг достоверно обладает антипиретическим эффектом, сопоставимым с эффектом препарата сравнения (парацетамол в дозе 5 мг/кг, per os). В меньших дозах (0,5-1 мл/кг, перорально) сироп калины не оказывает жаропонижающего действия.

Разработанная мазь калины при курсовом накожном применении в течение 3 недель способствует более быстрому заживлению ожоговой раны в сравнении с референтом «Актовегин, мазь для наружного применения» в эквивалентной дозе. Применение мази с экстрактом из шрота плодов калины достоверно способствует уменьшению выраженности клинических изменений ожоговой поверхности в большей степени по сравнению с референтом, о чем свидетельствует более низкий балл шкалы MAPS.

Литература (references)

1. Васильев А.Н., Сюбаев Р.Д., Гавришина Е.В. и др. Требования к безопасности и эффективности растительных лекарственных препаратов: сравнение отечественного и европейского подходов // Ремедиум. – 2014. – №5. – С. 6-15. [Vasilyew A.N., Subaev R.D., Gavrishina E.V. i dr. *Remedium.* Remedium. – 2014. – N5. – P.6-15. (in Russian)]
2. Головкин Б.Н., Руденская Р.Н., Трофимова И.А. и др. Биологически активные вещества растительного происхождения. – М: Наука, 2001. – 764 с. [Golovkin B.N., Rudenskaya R.N., Trofimova I.A. i dr. *Biologicheski aktivnye substancii rastitelnogo proischozhdenij.* Biologically active substances of plant origin.- M: Nauka, 2001. – 764 p. (in Russian)].
3. Гусева А.П. Применение в Тибетской медицине забайкальских растений // Вопросы фармакогнозии. – 1961. – Вып. 1. – С. 361-367. [Guseva A. P. *Problemy Farmakognozii.* Pharmacognosy issues. – 1961. – R.1. – P. 361-367 (in Russian)].
4. Дощинская, Н.В., Березовская Т.Н., Серых Е.А. Лекарственные растения Сибирской флоры как источники биологически активных соединений // I–я Республиканская конференция по медицинской ботанике: Материалы республиканской конференции. – Киев, 1984. – С. 121-122. [Deschinskaya, N. V., Berezovskaya T. N., Serych E. A. *I-ij Respublicanskaij konferencij po medicinskoi botanice: Materialy Respublicanskoj konferencii*. I Republican Conference on Medical Botany: Materials of the Republican Conference. – Kiev, 1984. – P. 121-122. (in Russian)].
5. Зилфикаров И.Н. Природные лекарственные препараты: химический анализ и стандартизация. – М: Издат-во «СЛОН ПО», 2021. – 712 с. [Zilfikarov I. N. *Prirodnie lekarstvennye preparaty: chimicheskij analiz i standartizacij.* Natural Medicines: Chemical Analysis and Standardization. – M: Publishing house "SLON PO", 2021. – 712 p. (in Russian)]
6. Иванова Л.А. Пищевая биотехнология. Переработка растительного сырья. – М: Колос С, 2019. – 663 с. [Ivanova L. A. *Pichevaij biotechnologij. Pererabotka rastitelnogo syr´ij.* Food biotechnology. Processing of plant raw materials. – M: Kolos C, 2019. – 663 p. (in Russian)]
7. Коломиец Н.Э., Полуэктова Т.В., Федько И.В. и др. Растения как источники элементов, необходимых для здоровья костей и суставов // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №8(часть 7). – С. 1635–1639. [Colomiec N.E. Poluektova T.V., Fedko I.W. i dr. *Fundamentalnie issledovanij.* Basic research. – 2014. – N8 (part 7). – P. 1635-1639. (in Russian)]
8. Куренцова Г.Э. Лекарственные растения Приморского края. – Владивосток: Приморское книжное издат-во, 1954. – 83с. [Kurentsova G. E. *Lekarstvennye rastenij Primorskogo kraij*. Medicinal plants of Primorsky Krai. – Vladivostok: Primorsk. Book Publishing House, 1954. – 83p. (in Russian)]
9. Кузнецова М.А. Лекарственное растительное сырье и препараты. – М: Высшая школа, 1987. – 190 с. [Kuznecova M. A. *Lekarstvennoe rastitelnoe syr´e i preparati.* Medicinal plant raw materials and preparations. – M: Higher School, 1987. – 190 p. (in Russian)]
10. Луценко С.В., Фельдман Н.Б., Луценко Е.В. и др. Растительные флаволигнаны. Биологическая активность и терапевтический потенциал. – М. – 2006. – 236 с. [Lucenko S. V., Feldman N. B., Lucenko E. V. [i dr.] *Rastitelnye flavolignany. Biologicheskaij aktivnost´ i terapevticheskij potencial*. Plant flavolignans. Biological activity and therapeutic potential. – M. – 2006. – 236 p. (in Russian)]

11. Самылина И.А. Стреляева А.В., Лазарева Н.Б. и др. Гомеопатические препараты из фармакопейного лекарственного растительного сырья. – Л: Издат-во МИА. – 2020. – 432 с. [Samylina I. A. Strelyaeva A. V., Lazareva N. B. i dr. *Gomeopaticheskie preparaty iz farmakopeijnogo lekarstvennogo rastitelnogo syr´ija.* Homeopathic preparations from pharmacopoeia medicinal plant raw materials. – Saint-Petersburg: Publishing House MIA. – 2020. – 432 p. (in Russian)]
12. Царахова Л.Н. Разработка технологической схемы и фармакологическое исследование геля на основе спиртоводных и масляных извлечений травы зверобоя продырявленного // Региональная конференция по медицине: Материалы региональной конференции. – Владикавказ, 2007. – С. 122-124. [Tsarachova L. N. *Regionalnaij konferencij po medicine: Materialy regional´noj konferencii*. Regional Conference on Medicine: Materials of the regional conference. – Vladikavkaz, 2007. – P. 122-124. (in Russian)]
13. Singer A.J., Toussaint J.E., Chung W.T. et al. Early versus Delayed Excision and Grafting of Full-Thickness Burns in a Porcine Model: A Randomized Study // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2016. – V.137, N6. – P. 972-979.
14. Tyack Z., Simons M., Spinks A. et al. A systematic review of the quality of burn scar rating scales for clinical and research use // Burns. – 2012. – V.38, N1. – P. 6-18.
15. Zhang H., Sha J., Feng X. et al. Dexmedetomidine ameliorates LPS induced acute lung injury via GSK-3β/STAT3-NF-κB signaling pathway in rats // International Immunopharmacology. – 2019. – V.74. – P. 1057-1067.

Информация об авторах

Кадилаева Заира Ахмедулаевна – аспирантка 2 года обучения кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России; г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11. E-mail: zairakadilaeva@yandex.ru

Лосенкова Светлана Оглеговна – заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28. E-mail**:** losenkova-so@mail.ru

Степанова Элеонора Федоровна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России; г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11. E-mail: efstepanova@yandex.ru

Огай Марина Алексеевна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России; г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11. E-mail: marinfarm@yandex.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России; г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Нам Наталия Леонидовна – доцент кафедры химии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; г. Москва, ул.Островитянова, 1. E-mail: namnl@rambler.ru

Зилфикаров Ифрат Назимович – главный научный сотрудник отдела химии природных соединений Центра химии и фармацевтической технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1. Ведущий научный сотрудник кафедры фармации ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет» Минобрнауки России, 385000, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Первомайская, д. 191. E-mail: dagfarm@mail.ru

Морозов Юрий Алексеевич – доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, г. Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46. E-mail: moroz52@yandex.ru

Давыдова Виктория Владимировна – доцент кафедры биологии и физиологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, кандидат фармацевтических наук, 357500, Ставропольский край, г. Пятигорск, ул. Коста-Хетагурова, д.107. E-mail: arakviktoria@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.074 3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.24

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА МЕТОДОМ ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ

© Бркич Г.Э., Пятигорская Н.В.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

Резюме

Цель. Разработка методики подтверждения подлинности фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана методом ЯМР-спектроскопии без использования стандартного образца для ее дальнейшего использования в фармакопейном анализе.

Методика. Объект исследования – фармацевтическая субстанция с химическим названием IUPAC 6-[4-метокси-3-(1Н-пиразол-1-илметил) бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло [7.3.1.1] тетрадекан-4,8,12-триона, на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана. Регистрацию ЯМР ^{1}Н спектров стандартного и испытуемого растворов проводили на спектрометре Bruker DPX-400, Германия, с рабочей частотой 400 МГц при температуре 28°С. Химические сдвиги протонов измеряли в миллионных долях $\delta_н$ (м.д.) по отношению к остаточному количеству растворителю ^{1}Н растворителя – дейтерохлороформа. Концентрация в дейтеро-растворителе составляла 5мг/мл.

Результаты. На основе комплексного анализа спектральных данных ЯМР была разработана методика определения подлинности фармацевтической субстанции в капсулированной лекарственной форме, с применением метода спектроскопии ЯМР ^{1}Н с документальным подтверждением пригодности данной методики.

Заключение. Разработанная методика может быть использована для определения подлинности фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонана как отдельно, так и в составе лекарственной формы.

Ключевые слова: производное 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, ЯМР-спектроскопия

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR CONFIRMING THE AUTHENTICITY OF A PHARMACEUTICAL SUBSTANCE BASED ON THE DERIVATIVE OF 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE BY NMR SPECTROSCOPY

Brkich G.E., Pyatigorskaya N.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Trubetskaja St., 119991, Moscow, Russia

Abstract

Objective. Development of a method for confirming the authenticity of the pharmaceutical substance based on the derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane by NMR spectroscopy independently of a standard sample for its further use in pharmaceutical analysis.

Materials and methods. The object of the study is a pharmaceutical substance with the chemical name IUPAC 6-[4-methoxy-3-(1H-pyrazole-1-ylmethyl) benzyl]-1,11-dimethyl-3,6,9-triazatricyclo [7.3.1.1] tetradecane-4,8,12-trione, based on the derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane. The ^{1}H NMR spectrum of the standard and sample solutions were recorded on a Bruker DPX-400 spectrometer, Germany, with an operating frequency of 400 MHz at a temperature of 28°C. The chemical shifts of the protons were measured in millionths of $\delta_н$ (m.d.) with respect to the residual amount of the solvent ^{1}H of the solvent – deuterochloroform. The concentration in the deuterol-solvent was 5 mg/ml.

Results. Based on a comprehensive analysis of NMR spectral data, a method was developed for determining the authenticity of the pharmaceutical substance in encapsulated dosage form, using the method of 1H NMR spectroscopy with documentary confirmation of the suitability of this technique.

Conclusion. This technique can be used to determine the authenticity of the pharmaceutical substance based on the derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane both separately and as part of the dosage form.

Keywords: derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, NMR spectroscopy

Введение

Знания, полученные в результате исследований потенциального влияния свойств фармацевтической субстанции на действие готового продукта, могут использоваться в соответствующих случаях для обоснования показателей спецификации фармацевтической субстанции.

Для будущей фармацевтической разработки лекарственного препарата должны быть идентифицированы и изучены физико-химические и биологические свойства фармацевтической субстанции, способные повлиять на действие готового продукта и его технологичность [1, 8]. Фармацевтическим компаниям известны требования регуляторных органов в отношении описания методики проведения испытания, ее валидации и проведении контроля продукта, соответствующих данных, представляемых в регистрационном досье. Тем не менее, подход, связанный со следованием инструкциям, обеспечением соответствия, имеет серьезный недостаток. Чрезвычайно высокие риски и уровень затрат на исследовательские программы в сочетании с отсутствием глобальной правовой гармонизации, значительно затрудняет развитие новых технологий и использование современных методологий для развития фармацевтической отрасли.

Контроль изменений, вносимых после регистрации, со стороны регуляторных органов представляет собой барьер для технологических инноваций в течение жизненного цикла продукта, и вносит элементы консерватизма в первоначальную разработку продукта. При проведении любых аналитических испытаний, используемых при ФР и при контроле качества продукции, крайне важно обеспечение надежности и валидности этого испытания.

Процесс разработки аналитической методики начинается с выбора метода анализа. После подбора соответствующего метода проводят ряд экспериментов с целью определения приемлемой комбинации исходных условий, которые можно исследовать в дальнейшем в соответствии с концепцией Quality-by-Design (QbD, «качество, запланированное при разработке»), заявленной в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» [7].

Далее, выделяют отдельные стадии испытания и проводят эксперимент, в ходе которого выявляют все факторы каждой стадии испытания. Завершающий этап процесса включает оценку рисков, в ходе которой каждый фактор относят к определенной категории и измеряют с точки зрения потенциального риска. Результатом этой оценки является перечень определенных факторов и план эксперимента, предназначенного для оценки надежности и устойчивости методики с учетом оставшихся факторов, отнесенных к «шуму», и незафиксированных рабочих условий методики.

Концепция QbD предусматривает проведение тщательной оценки предполагаемой цели измерения, последующую разработку аналитической методики и ее повседневное использование. Все эти действия основаны на глубоком понимании научных принципов, лежащих в основе выбранной аналитической методологии. Улучшение надежности аналитической методики осуществляют путем изучения, уменьшения количества и контроля всех источников вариабельности. Использование QbD способствует внедрению новых методов анализа, особенно там, где они обеспечивают углубленное понимание природы аналита, и таким образом, способствуют постоянному улучшению. Кроме того, QbD задействует систему управления знаниями для улучшения использования методики и анализа полученных результатов.

Например, задачами экспериментов в отношении хроматографических методик являются дальнейшее изучение области разработки рабочих условий методики в отношении разрешения между пиками двух критических примесей путем оценки таких параметров хроматографирования, как температура, % содержание добавок в подвижной фазе, концентрация буфера, параметры градиента и скорость потока. В качестве откликов используются параметры пригодности хроматографической системы, такие как относительные времена удерживания, фактор разрешения и т.д., а в качестве факторов влияния используются условия проведения хроматографирования, такие как скорость потока, pH растворов и т.д.

При повторении методики устанавливаются факторы влияния на пригодность методики, такие как: стабильность растворов; время экстрагирования; pH, состав и скорость подвижной фазы; разные колонки, температура. Это минимальные параметры, которые должны быть установлены

при определении робастности методики, именно поэтому робастность и устанавливается в ходе разработки методики, а не в ходе ее валидации.

Более того, чтобы установить пределы безопасного изменения факторов, необходимо использовать DOE (математическое планирование эксперимента).

При разработке методики с использованием DOE, получаем следующее: 1) Факторное пространство, при котором методика будет пригодна, т.е. доказательства робастности методики и пределы изменения условий проведения. 2) При статистической обработке необходимо доказать, что дисперсии во всех точках факторного пространства однородны и это является доказательством того, что методика воспроизводима. 3) При создание математической модели, которая для методик должна иметь вид линейной регрессии, получаем доказательства того, что методика линейна.

Таким образом, при разработке методики по QbD количество параметров валидации снижается, так как основная их часть подтверждается при разработке. В результате получается надежная и устойчивая аналитическая методика, которая описывается в терминах «области разработки рабочих условий методики», в рамках которой все факторы, потенциально влияющие на рабочие характеристики методики, оценены или изучены экспериментальным путем.

Формулирование требуемого аналитического профиля – начальный этап разработки в соответствии с QbD для аналитических методик, который представляет собой описание ключевых требований к испытанию, которым должна обеспечивать аналитическая методика. При его разработке учитываются сущность и задачи испытания, например, изучение процесса, внутрипроизводственный контроль или выходной контроль качества фармацевтической субстанции, лекарственного препарата для выпуска в обращение. Включает в себя перечисление измеряемых аналитов, концентрацию, при которой они измеряются, требуемую чувствительность, специфичность и/или допустимую неопределенность (прецизионность и правильность) при выполнении испытания.

Требуемый аналитический профиль не зависит от аналитической методики или используемой процедуры испытания в том смысле, что любая аналитическая методика или процедура может быть применена, если доказано, что она отвечает критериям данного аналитического профиля.

Требования к фармацевтическим субстанциям установлены в ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» ГФ РФ IV издания. При разработке методики фармакопейного анализа инновационной фармацевтической субстанции методом ЯМР-спектроскопии не требуется использование стандартных образцов, именно поэтому его применение является востребованным и актуальным [2, 3, 4, 5].

Методика

Объектом исследования являлись образцы инновационной фармацевтической субстанции ТСТ-9, с химическим названием IUPAC 6-[4-метокси-3-(1H-пиразол-1-илметил) бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло [7.3.1.1] тетрадекан-4,8,12-триона, на основе производного 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонана, относящаяся к классу модуляторов AMPA-рецепторов. Для проведения исследований были взяты 6 серий субстанции. Стандартный образец ТСТ-9 чистотой не менее 99% был впервые синтезирован и предоставлен для дальнейшего изучения кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза МГУ им. М.В. Ломоносова [5]. Структурная формула молекулы представлена на рис. 1.

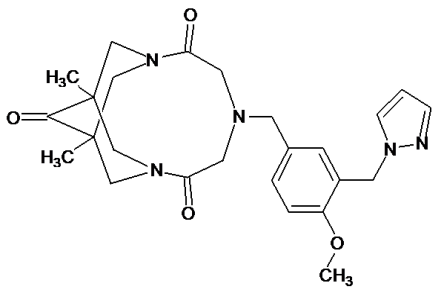

Рис. 1. Структурная формула ТСТ-9

Основное и вспомогательное оборудование: Спектрометр Bruker DPX-400 с рабочей частотой 400 МГц, Bruker, Германия, Автосамплер «Shimadzu», Япония, Vortex (Вортекс) MSV-5424 Biosan, Латвия; Ультразвуковая ванна Elmasonic E180 Elma, Германия; Центрифуга

лабораторная, Eppendorf, Германия; Средства измерения: аналитические весы «OHAUS» EP214C, (Max 220 г, d=0,01 мг (80 г), 0,1 мг (220 г)), самплер Eppendorf Research® plus, Германия

Для регистрации ЯМР ^{1}H спектров стандартного и испытуемого растворов проводили пробоподготовку. Для пробоподготовки стандартного раствора взвешивали 5 мг стандартного образца ТСТ-9 на аналитических весах («OHAUS» EP214C) на бумажной лодочке из обеззоленного фильтра. Затем высыпали в эппендорф (Dectalab, Испания), прибавляли 1 мл дейтерохлороформа (CIL (Cambrige Isotope Laboratories, Ins), USA) семплером (Eppendorf Research® plus, Германия) и встряхивали в течение 20 мин на Vortex (MSV-3500, Biosan, Латвия). Для пробоподготовки испытуемого раствора брали навеску содержимого капсулы около 70 мг, помещали в эппендорф и прибавляли точный объем (1 мл) дейтерохлороформа (CIL (Cambrige Isotope Laboratories, Ins), USA). Высота раствора в ампуле не должна превышать 5 см для наиболее оптимальной регистрации спектра ЯМР ^{1}H. Полноту экстракции проверяли и, если это было необходимо, повторяли экстракцию.

Регистрацию ЯМР ^{1}H спектров стандартного и испытуемого растворов проводили с рабочей частотой 400 МГц при температуре 28°С. Химические сдвиги протонов измеряли в миллионных долях $\delta_н$ (м.д.) по отношению к остаточному количеству растворителю ^{1}H растворителя – дейтерохлороформа. Концентрация ТСТ-9 в дейтеро-растворителе составляла 5мг/мл.

Перед началом измерения проверяли надлежащее функционирование ЯМР-спектрометра. Для проверки проводили соответствующие испытания: определение разрешения, воспроизводимость и отношение сигнал/шум для стандартных смесей. Типичные условия регистрации спектров ЯМР ^{1}H на приборе Bruker DPX-400 приведены в табл. 1.

Табл. 1. Типичные условия регистрации спектров

Параметры	Величина
Длительность импульса 90°	Соответствует техническим параметрам
Температура регистрации спектра	300К
Частота возбуждения	Середина спектра
Предварительная задержка	5 μs
Время считывания ССИ (спад свободной индукции)	2,2 с
Время релаксации	≥5 самого длинного T_1
Ширина развертки	20 м.д.
Количество точек на спектр	32К
Количество накоплений	Необходимое для достижения заданного отношения сигнал/шум
Оптимальное отношение сигнал/шум	≥150
Ширина линии	0,6 Гц
Количество частотных точек	64К
Ширина фильтра	≥20 м.д.

При оформлении результатов измерений учитывали требования ОФС.1.1.0002.15 «Единицы международной системы (СИ), используемые в фармакопее» и ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [1, 6 , 9].

Обработку полученных спектров осуществляли по стандартным программам ACDLABS 10.0 (Россия). Во время обработки спектров особое внимание уделялось коррекции фазы, коррекция базовой линии и интегрированию.

Результаты исследования и их обсуждение

Условия регистрации спектров ЯМР ^{1}H на приборе Bruker DPX-400 следующие: температура регистрации спектра – 28°С, частота возбуждения – середина спектра, предварительная задержка – 5 μs, Время считывания ССИ (спад свободной индукции) – 2,2 сек, ширина развертки – 20 м.д, количество точек на спектр – 32К, Оптимальное отношение сигнал/шум – ≥150, ширина линии – 0.6 Гц, количество частотных точек – 64К и ширина фильтра – ≥20 м.д.

Для получения спектров ЯМР ^{1}H использовались дейтерированные растворители с высоким

содержанием дейтерия, но обеспечивающие наличие остаточных сигналов протонов. Они выполняли три функции: стабилизацию резонансных условий, вторичных стандартов для калибровки шкалы химических сдвигов, калибровочных сигналов при измерении интенсивности выбранных индикаторных сигналов компонентов аналитов для определения их содержания. В начале исследования для приготовления стандартного и испытуемого растворов использовали следующие дейтеро-растворители: дейтерохлороформ ($CDCl_3$), дейтерометанол (CD_3OD), дейтероацетон ($(CD_3)_2CO$), диметилсульфоксид ($(CH_3)_2SO$) (DMSO-d6). В результате, в дальнейших исследованиях использовали только $CDCl_3$. Выбор был обусловлен хорошей растворимостью испытуемого вещества и отсутствием перекрывающихся сигналов.

Для испытуемого вещества – ТСТ-9 – был зарегистрирован спектр ^{1}H-ЯМР в $CDCl_3$ для определения химических сдвигов и мультиплетности сигналов их протонов (рис. 2). Норма – полученные спектры ^{1}H-ЯМР испытуемого соединения (рис.2) по положению, интегральной интенсивности и мультиплетности должны соответствовать ЯМР ^{1}H спектру стандартного образца (рис. 3).

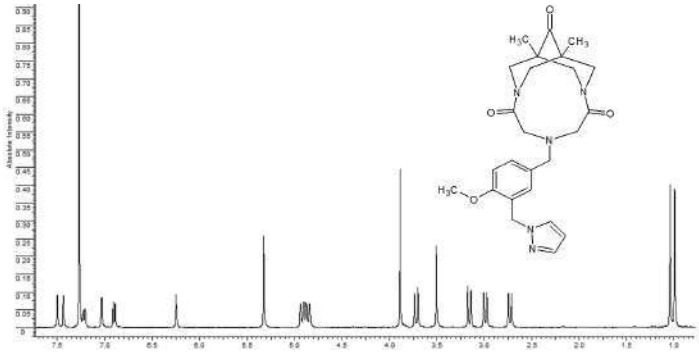

Рис. 2. Спектр ^{1}H-ЯМР ТСТ-9 (испытуемое вещество) в $CDCl_3$ в концентрации 5мг/мл. Описание спектра: 1.00 с. (3H), 1.13 с. (3H); 2.73 д. (2H, J 13.3); 3.04 д. (2H, J 13.3); 3.23 д. (2H, J14.1); 3.53 с. (2H); 3.75 д. (2H, J 14.1); 3.94 с. (3H); 4.92 м. (4H); 5.33 с. (2H); 6.26 с. (1H); 6.9 д. (1H J 8.4); 7.0 с. (1H); 7.3 д. (1H J 8.4); 7.45 с. (1H); 7.49 с. (1H)

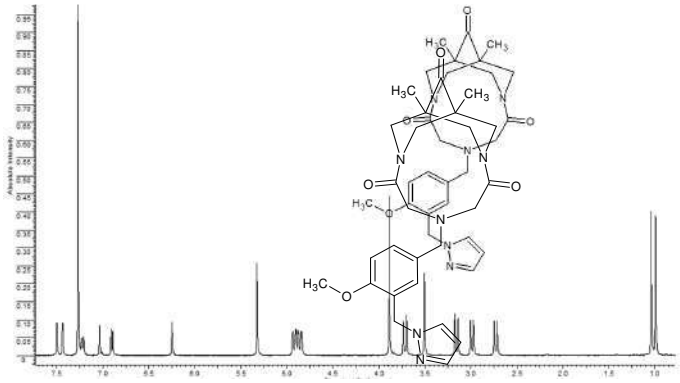

Рис. 3. Спектр ^{1}H-ЯМР ТСТ-9 (стандартный образец) в $CDCl_3$ в концентрации 5мг/мл. Описание спектра: 1.00 с. (3H), 1.13 с. (3H); 2.73 д. (2H, J 13.3); 3.04 д. (2H, J 13.3); 3.23 д. (2H, J14.1); 3.53 с. (2H); 3.75 д. (2H, J 14.1); 3.94 с. (3H); 4.92 м. (4H); 5.33 с. (2H); 6.26 с. (1H); 6.9 д. (1H J 8.4); 7.0 с. (1H); 7.3 д. (1H J 8.4); 7.45 с. (1H); 7.49 с. (1H)

В спектре отчетливо видны характеристичные сигналы протонов области проявления ароматических протонов [6.26 с. (1H); 6.9 д. (1H J 8.4); 7.0 с. (1H); 7.3 д. (1H J 8.4); 7.45 с. (1H); 7.49 с. (1H)], сигналы протонов метильных групп [1.00 с. (3H), 1.13 с. (3H)], сигналы протонов метокси-группы [3.94 с. (3H)], сигналы протонов метиленовых групп [3.53 с. (2H), 4.92 м. (4H), 5.33 с. (2H)] и характерные сигналы биспидинового каркаса [2.73 д. (2H, J 13.3); 3.04 д. (2H, J 13.3); 3.23 д. (2H, J14.1); 3.75 д. (2H, J 14.1)]. Все мультиплетности сигналов в спектре ^{1}H-ЯМР полностью соответствуют ожидаемым. Данная методика может быть использована для идентификации фармацевтической субстанции ТСТ-9 действующего вещества.

Обработку полученных спектров осуществляли по стандартным программам ACDLABS 10.0 (Россия). Коррекция фазы и базовой линии проводилось автоматически, интегрирование – вручную.

Заключение

На основе комплексного анализа спектральных данных ЯМР была разработана методика определения подлинности фармацевтической субстанции ТСТ-9 в капсулированной лекарственной форме, с применением метода спектроскопии ЯМР ^{1}H с документальным подтверждением пригодности данной методики. Разработанная методика может быть использована для определения подлинности фармацевтической субстанции ТСТ-9 как отдельно, так и в составе лекарственной формы.

Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIV изд. – В 4-х тт.: утверждена приказом Министерства здравоохранения 31 октября 2018 г. № 749. – Москва, 2018. – Текст: непосредственный. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. – XIV izd. – V 4-h tt.: utverzhdena prikazom Ministerstva zdravoohraneniya 31 oktyabrya 2018 g. № 749. – Moskva, 2018. – Tekst: neposredstvennyj (in Russian)]
2. Ковалева С.В., Исаева И.В., Лутцева А.И. и др. Проблемы стандартизации гормональных препаратов пептидно-белковой природы. Российский химический журнал. – 2005. – Т.49(1). – С.135-145. [Kovaleva S.V., Isaeva I.V., Lutceva A.I. i dr. Problemy standartizacii gormonal'nyh preparatov peptidno-belkovoj prirody. *Rossijskij himicheskij zhurnal.* – 2005. – T. 49(1). – P. 135-45. (in Russian)]
3. Кузьмина Н.Е., Моисеев С.В., Крылов В.И. и др. Разработка методики подтверждения подлинности фармацевтической субстанции «бусерелина ацетат» методом ЯМР-спектроскопии без использования фармакопейного стандартного образца. Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62(9-10). – С. 40-46. [Kuz'mina N.E., Moiseev S.V., Krylov V.I., YAshkir V.A., Merkulov V.A. Razrabotka metodiki podtverzhdeniya podlinnosti farmacevticheskoj substancii «buserelina acetat» metodom YAMR-spektroskopii bez ispol'zovaniya farmakopejnogo standartnogo obrazca. Antibiotiki i himioterapiya. – 2017. – T.62(9-10). – P. 40-46. (in Russian)]
4. Моисеев С.В., Кузьмина Н.Е., Лутцева А.И. Разработка методик подтверждения подлинности фармацевтических субстанций трипторелина ацетат и гозерелина ацетат методом ЯМР-спектроскопии. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения – 2019. – Т.9(1). – С. 54-63. [Moiseev SV, Kuz'mina N.E., Lutceva AI. Razrabotka metodik podtverzhdeniya podlinnosti farmacevticheskih substancij triptorelina acetat i gozerelina acetat metodom YAMR-spektroskopii. Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya. 2019. – T.9(1). – P. 54-63. (in Russian)]
5. Патент РФ № 2480470 С2. Трициклические производные N, N-замещенных 3,7-диазабицикло [3.3.1]нонанов, потенциально обладающие фармакологической активностью и лекарственные средства на их основе. Авторы: Запольский М.Э., Лавров М.И., Палюлин В.А., Зефиров Н.С. 2013 г. [Patent RF № 2480470 C2. Triciklicheskie proizvodnye N, N-zameshchennyh 3,7-diazabiciklo [3.3.1]nonanov, potencial'no obladayushchie farmakologicheskoj aktivnost'yu i lekarstvennye sredstva na ih osnove. Avtory: Zapol'skij M.E., Lavrov M.I., Palyulin V.A., Zefirov N.S. 2013 g. (in Russian)]
6. Проект общей фармакопейной статьи «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса» / Шейченко В.И., Рудакова И.П., Самылина И.А. // Фармация. – 2006. – №5. – С.3-5. [Proekt obshchej farmakopejnoj stat'i «Spektroskopiya yadernogo magnitnogo rezonansa» / SHejchenko V.I., Rudakova I.P., Samylina I.A. // Farmaciya. – 2006. – № 5. – P. 3-5. (in Russian)]
7. Промышленная фармация. Путь создания продукта: монография / Ж. И. Аладышева, В. В. Береговых, Г.Э. Бркич [и др.]; под ред. А. Л. Хохлова и Н. В. Пятигорской. – М., 2019.[Promyshlennaya farmaciya. Put' sozdaniya produkta: monografiya / ZH. I. Aladysheva, V. V. Beregovyh, G.E. Brkich [i dr.]; pod red. A. L. Hohlova i N. V. Pyatigorskoj. – M., 2019. (in Russian)]
8. Пятигорская Н.В., Аладышева Ж.И. Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. «Валидация методик контроля качества» – М.: ООО «Фармконтракт», 2014. – Раздел 3.3. – С.80-116. [Pyatigorskaya N.V., Aladysheva ZH.I. Rukovodstvo po instrumental'nym metodam issledovanij pri razrabotke i ekspertize kachestva lekarstvennyh preparatov. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlya farmacevticheskoj otrasli. «Validaciya metodik kontrolya kachestva» – M.: OOO «Farmkontrakt», 2014. – Razdel 3.3. – P. 80-116. (in Russian)]

9. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113 "Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств". [Reshenie Kollegii Evrazijskoj ekonomicheskoj komissii ot 17 iyulya 2018 g. № 113 "Ob utverzhdenii Rukovodstva po validacii analiticheskih metodik provedeniya ispytanij lekarstvennyh sredstv". (in Russian)]

Информация об авторах

Бркич Галина Эдуардовна – кандидат фармацевтических наук, руководитель Центра фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. E-mail: brkich@yandex.ru

Пятигорская Наталья Валерьевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора Института трансляционной медицины и биотехнологии, заведующая кафедрой промышленной фармации ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им/ И.М. Сеченова» Минздрава России. E-mail: osipova-mma@list.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 543.544.943.3 3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.25

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ПЕНТОКСИФИЛЛИНА В МИКРОЧАСТИЦАХ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ И ЕЕ ВАЛИДАЦИЯ

© Тимченко Т.В., Мезенова Т.Д., Компанцев Д.В., Маркова О.М., Компанцев В.А., Зяблицева Н.С., Санникова Е.Г., Васина Т.М.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, л. 11

Резюме

Цель. Разработать и провести валидацию методики количественного определения пентоксифиллина в микрочастицах, полученных на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида (PLGA), методом тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Методика. При получении микрочастиц использовали субстанцию пентоксифиллина, в качестве биоразлагаемого полимера – PLGA**.** Научное исследование проводилось с использованием лабораторного оборудования Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ.

Результаты. Разработана методика количественного определения пентоксифиллина в микрочастицах, полученных на основе PLGA, методом ТСХ. Среднее значение количества, высвободившегося пентоксифиллина из микрочастиц, определенное методом ТСХ, составило 67,7±2,7%. В ходе исследования была проведена валидация разработанной методики ТСХ. Погрешность методики в условиях эксперимента составила 4,0%.

Заключение. Разработана методика количественного определения пентоксифиллина в микрочастицах методом ТСХ, отвечающая нормативным положениям и пригодная для фармацевтического анализа.

Ключевые слова: микрочастицы пентоксифиллина, количественный анализ, метод ТСХ, валидация

DEVELOPMENT OF A METHOD OF QUANTITATIVE ANALYSIS OF PENTOXYPHYLLINE IN MICROPARTICLES BY THE METHOD OF THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY. VALIDATION OF METHODS

Timchenko T.V., Mezenova T.D., Kompantsev D.V., Markova O.M., Kompantsev V.A., Zyabliceva N.S., Sannikova E.G., Vasina T.M.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - a branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, l. 11, Kalinina Av., 357532, Pyatigorsk, Russia

Abstract

Objective. The development and validation of methods for the quantitative determination of pentoxifylline in microparticles obtained on the basis of poly-DL-lactide-co-glycolide (PLGA) by thin layer chromatography (TLC).

Methods. In the preparation of microparticles, the substance pentoxifylline was used; PLGA was used as a biodegradable polymer. Scientific research was carried out using laboratory equipment of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - a branch of the Volgograd State Medical University.

Results. A method for the quantitative determination of pentoxifylline in microparticles, obtained on the basis of PLGA, was developed by TLC. The average value of the amount of pentoxifylline released from microparticles, determined by TLC, was 67.7 ± 2.7%. During the studies, the developed TLC technique was validated. The error of the technique in the experimental conditions is 4.0%.

Conclusions. The developed method for the quantitative determination of pentoxifylline in microparticles by TLC, which meets regulatory requirements and is suitable for pharmaceutical analysis.

Keywords: pentoxifylline microparticles, quantitative analysis, TLC method, validation

Введение

Пентоксифиллин относится к блокаторам аденозиновых рецепторов, а также ингибитором фосфодиэстеразы [4]. Как правило, применение пентоксифиллина требует продолжительного курса лечения для достижения положительных результатов, и при нарушении приема лекарственного препарата уменьшается его терапевтический эффект. Выходом является применение пролонгированных форм препарата, которые не требуют каждодневного трехразового применения. Благодаря развитию нанотехнологий представляется возможным получать лекарственные препараты пролонгированного действия методом инкапсулирования на основе полимерных носителей с контролируемым высвобождением активных субстанций [6].

На базе Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ была разработана субстанция, состоящая из микрочастиц PLGA с включенным в полимер пентоксифиллином, обладающая пролонгированным действием, на которую авторами получен патент [6]. Благодаря свойствам поли-DL-лактид-ко-гликолида (PLGA), пролонгированное действие микрочастиц пентоксифиллина при однократном введении перорально лабораторным животным наблюдалось в течение 24 ч. [5]. Для данной субстанции возможна разработка разных технологических форм удобных в применении, а также оказывающих необходимый терапевтический эффект.

Фармацевтический анализ данной субстанции проводится с использованием методов спектрофотометрии, ИК – спектроскопии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также метода тонкослойной хроматографии (ТСХ) [2]. В нормативных документах по фармацевтическому анализу лекарственных форм пентоксифиллина описан метод определения примесей в таблетках пентоксифиллина, покрытых оболочкой, с использованием метода ТСХ [7]. В связи с этим логично разработать методику количественного определения пентоксифиллина в микрочастицах, полученных на основе PLGA, используя метод ТСХ.

Целью исследования является разработка и валидация методики количественного определения пентоксифилина в микрочастицах, полученных на основе биодеградируемого полимера PLGA, с помощью метода тонкослойной хроматографии с видеоденситометрической регистрацией аналитического сигнала.

Методика

Для приготовления микрочастиц (со средним динамическим радиусом = 155 нм) [6] использовалась субстанция пентоксифиллина («TCI», USA, Lot. BRDTB-FM, P 2050), PLGA (50:50), molwt 40.000-75.000 (Sigma), поливиниловый спирт (ПВС) марки ШЛ, а также растворители марки ХЧ, соответствовавшие требованиям ГФ XIV издания. Для получения испытуемого образца микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA, был применен гомогенизатор Ultra-Turrax T-18 (ФРГ) с диспергирующим элементом (S18N-S18F; S18N-19G), центрифуга ОПН-8 (Россия), ультразвуковая ванна Ultrasonic Cleaner, PS-20 (Китай).

Для хроматографирования использовали пластины марки Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ (тип сорбента – силикагель СТХ-1ВЭ, зернение – 8-12 мкм, УФ-254, размер пластины - 10х15), подогреваемую подложку УСП-1М, микрошприц «Агат» М-10 (допустимый предел случайной погрешности шприца – 1%), хроматографическую камеру (V=2095 см^3), ультрафиолетовую камеру. Способ детектирования – в лучах УФ-лампы при длине волны 254 нм. Итоговый результат на пластине фиксировали при помощи камеры Canon EOS 60D. Редактирование фотографии проводили при помощи Adobe Photoshop Ligh 5.0. Цифровую обработку хроматограммы проводили при помощи программного обеспечения «Видеоденситометр Sorbfil» (г. Краснодар).

В ходе приготовления микрочастиц пентоксифиллина, навеску полимера и субстанции пентоксифиллина в соотношении 1:3 растворяли в хлороформе, после полного растворения субстанции и полимера капельно вводили готовый раствор к 50 мл водной фазы. Водная фаза представляет собой раствор ПВС с концентрацией 0,3%. Процесс введения проходит при непрекращающейся работе гомогенизатора со скоростью 20000 об/мин. Процесс гомогенизации протекает в течение 15 мин. Готовый раствор подвергали центрифугированию со скоростью 6000 об/мин в течение 40 мин. Надосадочную жидкость декантировали. Полученный осадок микрочастиц центрифугировали с водой очищенной (4 раза). Готовые микрочастицы вымывали 10 мл воды очищенной и переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл. Доводили объем полученной суспензии спиртом этиловым 95% до метки. Колбу погружали в ультразвуковую ванну на 30 мин при температуре 40^{0}С. Полученный раствор охлаждали до комнатной

температуры. В связи с тем, что раствор был мутным, проводили повторное центрифугирование (10 мин.) раствора. Получали центрифугат разрушенных микрочастиц пентоксифиллина (ЦРМП). Данный образец был использован в дальнейшем анализе как испытуемый раствор [6].

При приготовлении раствора стандартного образца (СО) субстанции пентоксифиллина около 0,01 г вещества (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в спирте этиловом 95%, доводили спиртом раствор до метки и тщательно перемешивали. Концентрация раствора 0,2 мкг/мкл.

При приготовлении хроматограммы пластинку помещали на подогреваемую подложку. На линию старта длиной 15 см в обозначенные треки наносили раствор СО пентоксифиллина объёмом от 2-х до 10-и мкл с содержанием вещества от 0,4 до 2 мкг. На треки с контрольным образцом наносили по 10 мкл ЦРМП. После нанесения проб пластинку охлаждали до комнатной температуры и помещали в заранее подготовленную, насыщенную парами растворителя камеру для хроматографии (время насыщения - 30 мин.). Хроматографирование проводили при температуре 25^0С в защищенном от света месте [2, 3].

Результаты исследования и обсуждение

В качестве системы растворителей для пентоксифиллина используют этилацетат – спирт метиловый (85:15) [7]. В процессе разработки методики токсичный метиловый спирт нами был замен на спирт этиловый. В обеих системах R_f вещества идентичны и равны 0,39±0,01 в системе с метанолом и 0,40±0,01 – с этанолом. В дальнейших исследованиях использовали систему этилацетат – спирт этиловый 95% (85:15). Путь прохождения фронта подвижной фазы составил около 8 см. Время хроматографирования – 17 мин. Пластинку извлекали из камеры, высушивали в вытяжном шкафу до удаления запаха растворителей, затем детектировали в лучах УФ-лампы. На треках СО пентоксифиллина и ЦРМП обнаруживались пятна фиолетового цвета на зеленом фоне (рис. 1).

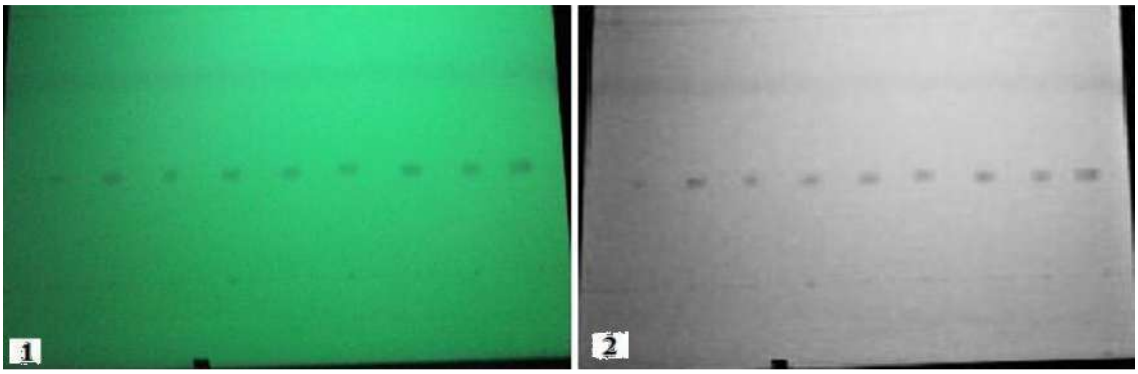

Рис. 1. Хроматографическая пластинка. 1 – фотография ТСХ пластины в лучах УФ лампы; 2 – редактированный снимок ТСХ пластинки, использованный для цифровой обработки

Пластинку фотографировали, снимок подвергали обработке с помощью программы Adobe Photoshop Ligh 5.0. для получения более интенсивной окраски пятен по сравнению с фоном (рис. 1). При использовании компьютерной программы «Видеоденситометр Sorbfil» (г. Краснодар) провели цифровую обработку хроматографических пластин. Для каждого пятна были получены следующие хроматографические характеристики: цифровая хроматограмма, R_f, площадь пятна (S), число теоретических тарелок (NTR), ассиметрия (As). Разрешение 120 dpi. (табл. 1)

Площадь пятна (S) в этом случае – понятие относительное. Оно включает в себя геометрическую площадь, объём в слое сорбента и яркость [3]. Кроме того, площадь пятен зависит от разрешения (dpi – плотность точек на дюйм), при котором обрабатывается пластинка. Большое число теоретических тарелок (NTR) указывает на высокую эффективность пластин для данного вещества.

В ходе количественного определения для получения наиболее достоверных результатов использовали несколько пластинок с четырьмя треками контрольного образца и пятью треками СО пентоксифиллина. По каждой пластинке определяли массовую долю вещества в ЦРМП по отношению к исходной массе вещества, используемого для получения включений, методом градуировочного графика (линейная аппроксимация). Статистическую обработку данных

проводили согласно ОФС «Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний» [2]. По результатам эксперимента содержание высвободившегося пентоксифиллина из микрочастиц составило 67,7±2,7%.

Таблица 1. Хроматографические характеристики пиков

№ пика	R_f	S	NTR	As
СО - 1	0,39	96535	1438	0,85
ЦМК - 2	0,39	90870	1317	0,90

Согласно положениям ОФС. 1.1.0012.15. «Валидация аналитических методик», а также, основываясь на разделы Европейской Фармакопеи, международные руководства и правила, необходимо проводить валидацию для каждой разрабатываемой аналитической методики. Этот процесс является экспериментальным доказательством того, что методика пригодна для использования, а результаты, полученные при ее использовании, достоверны [1, 2, 8].

Основываясь на требования имеющихся в нормативной документации, для данной методики количественного определения, высвободившегося пентоксифиллина из микрочастиц на основе PLGA, проводили валидацию по нижеприведенным характеристикам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность [1].

Специфичность в методе ТСХ характеризует соответствие значения R_f пятен зоны сканирования трека с ЦРМП со значением R_f зон сканирования стандартного образца или идентичность цифровых хроматограмм. R_f (ЦРМП) = 0,39. R_f(СО) = 0,39 (рис. 2, табл. 2).

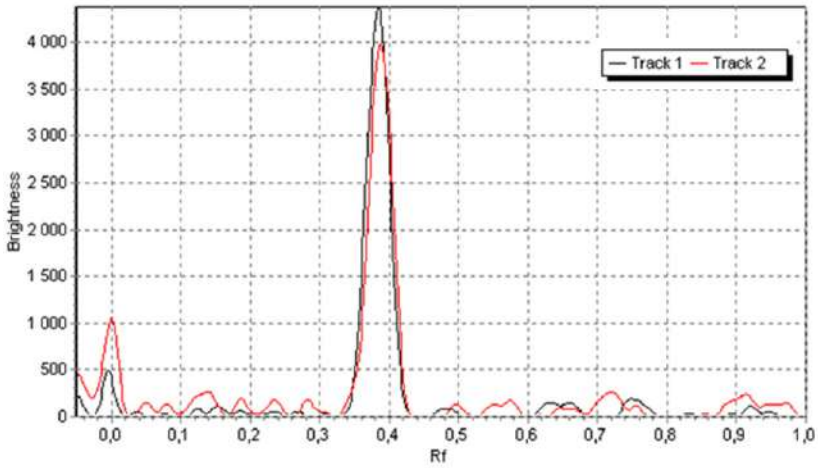

Рис. 2. Оцифрованная хроматограмма: «Трек 1» – СО пентоксифиллина, «Трек 2» – ЦРМП

Линейность изучали с использованием метода абсолютной калибровки (линейная аппроксимация). Статистическую обработку данных проводили согласно ОФС «Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний» [2]. Данные эксперимента обрабатывали методом наименьших квадратов (МНК). Результаты для одной из пластин представлены в табл. 2 и на рис. 3.

Таблица 2. Статистические характеристики, полученные МНК для СО пентоксифиллина

Число точек	Угловой коэффициент (в)	Свободный член (а)	Станд. отклонение (А)	Доверительный интервал (А)	Коэффициент корреляции (r)
5	77052	10726	6765	21529	0,998

Посредством программы Microsoft Excel были вычислены такие параметры, как уравнение регрессии и коэффициент корреляции. Значимость свободного члена линейной зависимости (а), а также значение углового коэффициента (b) были установлены при помощи МНК. Доверительный интервал свободного члена гораздо больше его абсолютной величины, поэтому свободный член незначим. Это значит, что в системе координат прямая линия выходит из нуля. Уравнение регрессии в условиях эксперимента имеет вид: $S = 7{,}00 \cdot 10^4$ m (рис. 3).

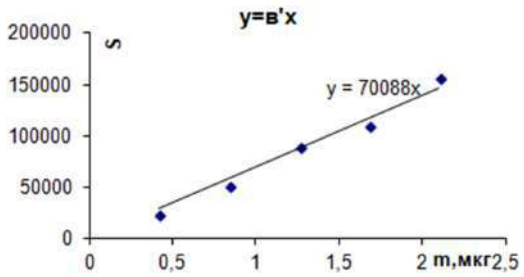

Рис. 3. Градуировочный график СО пентоксифиллина

Важной аналитической характеристикой является предел детектирования. Используя данные таблицы 2, рассчитывали предел обнаружения (ПО) и предел количественного обнаружения (ПКО) по формулам [1, 3]:

$$ПО = 3{,}3\ \frac{S_a}{b};$$

$$ПКО = 10\ \frac{S_a}{b}, \qquad где:$$

S_a – стандартное отклонение (А);

b – угловой коэффициент.

Из расчетов следует: *ПО = 0,3 мкг; ПКО = 0,9 мкг.*

Для оценки линейности аналита использовали полученный в эксперименте центрифугат разрушенных микрочастиц пентоксифиллина. На линию старта наносили разные объёмы ЦРМП – от 4-х до 18-и мкл, хроматографировали и обрабатывали пластинку, как указано выше. Результаты представлены в табл. 3 и на рис. 4.

Таблица 3. Статистические характеристики, полученные методом наименьших квадратов для ЦРМП

Число точек	Угловой коэффициент (в)	Свободный член (а)	Станд. отклонение (А)	Доверительный интервал (А)	Коэффициент корреляции (r)
5	2307	234	1854	4766	0,996

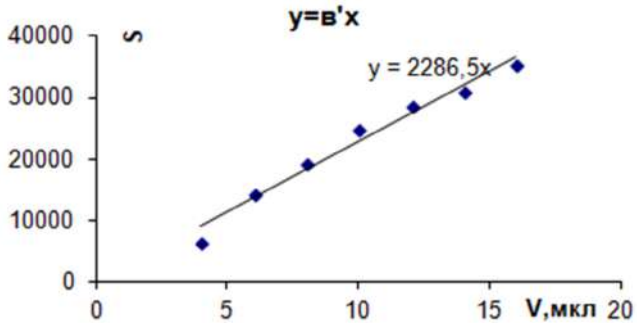

Рис. 4. Градуировочный график ЦРМП

Доверительный интервал стандартного отклонения больше величины стандартного отклонения (А), что указывает на незначимость свободного члена (а). Градуировочный график представляет прямую линию, выходящую из нуля.

Коэффициент корреляции – *0,998.* Уравнение регрессии – $S = 2{,}3 \cdot 10^3\ m$ (рис. 4)

Правильность методики оценивали методом «введено-найдено». Использовали данные пяти уровней концентраций в двух повторностях СО пентоксифиллина. Содержание вещества в пятне рассчитывали по уравнению регрессии. Результаты оценивали по метрологическим характеристикам. Результаты приведены в табл. 4.

Таблица 4. Оценка правильности определения пентоксифиллина

Уровень	Взято, мкг	Найдено, мкг	Открываемость, %	Метрологические характеристики
1	0,4	0,41	103	*Xср = 99,1* *SD = 1,8* *ΔX=4,0* *RSD = 5,7%* ***E% =4,0%***
		0,39	98	
2	0,8	0,82	102	
		0,75	94	
3	1,2	1,16	97	
		1,35	107	
4	1,6	1,52	95	
		1,49	93	
5	2,0	2,16	108	
		1,84	92	

Внутрилабораторную прецизионность оценивали по результатам определения вещества в ЦРМП. Эксперимент проводили на четырёх пластинках с несколькими треками для ЦРМП на каждой [1]. Результаты количественного определения содержания, высвободившегося пентоксифиллина, в ЦРМП (ω, %): 72; 69; 68; 66; 66; 65. Метрологические характеристики: $\omega\%_{ср.}$ = 67,7%; RSD% = 3,8%;Δ ω% = 2,58% E% = 4,0%.

Заключение

Разработана высокоэффективная, чувствительная методика идентификации и количественного определения пентоксифиллина в микрочастицах, полученных на основе PLGA, методом ТСХ, а также проведена ее валидация. Данная методика имеет небольшую погрешность и не требует использования дорогостоящего оборудования. Из проведенного количественного определения пентоксифиллина в микрочастицах, полученных на основе PLGA (приготовленных с учетом всех ранее разработанных технологических параметров, а также с предварительным их разрушением), был получен следующий результат: среднее значение количества, высвободившегося пентоксифиллина из микрочастиц, по методу ТСХ составило – 67,7%.

По итогам исследования можно утверждать, что разработанная методика количественного определения пентоксифиллина в микрочастицах методом ТСХ, отвечает нормативным положениям и пригодна для фармацевтического анализа.

Литература (references)

1. Валидация аналитических методик для производителей лекарств / типовое руководство предприятие по производству лекарственных средств. – М.: Литтерра, 2008. – С. 59-65. [Validaciya analiticheskih metodik dlya proizvoditelej lekarstv. Validation of analytical procedures for drug manufacturers. – Moscow: Litterra, 2008. – P. 59-65. (in Russian)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание. 02.09.2019. URL: http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 02.09.2019. URL: http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php (in Russian)]
3. Красиков В.Д. Основы планарной хроматографии. – СПб.: Химиздат, 2005. – С. 106. [Krasikov V.D. Osnovy planarnoj hromatografii. Fundamentals of planar chromatography. – St. Petersburg: Khimizdat, 2005. – P. 106. (in Russian)]
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 16-е издание. – М.: Новая волна, 2019. – 540 с. [Mashkovskij M.D. Lekarstvennye sredstva. Medicines: 16th edition. – Moscow, Novaya volna, 2019. – 540 p. (in Russian)]
5. Тимченко Т.В., Погорелый В.Е., Воронков А.В., Макарова Л.М., Щербакова Л.И., Компанцев В.А., Медвецкий А.И., Платонова А.Ю. Экспериментальное изучение антитромбоцитарной активности микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида в сравнении с пентоксифиллином // Фармация и фармакология. – 2019. – Т.7, №2. – С. 97-104. [Timchenko T.V.,

Pogorelyj V.E., Voronkov A.V., Makarova L.M., Sherbakova L.I., Kompancev V.A., Medveckij A.I., Platonova A.Yu. Farmaciya i farmakologiya. Pharmacy and Pharmacology. – 2019. – V.7, N2. – P. 97-104. (in Russian)]

6. Тимченко Т.В., Щербакова Л.И., Компанцев В.А., Маркова О.М., Погорелый В.Е., Губанова Л.Б., Платонова А.Ю. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей пентоксифиллин // Патент РФ на изобретение № 2702012. Опубликовано 03.10.2019. Бюллетень № 28. [Timchenko T.V., Sherbakova L.I., Kompancev V.A., Markova O.M., Pogorelyj V.E., Gubanova L.B., Platonova A.Yu. Sposob polucheniya farmacevticheskoj kompozicii, soderzhashchej pentoksifillin // Patent of Russian Federation N2561332. Publication 03.10.2019. Bulletin N28. (in Russian)]
7. ФСП-42-0055-7276-05. Пентоксифиллин таблетки пролонгированного действия. – М., 2011. [FSP-42-0055-7276-05. Pentoksifillin tabletki prolongirovannogo dejstviya. FSP-42-0055-7276-05. Pentoxifylline extended-release tablets. – Moscow, 2011. (in Russian)]
8. European Pharmacopoeia 8.0. – V.I. – EDQM, 2013. – P. 42-79.

Информация об авторах

Тимченко Татьяна Викторовна – аспирант кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: akmivan@mail.ru

Мезенова Татьяна Дмитриевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры аналитической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: akmivan@mail.ru

Компанцев Дмитрий Владиславович – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: akmivan@mail.ru

Маркова Ольга Михайловна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: akmivan@mail.ru

Компанцев Владислав Алексеевич – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: vladislavkompantsev@mail.ru

Зяблицева Надежда Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: akmivan@mail.ru

Санникова Евгения Геннадиевна – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: Je-Je4ka2012@yandex.ru

Васина Татьяна Михайловна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: akmivan@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.26

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПОДБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭКСТРАКЦИИ ИНУЛИНА

© Дьякова Н.А.

Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1

Резюме

Цель. Разработать экспрессную методику выделения и количественного определения инулина из корней лопуха обыкновенного (Arctium lappa L.).

Методика. Для ускорения процесса извлечения биологически активных веществ из корней лопуха обыкновенного, а также увеличения выхода инулина, решено было использовать ультразвуковую ванну.

Результаты. Варьируя показателями процесса, удалось подобрать оптимальные условия экстрагирования инулина из корней лопуха обыкновенного в условиях обработки ультразвуком: измельченность сырья 0,2-0,5 мм, температура – 80ºС, кратность извлечения – 3, длительность экстракций – 40 мин, частота ультразвука – 25 кГц, соотношение сырья и экстрагента 1 г на 20 мл. Дальнейшее увеличение времени экстракции в условиях ультразвуковой ванны приводит, очевидно, к деструкции водорастворимых полисахаридов. Также были подобраны оптимальные условия очистки полисахаридного комплекса корней лопуха обыкновенного с получением чистого инулина.

Заключение. Предлагаемый способ позволяет интенсифицировать процесс получения инулина из корней лопуха обыкновенного и снизить время, расходуемое на него до 7 ч., а также увеличить выход продукта до 23,07±0,32% в пересчете на абсолютно сухое сырье. Методика может быть использована для экспрессного анализа качества корней лопуха обыкновенного, а также при промышленном получении инулина из данного вида сырья.

Ключевые слова: водорастворимые полисахариды, инулин, ультразвук

EXPERIMENTAL SELECTION OF OPTIMAL PROCESS PARAMETERS OF ULTRASONIC EXTRACTION OF INULIN

Dyakova N.A.

Voronezh State University, 1, University Square, 394006, Voronezh, Russia

Abstract

Objective. The aim of the study was to develop an express method for isolating and quantifying inulin from the roots of the common burdock (Arctium lappa L.).

Methods. In order to accelerate the process of extracting biologically active substances from the roots of ordinary burdock, as well as increase the yield of inulin, it was decided to use an ultrasonic bath.

Results. Varying the process parameters, it was possible to select the optimal conditions for extracting inulin from the roots of ordinary burdock in ultrasound treatment conditions: crushing of raw materials 0.2-0.5 mm, temperature – 80°C, extraction rate – 3, extraction duration - 40 minutes, ultrasound frequency – 25 kHz, ratio of raw materials and extractant – 1 g per 20 ml. Further increase of extraction time under ultrasonic bath conditions obviously leads to destruction of water-soluble polysaccharides. Also, optimal conditions for purification of the polysaccharide complex of the roots of the common bladder were selected to obtain pure inulin.

Conclusion. The proposed method allows intensifying the process of production of inulin from the roots of common bladder and reducing the time spent on it to 7 hours, as well as increasing the yield of the product to 23.07 ± 0.32% in terms of absolutely dry raw materials. The procedure can be used for express analysis of the quality of the roots of ordinary burdock, as well as for industrial production of inulin from this kind of raw material.

Keywords: inulin, water-soluble polysaccharides, ultrasound

Введение

Инулин - природный полифруктозан, который частично расщепляется в желудочно-кишечном тракте до фруктозы, значение которого в современной медицине и фармации, а также пищевой промышленности сложно переоценить. Нерасщепленная часть инулина, являясь активным сорбентом, выводит из организма массу токсинов – от тяжелых металлов, радионуклидов до излишков липопротеинов низкой плотности. Инулин, являясь пребиотиком, способствует развитию нормальному функционированию желудочно-кишечного тракта, что особенно актуально, так как по данным Росздравнадзора, до 90% россиян страдают той и иной степенью дисбактериоза. К тому же инулин проявляет прокинетическую активность, стимулируя сократительную способность кишечной стенки и обеспечивая нормальный стул. Инулин входит в ряд лекарственных препаратов, более 50 биологически активных добавок, сухие молочные смеси для детского питания. Инулин, благодаря своему увлажняющему и пребиотическому действию, используется в косметологии в производстве кремов, гелей для душа, шампуней и кондиционеров, антиперспирантов, масок и сывороток, косметических средств для детей. Инулин – востребованный сахарозаменитель для больных сахарным диабетом. Инулин играет роль жирозаменителя и используется для производства низкокалорийных кондитерских и молочных продуктов [6-9].

Производство инулина является одним из наиболее привлекательных направлений для инвестирования. Рынок обладает высокими перспективами развития – потенциальная емкость превышает текущий уровень потребления в несколько десятков раз. Главным сдерживающим фактором развития отрасли выступает отсутствие конкурентоспособного отечественного производства чистого инулина. В настоящее время на российском рынке присутствует лишь инулин зарубежных производителей, отличающийся достаточно высокой стоимостью. При этом, опираясь на оценки профессора И.П. Чепурного, которые являются минимальными, потенциальный объем потребления инулина в России можно оценить: для больных диабетом 1 - 2,3 тысяч тонн; для профилактики населения - 14,6 тысяч тонн. Выпуск продуктов, бадов и лекарственных препаратов, обогащенных веществами, имеющими пребиотичекую активность, растет из года в год как на Западе, так и в России. Спрогнозировать темпы роста спроса на инулин со стороны производителей пребиотиков в России довольно сложно, поскольку это достаточно молодой рынок, для которого характерен непредсказуемый рост, вызванный запуском все новых и новых продуктов. Но, вполне вероятно, что в среднем в ближайшие года данный показатель не опустится ниже 30% [7, 8].

Разработка экспрессных способов получения отечественного инулина из этих объектов является важной технологической задачей. Особое значение разработка технологий получения таких отечественных субстанций имеет в свете концепции стратегического развития фармацевтической промышленности Российской Федерации, в соответствии с которой необходимо наладить собственное производство лекарственных препаратов, доведя их долю до 50% рынка.

Инулин получают исключительно из растительных объектов путем экстракции водой с последующей очисткой. Имеющие запатентованные технологии получения инулина отличаются малым выходом продукта и значительной длительностью, экстракция сырья занимает до 3-5 суток [3]. Основные промышленные источники инулина на сегодняшний день – специально выращиваемое сырье: клубни топинамбура (до 18% инулина), корни цикория (до 40% инулина). При этом, «цикорный» инулин имеет противопоказания для людей с варикозным расширением вен и хроническими заболеваниями органов дыхания. Широко известны и другие источники инулина, в частности, такие доступные растительные объекты, обладающие значительными сырьевыми запасами на территории Российской Федерации, как лопух обыкновенный [9, 10].

Повсеместно встречающимся видом, сырье которого заготавливается от дикорастущих особей, является лопух обыкновенный (Arctium lappa L.) – двулетнее, повсеместно встречающееся в европейской части России, в частности, в Воронежской области, травянистое растение высотой до 2,5-3 м с мощным стержневым корнем длиной до 1,5 м. Корни лопуха обыкновенного традиционно используются в народной медицине в качестве желчегонного, потогонного, диуретического, противовоспалительного, раноживляющего средства, улучшающего обмен веществ. Широкое применение обусловлено богатым химическим составом данного вида лекарственного растительного сырья, основу которого составляют полисахариды (до 35-45% инулина), слизи, сесквитерпеноиды, фитостерины, полиины (арктиналь и др.), жирные кислоты, лигнаны (арктиин), эфирное масло, фенольные кислоты, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы. Корни лопуха обыкновенного применяются в виде отвара. Таким образом, в медицинской и фармацевтической практике используются водные извлечения из корней лопуха обыкновенного, а фармакологический эффект обусловлен водорастворимыми соединениями,

основу которых составляет полисахариды, что вызвало исследовательский интерес по выявлению особенностей накопления данной группы соединений [1, 2, 8].

Существует способ получения инулина из корней лопуха обыкновенного с помощью исчерпывающей экстракции. В качестве исходного сырья используют корни лопуха большого, которые промывают, подсушивают и измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий, например, 2 мм, заливают водой и подвергают исчерпывающей экстракции в течение 3-5 сут. Полученный бесцветный раствор обрабатывают 96% этиловым спиртом и осаждают инулин при температуре ниже минус 15°С. Однако значительная длительность процесса делает его малоприменимым в фармацевтической практике и требует дальнейших исследований [3].

Перспективным методом воздействия на лекарственное растительное сырье с целью интенсификации выделения разных биологически активных веществ, в том числе, водорастворимых полисахаридов, является ультразвук частотой 15-35 кГц, что позволяет не только сократить процесс экстракции на 1-2 порядка, но и значительно увеличить выход основного продукта. Использование ультразвука с частотой более 35 кГц приводит к гидролизу биологически активных веществ и в технологии фитопрепаратов не применяется [9, 10].

Цель исследования – разработка экспрессной методики получения инулина из корней лопуха обыкновенного с использованием ультразвуковой ванны.

Методика

Для интенсификации процесса извлечения инулина применяли ультразвуковую ванну «Град 40-35», взвешивание проводили на аналитических весах «A&D GH-202», высушивание до постоянной массы – в воздушном стерилизаторе «Витязь ГП-40». В качестве экстрагента использовали воду очищенную, остальные параметры процесса подбирались экспериментально.

При разработке методики использовали корни лопуха обыкновенного, заготовленные ранней осенью (сентябрь) в экологически чистом месте в Аннинском районе Воронежской области в 2016 году. Корни однолетних особей выкапывали, очищали от тонких корней, листьев, стеблей, отмывали от земли, резали на куски, сушили теневым способом до допустимой влажности сырья (не более 14%) [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Для подбора оптимальных параметров экстрагирования инулина из корней лопуха обыкновенного варьировали измельченностью сырья, температурным режимом экстрагирования, кратностью и длительностью экстрагирования, соотношением сырья и экстрагента, а также частотой ультразвука. Осаждение водорастворимых полисахаридов проводили 95% спиртом этиловым, который брали в трехкратном объеме по отношению к получаемому водному извлечению. Осадок отфильтровывали под вакуумом при остаточном давлении 0,03-0,07 МПа, высушивали до постоянной массы в воздушном стерилизаторе.

Получаемый после осаждения водорастворимых полисахаридов этанолом осадок содержит примеси пектина, некоторых пигментов, некоторые органические кислоты. Для удаления пектинов решено было после растворения полученного осадка в воде провести взаимодействие с солью кальция, а для очистки от пигментов – с мелкодисперсным алюминия оксидом. После фильтрования полученного осадка примесей под вакуумом, оставшиеся примеси решено было удалить путем пропускания раствора через колонки катионита и анионита, для чего были выбраны ионообменные колонки с анионитом в гидроксильной форме АВ-17-8 и катионитом в водородной форме КУ-2-8 [4, 6, 8].

Степень очистки готового продукта проводили методом тонкослойной хроматографией, сравнивая со стандартным образцом инулина (пластинки - Silufol, система - 55% этанол, проявитель – растворы резорцина и кислоты серной, разведенной с последующим нагреванием, Rf~0,81) [6].

Все определения проводили в трех повторностях и статистически обрабатывали в программе «Microsoft Excel». Результаты эксперимента приведены в табл. 1-3.

Таблица 1. Результаты количественного определения инулина (%) из корней лопуха большого при варьировании степенью измельчения сырья и температурой ультразвуковой бани (при трехкратной экстракции по 30 мин. при частоте ультразвука 35 кГц с соотношением сырья и экстрагента 1 г на 30 мл)

Измельченность сырья, мм / Температура, ºС	0,2-0,5	0,5-1,0	1,0-2,0
60	12,21±0,38	10,22±0,43	8,07±0,42
70	16,27±0,26	15,31±0,35	11,38±0,40
80	21,45±0,37	19,28±0,32	15,86±0,35

Таблица 2. Результаты количественного определения инулина (%) из корней лопуха большого при варьировании частотой ультразвука и длительностью экстрагирования (при трехкратной экстракции при температуре 80ºС сырья измельченностью 0,2-0,5 мм с соотношением сырья и экстрагента 1 г на 30 мл)

Частота ультразвука, кГц / Длительность экстракций, мин.	25	30	35
20	12,48±0,21	19,03±0,29	20,05±0,36
30	14,20±0,28	22,15±0,30	21,32±0,25
40	17,50±0,33	20,81±0,32	19,13±0,28

Таблица 3. Результаты количественного определения инулина (%) из корней лопуха большого при варьировании кратностью и соотношением сырья и экстрагента (при экстракции по 40 мин. при температуре 80ºС, частоте ультразвука 25 кГц и измельченности сырья 0,2-0,5 мм)

Кратность экстракции / Соотношение сырья и экстрагента (г/мл)	1	2	3
1:10	9,21±0,30	15,26±0,31	18,21±0,27
1:20	12,21±0,27	18,78±0,42	23,07±0,32
1:30	13,17±0,32	18,31±0,34	21,38±0,35

Дальнейшее увеличение времени экстракции и частоты ультразвука в условиях ультразвуковой ванны приводит, очевидно, к деструкции водорастворимых полисахаридов [9, 10].

Комплекс проведенных экспериментальных работ дает возможность предложить следующую методику выделения и последующего количественного гравиметрического определения инулина в корнях лопуха обыкновенного. Для получения инулина аналитическую пробу сырья измельчают до частиц размера 0,2-0,5 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл воды очищенной, нагретой до температуры кипения, помещают в ультразвуковую ванну с частотой 25 КГц при температуре 80°С, экстрагируют 40 мин. Экстракцию повторяют ещё 2 раза, прибавляя по 20 мл воды. Водные извлечения объединяют и фильтруют через 3 слоя марли с подложенным тампоном ваты, вложенных в стеклянную воронку диаметром 5 см. Осаждение проводят троекратным по отношению к водному извлечению количеством 96%-ного этилового спирта, перемешивают, охлаждают в морозильной камере при температуре -18°С в течение 1 ч. Затем содержимое колбы фильтруют через предварительно высушенный и взвешенный беззольный бумажный фильтр, проложенный в стеклянный фильтр ПОР 16 с диаметром 40 мм, под вакуумом при остаточном давлении 0,3-0,7 атм. Полученный осадок растворяют в 12 мл нагретой до 90ºС воде очищенной, добавляют 10 капель 50% раствора кальция хлорида и 0,7 г мелкодисперсного порошка алюминия оксида, выдерживают 40 мин., затем фильтруют под вакуумом при остаточном давлении 0,3-0,7 атм. Полученный фильтрат последовательно пропускают через ионообменные колонки объемом 50 мл с анионитом в гидроксильной форме АВ-17-8 и катионитом в водородной форме КУ-2-8 с учетом

емкости ионообменных смол до pH элюата 6,5-7,5 и степени чистоты инулина, равной 98,5%. Для осаждения инулина к элюату вновь добавляют троекратное по отношению к водному раствору количество 96%-ного этанола при перемешивании, охлаждая в морозильной камере при температуре -18°С в течение 1 ч., фильтрование осадка проводят через предварительно высушенный беззольный бумажный фильтр под вакуумом при остаточном давлении 0,3-0,7атм. Осадок на фильтре последовательно промывают 15 мл раствора 96%-ного этилового спирта в очищенной воде (объемное соотношение 3:1), 10 мл смеси этилацетата и 96%-ного этилового спирта (объемное соотношение 1:1). Фильтр с осадком высушивают сначала на воздухе, затем при температуре 100-105°С до постоянной массы.

Содержание инулина в пересчёте на абсолютно сухое сырьё вычисляют по стандартной формуле:

$$X = \frac{(m_2 - m_1)*100*100}{m*(100-W)} \quad (1),$$

где m_1 - масса высушенного фильтра, г; m_2 – масса высушенного фильтра с осадком, г; m – навеска сырья, г; W – потеря в массе сырья при высушивании, %.

Предлагаемый способ позволяет интенсифицировать процесс получения инулина из корней лопуха обыкновенного и снизить время, расходуемое на него до 7 ч., а также увеличить выход продукта до 23,07±0,32% в пересчете на абсолютно сухое сырье.

Метрологические характеристики приведены в табл. 4 (где N – число повторностей, f – число степеней свободы, X – среднее значение определяемой величины, S^2 - дисперсия, S – стандартное отклонение, S_x – стандартное отклонение средней величины, P – доверительная вероятность, t(P,f) – критерий Стьюдента, Δx – полуширина доверительного интервала величины, ε – относительная ошибка среднего результата) [5]. Таким образом, относительная ошибка предлагаемой методики при доверительной вероятности 95 % составляет 1,75 %.

Таблица 4. Метрологические характеристики методики количественного определения инулина в корнях лопуха обыкновенного

N	*f*	$\overline{X}$	S^2	*S*	S_x	*P, %*	$t_{(P,f)}$	*Δx*	*ε, %*
10	9	23,07	0,0116	0,1079	0,0341	95	2,2622	0,24	1,06

Заключение

Разработана экспрессная методика выделения и количественного определения инулина из корней, которая может быть использована при контроле качества данного вида сырья и промышленном получении инулина. Подобраны оптимальные условия экстрагирования инулина из корней лопуха обыкновенного: измельченность сырья 0,2-0,5 мм, температура – 80ºС, кратность извлечения – 3, длительность экстракций – 40 мин, частота ультразвука – 25 кГц, соотношение сырья и экстрагента 1 г на 20 мл. Также были подобраны оптимальные условия очистки полисахаридного комплекса корней лопуха обыкновенного, которые сводятся к осаждению пектинов солями кальция, абсорбции пигментов алюминия оксидом, с последующим пропусканием экстракта через ионообменные колонки. Предлагаемая методика позволяет интенсифицировать процесс получения инулина из корней лопуха обыкновенного и снизить время, расходуемое на него до 7 ч., а также увеличить выход продукта до 23,07% в пересчете на абсолютно сухое сырье.

Исследования выполнены при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (проект МК-1177.2021.3).

Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. – М.: ФЭМБ, 2018. - 1883 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIV, Tom 4.* State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. Volume 4. Moscow: FEMB, 2018. - 1883 p. (in Russian)]
2. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 1179. [Kurkin V.A. Farmakognoziya. Pharmakognoziya. Samara: Ofort, 2004. – 1179 p. (in Russian)]

3. Струпан Е.А., Струпан О.А. Способ получения инулина из растительного сырья // Патент РФ на изобретение №2360927. Опубликовано 10.04.2009. Бюллетень №19. [Strupan E.A., Strupan O.A. Sposob polucheniya inulina iz rastitel'nogo syr'ya. Method of producing inulin from vegetable raw materials // Patent of Russian Federation N2360927. Publication 10.04.2009. Bulletin N19. (in Russian)]
4. Дьякова Н.А., Мындра А.А., Сливкин А.И. Способ получения очищенного инулина из растительного сырья // Патент РФ на изобретение №2712094. Опубликовано 24.01.2020. Бюллетень №3. [D'yakova N.A., Myndra A.A., Slivkin A.I. Sposob polucheniya ochishchennogo inulina iz rastitel'nogo syr'ya. Method of preparing purified inulin from vegetable raw materials // Patent of Russian Federation N2712094. Publication 24.01.2020. Bulletin N3. (in Russian)].
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: «МедиаСфера» – 2000. – 312 с. [Rebrova O.Y. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA.* Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. Moscow: MediaSphere, 2000. – 312 p. (in Russian)]
6. Рудаков О.Б., Яровой С.А., Соколенко Г.Г., Полянский К.К. Исследование продуктов комплексной переработки топинамбура методом гельпроникающей и тонкослойной хроматографии // Сорбционные и хроматографические системы. – 2010. – Т.10, №6. – С. 916-922. [Rudakov O.B., YArovoj S.A., Sokolenko G.G., Polyanskij K.K. *Sorbcionnye i hromatograficheskie sistemy*. Sorption and chromatographic systems. – 2010. – V.10. – N6. – P. 916-922. (in Russian)]
7. Титова Л.М, Алексанян И.Ю. Технология инулина: основные тенденции развития отрасли и спорные вопросы // Пищевая промышленность. – 2016. – №1. – С. 46-51. [Titova L.M, Aleksanyan I.Yu. *Pishchevaya promyshlennost'*. Food industry. – 2016. – N1. – P. 46-51. (in Russian)]
8. Шматков Д.А., Беляков К.В., Попов Д.М. Определение инулина в корнях лопуха большого // Фармация. – 1998. – №.6. – С.17-20. [SHmatkov D.A., Belyakov K.V., Popov D.M. *Farmaciya*. Pharmacy. – 1998. – N6. – P. 17-20. (in Russian)].
9. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. et al. Development and validation of an express method for assay of water-soluble polysaccharides in common burdock (Arctium lappa L.) roots // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2015. – V.49. – N9. – ponov S.P., Myndra A.A., Shushunova T.G., Samylina I.A. Development and validation of an express technique for isolation and quantitative determination of water-soluble polysaccharides from roots of Taraxacum officinale Wigg // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2018. – V.52. – N4. – P. 343-346.

Информация об авторах

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: Ninochka_V89@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322:543.422.3 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.27

РАЗРАБОТКА ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛИСТЬЕВ СТЕВИИ (*STEVIA REBAUDIANA* BERTONI)

© Курдюков Е.Е.[1], Семенова Е.Ф.[2], Водопьянова О.А.[1], Пономарёва Т.А.[1], Бибякова Л.Н.[1], Финаенова Н.В.[1]

[1]*Пензенский государственный университет», Россия, 440026, Пенза, ул. Красная, 40*

[2]*Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7*

Резюме

Цель. Разработать числовые показатели качества для стандартизации листьев стевии (*Stevia rebaudiana* Bertoni.).

Методика. Анализировали средние пробы от 5 партий сырья. Значения показателей: измельченность, влажность, зола общая, зола нерастворимая в хлористоводородной кислоте, содержание примесей, определение содержания экстрактивных веществ, были установлены для цельного, измельченного и порошкового сырья, согласно методикам соответствующих общих фармакопейных статей Государственной Фармакопеи 14 издания. Определение содержания суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид было проведено методом дифференциальной спектрофотометрии, суммы фенилпропаноидов в пересчете на хлорогеновую кислоту методом прямой спектрофотометрии.

Результаты. Результаты товароведческого анализа листьев стевии позволили установить следующие нормы качества для цельного, измельченного и порошкового сырья: влажность не более 13%, содержание общей золы не более 14%, содержание золы, нерастворимой в 10% хлористоводородной кислоте не более 7%, содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, не менее 30%, фенилпропаноидов в пересчете на хлорогеновую кислоту не менее 5%, флавоноидов в пересчете на цинарозид не менее 1,0%. Степень измельченности для цельного сырья: частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм, не более 5%; для измельченного сырья: частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 5 мм, не более 5%, частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,5 мм, не более 5%; для порошкового сырья: частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм, не более 5%, частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,18 мм, не более 5%. Содержание примесей для цельного и измельченного сырья: кусочков цветков и стеблей не более 1%; органической примеси не более 3%; минеральной примеси не более 1%.

Заключение. В результате проведенного исследования установлены новые показатели качества сырья для листьев стевии, позволяющие проводить стандартизацию цельного, измельченного и порошкового сырья в соответствии с требованиями нормативной документации.

Ключевые слова: стевия, цинарозид, влажность, содержание золы, экстрактивные вещества, фенилпропаноиды, флавоноиды

DEVELOPMENT OF NUMERICAL QUALITY INDICATORS FOR STANDARDIZATION OF STEVIA LEAVES

Kurdjukov E.E.[1], Semenova E.F.[2], Vodop'yanova O.A.[1], Ponomareva T. A.[1], Bibyakova L.N.[1], Finajonova N.V.[1]

[1]*Penza State University, 40, Krasnoj St., 440026, Penza, Russia*

[2]*Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, 5/7, Lenina Av., 295051, Simferopol, Russia*

Abstract

Objective. To develop numerical quality indicators for the standardization of the stevia leaves (*Stevia rebaudiana* Bertoni.).

Methods. Average samples from 5 batches of raw materials were analyzed. Such values as moisture, total ash, hydrochloric acid insoluble ash, pulverization, impurity content, determination of the content of extractive substances extracted by water were established for whole, crushed raw materials and powder according to the methods of the corresponding general pharmacopoeial articles of the State Pharmacopoeia 14th edition. Determination of the amount of flavonoids in terms of cinaroside was carried out by differential spectrophotometry, phenylpropanoids in terms of chlorogenic acid by direct spectrophotometry.

Results. The results of merchandising and phytochemical analyses of stevia leaves allowed us to establish the following quality standards for whole, crushed and powdered raw materials: humidity not more than 13%, total ash content not more than 14%, ash content insoluble in 10% hydrochloric acid not more than 7%, extractive substances extracted by water not less than 30%, phenylpropanoids in terms of chlorogenic acid not less than 5%, flavonoids in terms of cinaroside not less than 1.0%. The degree of atomization for solid materials-particles passing through a sieve with a hole diameter of 7 mm, not more than 5%; for the crushed raw materials: particles not passing through a sieve with a hole diameter of 5 mm, not more than 5% of particles passing through a sieve with a hole diameter of 0.5 mm, not more than 5%; for powder raw materials: particles not passing through a sieve with a hole diameter of 2 mm, not greater than 5% of particles passing through a sieve with a hole diameter of 0.18 mm, not more than 5%. The content of impurities for whole and crushed raw materials: pieces of flowers and stems no more than 1%; organic impurities not more than 3%; mineral impurities not more than 1%.

Conclusions. As a result of the research, new quality indicators of raw materials for stevia leaves were established, which allow for standardization of whole, crushed and powdered raw materials in accordance with the requirements of regulatory documentation.

Keywords: stevia, cinaroside, moisture content, ash content, extractive substances, phenylpropanoids, flavonoids

Введение

Стевия Ребо (*Stevia rebaudiana* Bertoni, сем. Астровые – *Asteraceae*) – многолетнее травянистое растение, родиной которой является Парагвай [3, 7, 18]. В листьях стевии содержится большое количество дитерпеновых гликозидов, в настоящее время идентифицировано восемь соединений. Основными представителями являются стевиозид, ребаудиозид-А, ребаудиозид-С и дулькозид-А. Также в листьях стевии содержатся другие биологически активные соединения: флавоноиды, фенилпропаноиды, сапонины, каротиноиды и органические кислоты [4-6, 8, 13, 20].

Интерес к этому растению в последние годы возрос, так как листья стевии обладают фармакологическими эффектами для профилактики и лечения таких заболеваний, как сахарный диабет, заболевания печени, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и зубной кариес [2, 3, 18, 19].

Проблема стандартизации растительного сырья на основе стевии является достаточно актуальной. Стевия является одним из перспективных растительных источников для получения фармацевтических субстанции, обладает широким спектром фармакологической активности, включая гипогликемический, противовоспалительный, адаптогенный и антиоксидантный эффекты. Однако, не разработаны нормативные документы на данный вид лекарственного сырья. Поэтому целью проведенного нами исследования заключалось в разработке числовых показателей качества для стандартизации листьев стевии в соответствии с требованиями современной нормативной документации.

Цель исследования – разработать числовые показатели качества для стандартизации листьев стевии (*Stevia rebaudiana* Bertoni.).

Методика

Материалом для анализа являлось сырье стевии, различных регионов произрастания (Пензенская, Тверская области, Краснодарский край, Республика Крым) и импортное сырье из Индии и Парагвая. Исследовали средние пробы от небольших партий сырья. Хранение осуществляли в сухом, хорошо проветриваемом, защищенном от прямых солнечных лучей месте.

Определение показателей «Влажность», «Зола общая», «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте» было проведено для цельного, измельченного сырья и порошкового сырья согласно методикам соответствующих общих фармакопейных статей (ОФС) Государственной Фармакопеи 14 издания [1, 14]. Для определения влажности листьев стевии согласно ОФС 1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» цельное сырье предварительно измельчали до размера частиц не более 10 мм [1, 14].

Содержание золы общей устанавливали по методике ОФС 1.2.2.2.0013.15 «Зола общая». Для этого цельные и измельченные листьев стевии измельчали до размера частиц не более 2 мм, после чего отбирали по 5,0±0,01 г каждого вида сырья и помещали в предварительно прокаленный и взвешенный фарфоровый тигель. Образцы нагревали в течение 1 часа при температуре 100-105°С, после чего сжигали и прокаливали остаток при температуре 550-650°С до постоянной массы зольного остатка [1, 14]. В образцах золы, оставшихся в тигле, далее проводили определение содержания золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте согласно ОФС 1.5.3.0005.15 «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте» [1, 14].

Используя методики ОФС 1.5.3.0004.15 «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», были установлены нормы измельченности для цельного, измельченного и порошкового сырья, а также содержание посторонних примесей для цельного и измельченного сырья стевии. Степень измельченности определяли ситовым анализом [1, 14].

Определение содержания экстрактивных веществ, извлекаемых водой, было проведено для цельного, измельченного и порошкового сырья по методу 1 ОФС 1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [1, 14].

К биологически активным соединениям стевии относятся флавоноиды (цинарозид) и фенилпропаноиды (хлорогеновая кислота), поэтому в раздел «Числовые показатели» введен показатель качества для цельного, измельченного и порошкового сырья «Содержание суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид», «Содержание суммы фенилпропаноидов в пересчете на хлорогеновую кислоту». Количественное определение содержания суммы флавоноидов в листьях стевии проводили методом дифференциальной спектрофотометрии, содержание суммы фенилпропаноидов методом прямой спектрофотометрии. Условия проведения спектрофотометрии: экстрагент – спирт этиловый 70%; соотношение «сырье – экстрагент» – 1:100; время экстракции – 45 минут; степень измельченности сырья – 2,0 мм). Оптическую плотность образующегося комплекса измеряли на спектрофотометре при длине волны 400±2 нм, расчет содержания суммы флавоноидов в процентах производили в пересчете на цинарозид [9, 12, 15, 16, 17]. Оптическую плотность фенилпропаноидов в процентах производили в пересчете на хлорогеновую кислоту при длине волн 290 нм (плечо) и 330 нм (максимум) [10, 11, 15, 16, 17].

Каждое исследование было повторено 5 раз, доверительный интервал вычисляли статистическими методами с использованием коэффициента Стьюдента (доверительная вероятность 0,95).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного анализа средних проб от 5 партий сырья стевии, влажность цельного, измельченного и порошкового сырья колеблется от 5,98 до 7,15% (табл. 1-3), рекомендуем норму по этому показателю не более 13%.

При определении золы общей в цельном, измельченном и порошковом сырье установлено, что он находится в пределах от 7,14 до 12,76% (табл. 1-3), рекомендуем норму по содержанию общей золы, не более 14%.

По результатам проведенного товароведческого анализа цельного, измельченного и порошкового сырья, содержание золы, нерастворимой в 10% хлористоводородной кислоте, в листьях стевии колеблется от 4,05 до 6,32% (табл. 1-3), рекомендуем норму не более 7%.

Содержание частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм, в исследуемых образцах цельного сырья варьировалось от 4,14 до 4,85% (табл. 1), рекомендуется установить норму по этому показателю не более 5%.

Таблица 1. Результаты товароведческого анализа листьев стевии (цельное сырье)

Название образца	Рамонская сластена (Россия, Краснодар)	Рамонская сластена (Россия, Пенза)	Рамонская сластена (Россия, Крым)	Рамонская сластена (Россия, Тверь)	Стевия Ребо (Индия)	Стевия Ребо (Парагвай)
Влажность, %	7,11	6,85	6,89	7,08	7,14	7,10
Зола общая, %	7,16	12,27	12,76	12,47	8,98	8,73
Зола не растворимая в 10% HCl, %	4,06	6,32	6,03	6,05	5,12	5,07
Частицы не проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм, %	4,84	4,81	4,85	4,28	4,14	4,15
Кусочков цветков и стеблей, %	0,78	0,85	0,79	0,75	0,89	0,91
Органической примеси, %	1,56	1,74	1,56	2,58	1,40	2,17
Минеральной примеси, %	0,31	0,27	0,22	0,36	0,39	0,41

Содержание частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 5 мм, в исследованных партиях измельченного сырья колебалось от 3,99% до 4,87% (табл. 2), рекомендуем установить норму по этому показателю не более 5%.

Таблица 2. Результаты товароведческого анализа листьев стевии (измельченное сырьё)

Название образца	Рамонская сластена (Россия, Краснодар)	Рамонская сластена (Россия, Пенза)	Рамонская сластена (Россия, Крым)	Рамонская сластена (Россия, Тверь)	Стевия Ребо (Индия)	Стевия Ребо (Парагвай)
Влажность, %	5,98	6,70	6,59	7,06	7,15	6,87
Зола общая, %	7,14	12,25	12,71	12,42	8,96	8,65
Зола не растворимая в 10% HCl, %	4,06	6,32	6,03	6,05	5,12	5,07
Частицы не проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 5 мм	4,87	4,69	4,80	3,99	4,12	4,10
Частицы проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 0,2 мм	3,07	3,09	3,30	3,15	3,15	3,10
Органической примеси, %	1,55	1,73	1,55	2,55	1,35	2,05
Минеральной примеси, %	0,21	0,22	0,20	0,35	0,37	0,30

Таблица 3. Результаты товароведческого анализа листьев стевии (порошок)

Название образца	Рамонская сластена (Россия, Краснодар)	Рамонская сластена (Россия, Пенза)	Рамонская сластена (Россия, Крым)	Рамонская сластена (Россия, Тверь)	Стевия Ребо (Индия)	Стевия Ребо (Парагвай)
Влажность, %	5,98	6,70	6,59	7,06	7,15	6,87
Зола общая, %	7,03	12,12	12,41	12,23	8,56	8,15
Зола не растворимая в 10% HCl, %	4,05	6,31	6,01	6,00	5,06	5,01
Частицы не проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм	3,88	3,65	3,71	4,12	3,66	3,98
Частицы проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 0,18 мм	4,02	4,07	4,21	4,22	4,23	4,10
Минеральной примеси, %	0,18	0,18	0,16	0,23	0,25	0,19

Содержание частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,5 мм, в исследованных партиях измельченного сырья колебалось от 3,07% до 3,30% (табл. 2), рекомендуем установить норму по этому показателю не более 5%.

Содержание частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм, в исследованных партиях порошкового сырья колебалось от 3,65% до 4,12% (табл. 3), рекомендуем установить норму по этому показателю не более 5%. Содержание частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,18 мм колебалось от 4,02% до 4,23% (табл. 3), рекомендуем установить норму по этому показателю не более 5%.

Содержание органической примеси в листьях стевии по результатам исследования колеблется для цельного и измельченного сырья от 1,35 до 2,58% (табл.1-2), рекомендуем установить норму по этому показателю не более 3%. Как показали результаты исследования, содержание минеральной примеси в цельном, измельченном и порошковом сырье находится в пределах от 0,18 до 0,41% (табл. 1-3), рекомендуем установить норму по этому показателю не более 1%.

По результатам проведенного анализа исследуемого сырья стевии определено, что содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, для цельного, измельченного и порошкового сырья находится в пределах от 40,7 до 54,0% (рис. 1-3), рекомендуем установить норму по этому показателю не менее 35%.

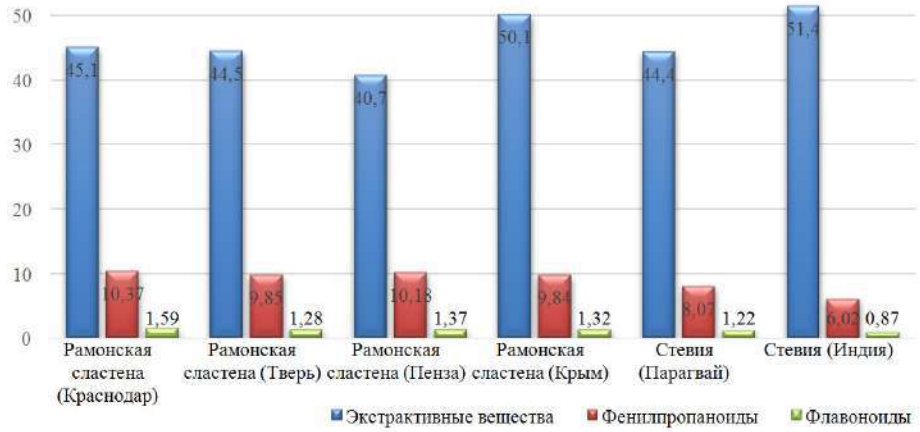

Рис. 1. Содержание экстрактивных веществ, флавоноидов и фенилпропаноидов в стевии листьях (цельное сырье)

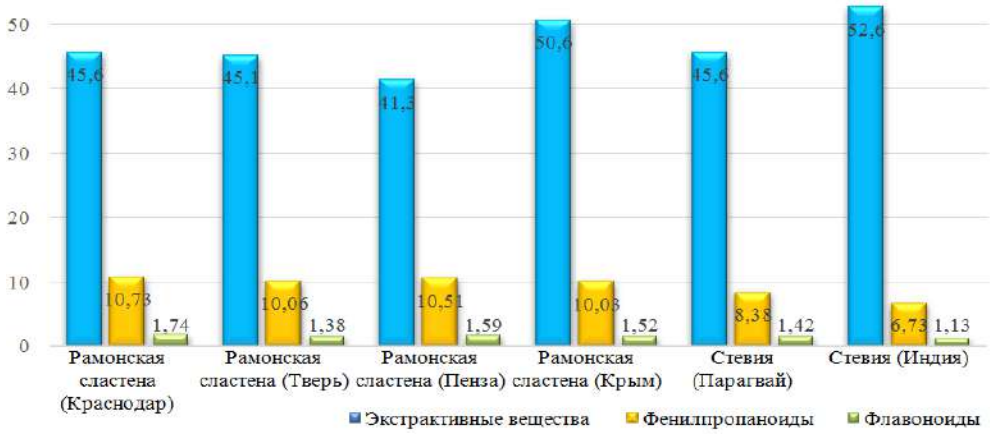

Рис. 2. Содержание экстрактивных веществ, флавоноидов и фенилпропаноидов в стевии листьях (измельченное сырье)

По результатам проведенных исследований, основными группами биологически активных соединений стевии, определяющих его фармакологическую активность, являются фенилпропаноиды и флавоноиды [5, 6, 8, 20]. Для стандартизации сырья по данным показателям была установлена норма содержания суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид и фенилпропаноидов в пересчете на хлорогеновую кислоту.

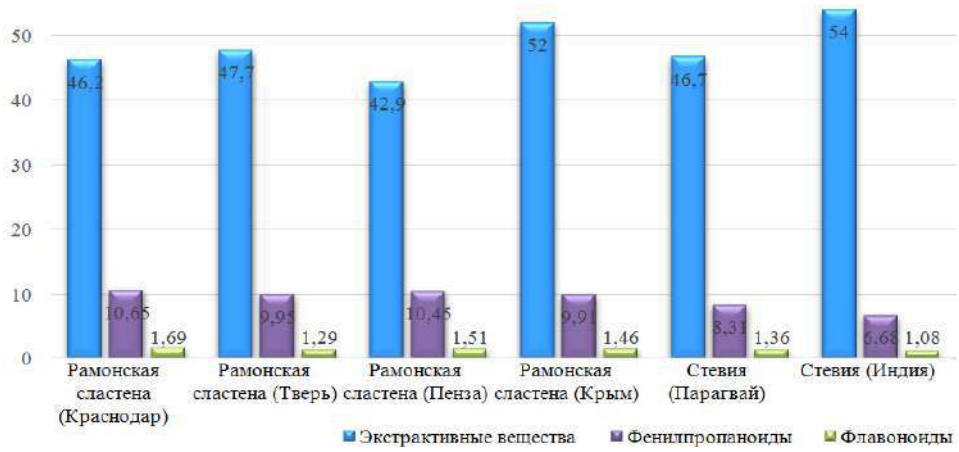

Рис. 3. Содержание экстрактивных веществ, флавоноидов и фенилпропаноидов в стевии листьях (порошковое сырье)

При проведении количественного определения содержания суммы фенилпропаноидов в 5 партиях листьев стевии установлено, что содержание в цельном, измельченном и порошковом сырье находится в пределах от 6,73 до 10,73%, суммы флавоноидов от 1,13 до 1,74% (рис. 1-3). Рекомендуем установить норму по содержанию фенилпропаноидов не менее 5,0% и содержанию флавоноидов не менее 1,0%.

Заключение

В соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи 14 издания разработаны числовые показатели качества для стевии листьев. Установлены нормы содержания в сырье влаги, золы общей, золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, экстрактивных веществ, извлекаемых водой, флавоноидов, в пересчете на цинарозид, фенилпропаноидов, в пересчете на хлорогеновую кислоту.

Литература (references)

1. Государственная фармакопея 14 издание. Электронное издание. – 2018. URL:http://femb.ru/femb/pharmacopea.php [Gosudarstvennaya farmakopeya 14 izdanie. State Pharmacopoeia 14th edition. Elektronnoe izdanie. – 2018. URL:http://femb.ru/femb/pharmacopea.php (in Russian)]
2. Буданцев А.Л. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.3. Семейства Fabaceae-Apiaceae. – СПб., М.: Товарищество научных изданий КМК, 2010. – 601 с. [Budancev A.L. *Rastitel'nye resursy Rossii: Dikorastushchie cvetkovye rasteniya, ih komponentnyj sostav i biologicheskaya aktivnost'. T.3. Semejstva* Fabaceae-Apiaceae. Plant resources of Russia: Wild flowering plants, their component composition and biological activity. V.3. Fabaceae-Apiaceae families. – Saint-Petersburg, Moscow: Tovarishchestvo nauchnyh izdanij KMK, 2010. – 601 p. (in Russian)]
3. Горбатенко Л.Е. Дзюба О.О. Стевия – ценное пищевое и лекарственное растение // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования: материалы V Международного симпозиума. – Москва, 2003. – Т.3. – С. 317-319. [Gorbatenko L.E. Dzjuba O.O. *Novye i netradicionnye rastenija i perspektivy ih ispol'zovanija: materialy V Mezhdunarodnogo simpoziuma.* New and non-traditional plants and prospects for their use: proceedings of the V International Symposium. – Moscow, 2003. – V3. – P. 317-319. (in Russian)]
4. Жужжалова Т.П. Подпоринова Г.К., Зимин М.В. Изменение химического состава стевии при возделывании в ЦЧР // Интродукция нетрадиционных и редких растений : материалы VI Международной научно-практической конференции (24–27 мая 2006 г.). – Белгород, 2006. – С. 41-43. [Zhuzhzhalova T.P. Podporinova G.K., Zimin M.V. *Introdukcija netradicionnyh i redkih rastenij : materialy VI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii*. Introduction of non-traditional and rare plants: materials of the VI International scientific and practical conference. – Belgorod, 2006. – P. 41-43. (in Russian)]

5. Курдюков Е.Е., Кузнецова А.В., Семенова Е.Ф., Моисеева И.Я. К вопросу стандартизации по содержанию флавоноидов листьев стевии как нового вида лекарственного растительного сырья // Химия растительного сырья. – 2019. – № 1. – С. 217-224. [Kurdjukov E.E., Kuznecova A.V., Semenova E.F., Moiseeva I.Ja. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. Chemistry of plant raw materials. – 2019. – N1. – P. 217-224. (in Russian)]
6. Курдюков Е.Е. Количественное определение суммы дитерпеновых глюкозидов в сырье стевии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – Т.47, №3. – С. 43-49. [Kurdjukov E.E. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. News of higher educational institutions. Volga region. Medical science. –2018. – N3. – P. 43-49. (in Russian)]
7. Курдюков Е.Е. Семенова Е.Ф. Макро- и микроморфологические особенности листьев стевии Ребо *Stevia rebaudiana* Bertoni при интродукции в Среднем Поволжье // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина и фармация, 2017. – №26. – С. 137-145. [Kurdjukov E.E. Semenov E.F. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija Medicina i farmacija*. Scientific Bulletin of the Belgorod state University. Medicine and pharmacy series. – 2017. – N26. – P. 137-145. (in Russian)]
8. Курдюков Е.Е. Пономарева Т.А., Горбунова А.А., Ульянычева К.А., Таборова А.И. Изучение химического состава стевии листьев // Вестник Пензенского государственного университета. – 2019. – Т.28, №4. – С. 65-68. [Kurdjukov E.E. Ponomareva T.A., Gorbunova A.A., Ul'yanycheva K.A., Taborova A.I. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Penza state University. – 2019. – N4. – P. 65-68. (in Russian)]
9. Куркин В.А., Буланкин Д.Г. Флавоноиды листьев гинкго двулопастного (Gihkgo biloba L.) // Химия растительного сырья. – 2012. – №2. – С. 85-88. [Kurkin V.A., Bulankin D.G. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. Chemistry of plant raw materials. – 2012. – N2. – P. 85-88. (in Russian)]
10. Куркин В.А. Фенилпропаноиды лекарственных растений. Распространение, классификация, структурный анализ, биологическая активность // Химия природных соединений. – 2003. – №2. – С. 87-110. [Kurkin V.A. Fenilpropanoidy lekarstvennyh rastenij. Rasprostranenie, klassifikacija, strukturnyj analiz, biologicheskaja aktivnost' // Himija prirod. soedinenij. – 2003. – N2. – P. 87-110. (in Russian)]
11. Куркин В.А., Авдеева Е.В. Проблемы стандартизации растительного сырья и препаратов, содержащих фенилпропаноиды // Фармация. – 2009. – Т.57(1). – С. 51-54. [Kurkin V.A., Avdeeva E.V. Problemy standartizacii rastitel'nogo syr'ja i preparatov, soderzhashhih fenilpropanoidy // Farmacija. – 2009. – T.57(1). – P. 51-54. (in Russian)]
12. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография. – Самара: Офорт; ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 290 с. [Kurkina AV. *Flavonoidy farmakopeynykhrasteniy*: monograph. Samara: Ofort; SamSMU, Russia, 2012. – 290 p. (in Russian)]
13. Подпоринова Г.К. Верзилина Н.Д., Полянский К.К. Химический состав растительного сырья стевии // Известия вузов. Пищевая технология. – 2005. – №4. – С. 74-75. [Podporinova G.K. Verzilina N.D., Poljanskij K.K. *Izvestija vuzov. Pishhevaja tehnologija*. University news. Food technology. – 2005. – N4. – P. 74-75. (in Russian)]
14. Позднякова Т.А., Бубенчиков Р.А. Разработка числовых показателей качества для стандартизации травы астрагала шерстистоцветкового (Astragalus dasyanthus L.) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19. – №2. – С. 171-178. – DOI 10.37903/vsgma.2020:2.23. [Pozdnyakova T.A., Bubenchikov R.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19. – N2. – P. 171-178. – DOI 10.37903/vsgma.2020:2.23.]
15. Самылина И.А., Баландина И.А. Пути использования лекарственного растительного сырья и его стандартизация. Фармация. – 2004. – №52, Т.2. – С. 39-41. [Samylina I.A., Balandina I.A. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2004. – N52. – P. 39-41. (in Russian)]
16. Самылина И.А., Куркин В.А., Яковлев Г.П. Научные основы разработки и стандартизации лекарственных растительных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2016. – №1. С. 41-44. [Samylina I.A., Kurkin V.A., Yakovlev G.P. *Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija*. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin. – 2016. – N1. – P. 41-44. (in Russian)]
17. Самылина, И.А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств // Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: материалы 1-го Международного научного конгресса. - М.: Институт традиционных методов лечения МЗ РФ. – 1994. – С. 203. [Samylina, I.A. *Tradicionnaja medicina i pitanie: teoreticheskie i prakticheskie aspekty: materialy 1-go Mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa*. Traditional medicine and nutrition: theoretical and practical aspects: materials of the 1st International scientific Congress. – M.: Institut tradicionnyh metodov lechenija MZ RF. – 1994. – P. 203. (in Russian)]
18. Семенова Е.Ф., Курдюков Е.Е., Шпичка А.И. Антимикробная активность извлечений из сырья стевии // Сборник статей VI Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и

образования» АПМНО-2017 (г. Пенза, 14-15 сентября 2017 г.) – Пенза: Изд-во ПГУ, 2017 – С. 144-146. [Semenova E.F., Kurdjukov E.E., Shpichka A.I. *Sbornik statej VI Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii «Aktual'nye problemy medicinskoj nauki i obrazovanija» APMNO-2017*. Collection of articles of the VI International scientific conference "Actual problems of medical science and education" APMNO-2017. – Penza: Izd-vo PGU, 2017. – P. 144-146. (in Russian)]

19. Семенова Н. А. Стевия – растение XXI века / Н. А. Семенова. – СПб. : ДИЛЯ, 2005. – 160 с. [Semenova N. A. Stevija – rastenie XXI veka / N. A. Semenova. – SPb. : DILJa, 2005. – 160 p. (in Russian)]
20. Фоминых, М. М. Новая методика количественного определения пигментов в листьях стевии / М.М. Фоминых, Т.О. Хомутов, Е.Е. Курдюков // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Естественные науки. – 2020. – №2(30). – С. 23–31. – DOI 10.21685/2307-9150-2020-2-3. [Fominyh M.M., Homutov T.O., Kurdjukov E.E. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Estestvennye nauki.* News of higher educational institutions. Volga region. Natural science. – 2020. – N2. – P.23-31. (in Russian)]

Информация об авторах

Курдюков Евгений Евгеньевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Семенова Елена Федоровна – кандидат биологических наук, профессор кафедры «Фармация» Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». E-mail: sef1957@mail.ru

Водопьянова Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: ol.vodopjanova@yandex.ru

Пономарёва Татьяна Андреевна – студентка специальности «Фармация» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Бибякова Лилия Наилевна – студентка специальности «Фармация» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Финаенова Надежда Валерьевна – студентка специальности «Фармация» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 581.192 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.28

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ *PYROLA INCARNATA* (DC.) FREYN И *PYROLA ROTUNDIFOLIA* L., ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ЯКУТИИ

© Кириллина К.С, Чирикова Н.К.

Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, Россия, 677000, Якутск, ул. Белинского, 58

Резюме

Цель. Изучение качественного и количественного состава биологически активных веществ P. incarnata и P. rotundifolia, произрастающих в Республике Саха (Якутия).

Методика. Образцы были собраны в Центральной Якутии во время цветения. Для изучения фитохимического состава были использованы: методика качественного анализа на содержание некоторых биологически активных веществ, методика определения дубильных веществ, методика количественного определения фенольных соединений по Фолина-Чокальтеу, методика определения количественного содержания суммы флавоноидов.

Результаты. Исследование показало, что в надземных частях растений содержатся: арбутин, аминокислоты, флавоноиды, дубильные вещества, иридоиды, катехины, тритерпеновые и фенольные соединения. В результате определения количественного содержания биологически активных соединений в листьях P. incarnata и P. rotundifolia были установлены суммарные содержания дубильных веществ в водных экстрактах, флавоноидов и фенольных соединений в спиртовых и водных экстрактах. Также были получены дифференциальные спектры объектов исследования.

Заключение. После изучения фитохимического состава P. incarnata и P. rotundifolia можно сделать вывод, что надземные части объектов исследования являются источником ценных соединений, обеспечивающих защиту от окислительного стресса, поэтому их использование в народной медицине оправдано.

Ключевые слова: грушанка, биологически активные соединения, спектрофотометрический метод, ЛРС, суммарное содержание фенольных соединений, Pyrola incarnata, Pyrola rotundifolia

PHENOLIC COMPOUNDS OF *PYROLA INCARNATA* (DC.) FREYN AND *PYROLA ROTUNDIFOLIA* L., GROWING IN YAKUTIA

Kirillina K.S., Chirikova N.K.

North-Eastern Federal University, 58, Belinskogo St., 677000, Yakutsk, Russia

Abstract

Objective. A study of the qualitative and quantitative composition of biologically active substances of *P. incarnata* and *P. rotundifolia* growing in the Republic of Sakha (Yakutia).

Methods. The samples were collected in Central Yakutia during flowering. To study the phytochemical composition, we used the method of qualitative analysis on the content of some biologically active substances, the method of determination of tannins, the method of quantitative determination of phenolic compounds by means of Folin-Ciocalteu reagent and method of quantitative determination of the amount of flavonoids.

Results. The study showed that the above-ground parts of plants contain arbutin, amino acids, flavonoids, tannins, iridoids, catechins, triterpene and phenolic compounds. As a result of determination of the quantitative content of biologically active compounds in leaves of *P. incarnata* and *P. rotundifolia* the total content of tannins in aqueous extracts, flavonoids and phenolic compounds in alcohol and aqueous extracts were established. Differential spectra of the study objects were also obtained.

Conclusion. After studying phytochemical composition of *P. incarnata* and *P. rotundifolia* it is possible to draw a conclusion that above-ground parts of objects of study are a source of valuable compounds providing protection against oxidative damage, therefore their use in folk medicine is justified.

Keywords: wintergreen, biologically active compounds, spectrophotometric method, medicinal product, total phenolic content, Pyrola incarnata, Pyrola rotundifolia

Введение

Грушанка мясокрасная – *Pyrola incarnata (DC.) Freyn.* Данное растение является типичным циркумполярным бореальным видом, распространенным почти во всех областях северного полушария с умеренным и умеренно-холодным климатом. Обладает широкой амплитудой толерантности к абиотическим факторам, таким как увлажнение, освещенность и химический состав почвы. Это вечнозеленое, длиннокорневищное травянистое растение. В народной медицине используют надземную часть растения, которая применяется при заболеваниях ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, кровотечениях, болезнях почек, простуде, женских болезнях, после родов и т. д. [3]. Последние исследования показали, что *P. incarnata* демонстрирует нейропротекторные эффекты в отношении β-амилоидиндуцированных нарушений памяти [7].

Грушанка круглолистная – *Pyrola rotundifolia L.* Является распространенным видом Республики Саха (Якутия), произрастает главным образом в хвойных и лиственных лесах, часто встречается на болотах и в заболоченных территориях [2]. *P. rotundifolia* имеет короткое корневище, дающее многочисленные надземные побеги. В народной медицине используют надземную часть, в частности листья, из которых изготавливают отвары и настои. Применяется после родов, при заболеваниях ЖКТ, выделительной системы, женских болезнях, понижает уровень глюкозы в крови, обладает вяжущим, ранозаживляющим эффектом. В одном из новейших исследований установлено, что экстракт показал умеренную радикальную продувочную и хелатирующую активность, а также хорошую ингибирующую способность окисления линолевой кислотой по сравнению со стандартами [10].

Травы *Pyrola* были использованы в качестве ведущих ролей в 39,4% китайских традиционных препаратов для лечения ревматоидного артрита, остеопролиферации, питания и тонизирования почек, циркулирующей крови, облегчения боли, очищения тепла и питания печени и селезенки. Кроме того, травы *Pyrola* используются в качестве вспомогательных веществ в 60,6% препаратов китайской традиционной медицины для лечения регуляции Ци, питания почек, печени и селезенки и т. д. [8].

Химафилин и урсоловая кислота, выделенные из *P. rotundifolia*, показали значительную ингибирующую активность при обоих отеках при пероральном приеме (33% и 24% соответственно в дозе 500 мг/кг, $p < 0,05$, и 49% и 31% соответственно в дозе 150 мг/кг, $p < 0,01$). Это первый отчет о компонентах с противовоспалительной и анальгетической активностью из всех трав *Pyrola* [5].

В дополнение к вышеперечисленным фармакологическим эффектам, травы *Pyrola* отображали и другие виды деятельности. *P. rotundifolia* применялась в качестве гемостатика в клинике при кровоизлияниях в дыхательные пути, особенно при легочном туберкулёзном гемоптизисе [11]. Он обладал сильной ингибирующей активностью по нейраминидазе, процентная скорость ингибирования достигала 79,10%, а значение внутреннего контроля составляло 40 мг·л$^{-1}$ [20].

В результате фитохимических исследований были выявлены: флавоноиды (процианидин B1, процианидин B3, процианидин B2-3'-O-галлат, процианидин B2-3,3'-ди-O-галлат), фенолгликозиды (6′-O-галлоилгомоарбутин), арбутин, пиролазид A, пиролазид B, 2-метил-7-гидроксиметил-1,4-нафтохинон, 2,6-диметил-1,4-нафтохинон, дибутилфталат [13, 6], иридоиды (монотропеин), органические кислоты (n-метоксикоричная), стероиды (ситостерин), тритерпены (тараксерол), фенолы и их производные – гомоарбутин. Согласно исследованию 1989 года, три основных компонента *P. incarnata* — это гомоарбутин (40,8 мг/г сухой массы), гиперин (6,87 мг/г сухой массы) и гиперин-2”-0-галлат (7,31 мг/г сухой массы) [16].

Целью исследования является изучение качественного и количественного состава биологически активных веществ *P. incarnata* и *P. rotundifolia*, произрастающих в Якутии.

Методика

Растительное сырье. Объектами исследования являлись грушанка мясокрасная – *Pyrola incarnata (DC.) Freyn* и грушанка круглолистная – *Pyrola rotundifolia L.* Образцы растительного сырья были собраны в Центральной Якутии во время цветения. Для анализа использовались зеленые части растения. Сбор и хранение исследуемого сырья осуществлялись согласно требованиям, описанным в Государственной фармакопее РФ XIII [1].

Получение извлечения для исследования состава биологически активных веществ. Измельченное растительное сырье с размером частиц 1 мм, массой 1 г экстрагировали 70% спиртом этиловым.

Экстракция проводилась при температуре около 100 °С на водяной бане с применением обратного водяного холодильника. Далее полученное извлечение фильтровали через бумажный фильтр, сырье промывали дважды 70% спиртом этиловым порциями и количественно переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл. Объем колбы доводили до метки 70% спиртом этиловым. Для определения суммарного содержания органических кислот и фенольных соединений также было получено водное извлечение из объектов исследования.

Общие экспериментальные условия. Спектрофотометрические исследования проводили на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр, Санкт-Петербург). Для изучения химического состава растительного сырья были использованы: методика качественного анализа на содержание некоторых биологически активных веществ [1], методика определения дубильных веществ [1], методика количественного определения фенольных соединений по Фолина-Чокальтеу [9].

Методика определения дубильных веществ. Около 2 г измельченного сырья, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл, заливают 250 мл нагретой до кипения воды и кипятят с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин. Жидкость охлаждают до комнатной температуры и фильтруют около 100 мл в коническую колбу вместимостью 200-250 мл. Отбирают пипеткой 25 мл полученного извлечения в другую колбу вместимостью 750 мл, прибавляют 500 мл воды, 25 мл раствора индигосульфокислоты и титруют при постоянном перемешивании раствором перманганата калия (0,02 моль/л) до золотисто-желтого окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора перманганата калия (0,02 моль/л) соответствует 0,004157г дубильных веществ в пересчете на танин. Содержание дубильных веществ (X) в процентах вычисляют по формуле:

$$X=\frac{(V-V_1)\cdot 0{,}004157\cdot 250\cdot 100\cdot 100}{m\cdot 25\cdot (100-W)}$$

V – объем раствора перманганата калия, израсходованного на титрования извлечения, в миллилитрах; V_1 – объем раствора перманганата калия израсходованного на титрование в контрольном опыте, в мл; 0,004157 – количество дубильных веществ, соответствующее 1 мл раствора перманганата калия (в пересчете на танин); в г; m – масса сырья в г; W – потеря в массе при высушивания сырья в %; 250 – общий объем извлечения в миллилитрах; 25 – объем извлечения, взятого для титрования, в мл.

Методика определения количественного содержания суммы флавоноидов. Аналитическую пробу сырья измельчают до величины частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм. Около 1,0 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл спирта 70% и взвешивают с погрешностью ±0,01 г. Колбу присоединяют к обратному холодильнику, нагревают на кипящей водяной бане в течение 60 мин, периодически встряхивая для смывания частиц сырья со стенок. Затем колбу с содержимым охлаждают до комнатной температуры, взвешивают и при необходимости доводят до первоначальной массы спиртом 70 %. Извлечение фильтруют через бумажный фильтр, смоченный тем же спиртом, отбрасывая первые 10 мл фильтрата (раствор А). 2 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5 мл алюминия хлорида раствора 5% в спирте 70% и доводят объем раствора тем же спиртом до метки, перемешивают и оставляют на 30 мин. (раствор Б).

Оптическую плотность раствора Б измеряют через 30 мин. на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения раствор, состоящий из 2 мл раствора А, доведенный спиртом 70 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл. Параллельно определяли оптическую плотность раствора стандартного образца рутина.

Суммарное содержание флавоноидов в пересчете на рутин в абсолютно-сухом сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X=\frac{D*K^{v}}{M}*\frac{M_s}{D_S*K_s^{v}}*\frac{100}{100-W}*100$$

, где D – оптическая плотность исследуемого раствора; D_s – оптическая плотность раствора стандартного образца рутина; M – масса сырья, г; M_s – масса стандартного образца рутина, г; K^v – коэффициент разбавления исследуемого раствора; K^v_s – коэффициент разбавления раствора стандартного образца рутина; W – потеря в массе при высушивании сырья, в %.

Анализы проводили в 6 повторностях, результаты статистически обрабатывали по методике ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Методом качественных реакций в листьях *P. incarnata* и *P. rotundifolia* были выявлены аминокислоты, дубильные вещества, катехины, арбутин, фенольные соединения, иридоиды и тритерпеновые соединения. В результате определения количественного содержания биологически активных веществ в листьях *P. incarnata* и *P. rotundifolia* были установлены суммарные содержания фенольных соединений, дубильных веществ и флавоноидов (табл.).

Таблица. Количественное содержание фенольных соединений в листьях *P. incarnata* и *P. rotundifolia*, в мг/г

Листья	Общее содержание фенольных соединений в водном извлечении	Общее содержание фенольных соединений в спиртовом извлечении	Общее содержание дубильных веществ	Общее содержание флавоноидов
Pyrola rotunfidolia Грушанка круглолистная	337,52±0,39	171,86±0,38	141,33±0,23	22,62±0,83
Pyrola incarnata Грушанка мясокрасная	385,94±0,44	161,23±0,95	163,57±0,20	21,78±0,64

Исследования показали, что фенольные соединения из надземной части *Pyrola* обладают определенной антибактериальной активностью и благотворно влияют на почки [18, 12]. В результате количественного анализа фенольных соединений методом Фолина-Чокальтеу было установлено, что в водных извлечениях *P. incarnata* содержится 385,94±0,44 мг/г, в *P. rotundifolia* 337,52±0,39 мг/г. В спиртовых извлечениях *P. incarnata* содержится 161,23±0,95 мг/г и в *P. rotundifolia* 171,86±0,38 мг/г соответственно. В водных извлечениях *Pyrola* количество фенольных соединений превышает спиртовые примерно в 2-2,3 раза. Данные позволяют предположить, что фенольные соединения *Pyrola* лучше всего извлекаются с помощью воды. Первичными соединениями, обнаруженными в *P. incarnata*, являются гиперин и 2'-О-галлоилгиперин, которые играют важную роль в обеспечении антиоксидантной активности.

По литературным данным, в растениях рода *Pyrola* были обнаружены такие фенольные соединения, как: кверцитрин, гомоарбутин, арбутин, гиперин, гиперин-2”-О-галлат, 2'-О-галлоилгиперин, процианидин В1, процианидин В3, процианидин В2-3'-О-галлат, процианидин В2-3,3'-ди-О-галлат. В одном из более поздних исследований выяснилось, что 2'-О-галлоилгиперин является потенциально защитным антиоксидантом для предотвращения серьезных повреждений легочных тканей [19]. Более ранние исследования показали, что окислительный стресс играет важную роль в синтезе вторичных метаболитов в растениях [14, 15, 17]. В исследованиях X. H. Yao и соавт. (2016) было отмечено, что в пробах, отобранных в августе наибольшее содержание фенолов равно 217,73±9,14 мг/г, что ниже по сравнению с количеством фенольных соединений в якутских популяциях *Pyrola*. Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между высоким содержанием фенольных соединений и антиоксидантной активностью, что сопоставимо с результатами других авторов.

Флавоноиды являются одним из важных активных компонентов растений рода *Pyrola*, а также считаются ведущими активными компонентами при сердечно-сосудистых заболеваниях. Дифференциальные спектры спиртовых извлечений исследуемых объектов в комплексе с хлоридом алюминия близки дифференциальному спектру поглощения ГСО рутина с хлоридом алюминия. В спиртовых извлечениях листьев *P. incarnata* содержится 21,78±0,64 мг/г и в *P. rotundifolia* - 22,62±0,83 мг/г флавоноидов в пересчете на рутин [17].

В водных извлечениях листьев объектов исследования установлено суммарное содержание дубильных веществ: 141,33±0,23 мг/г у *P. rotundifolia* и 163,57±0,20 мг/г у *P. incarnata.* В работе Н. С. Фурсы и соавт. (2016) в грушанке круглолистной, произрастающей в Белгородской, Томской, Ярославской областях, содержание флавоноидов равно 5,1±0,1 мг/г, дубильных веществ 71,3±1,1 мг/г. Таким образом, *P. rotundifolia* произрастающая на территории Республики Саха (Якутия) содержит в 2 раза больше таннидов и в 4 раза больше флавоноидов. Следовательно, можно сделать вывод, что якутские популяции грушанок накапливают гораздо большее количество ценных биологически активных соединений.

Заключение

Впервые был изучен качественный и количественный состав фенольных соединений *P. incarnata* и *P. rotundifolia*, произрастающих в Республике Саха (Якутия). Исследование показало, что в надземных частях растений содержатся: арбутин, аминокислоты, дубильные вещества, иридоиды, катехины, тритерпеновые и фенольные соединения. Установлено суммарное содержание дубильных веществ, флавоноидов и фенольных соединений в спиртовых и водных извлечениях. После изучения фитохимического состава *P. incarnata* и *P. rotundifolia* можно сделать вывод, что у них схожий состав биологически активных компонентов. Надземные части объектов исследования являются источником ценных соединений, обеспечивающих защиту от окислительного стресса, поэтому их использование в народной медицине оправдано. В заключение следует отметить, что растениям рода *Pyrola* следует придавать большее значение и интегрировать их с различными новыми технологиями в ходе дальнейших исследований, потому как исследования по изученному роду проводятся в основном в Китае.

Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIII. – М.: ФЭМБ, 2015. – 1470 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIII.* State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIII. Moscow: FEMB, 2015. – 1470 p. (in Russian)]
2. Кахерская Ю.С., Горячкина Е.Г., Федосеева Г.М. Изучение аминокислот грушанки круглолистной и ортилии однобокой // Acta Biomedica Scientifica. – 2014. – N3. – С. 89-92. [Kakherskaya Yu.S., Goryachkina E.G., Fedoseeva G.M. Acta Biomedica Scientifica. – 2014. – N3. – P. 89-92. (In Russian)]
3. Никифорова А.А. Виталитет и онтогенетическая структура ценопопуляций Pyrola incarnata (DC) Freyn в нарушенных лесах Лено-Амгинского междуречья (Центральная Якутия) // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т.14, №1-8. [Nikiforova A.A. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk.* Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2012. – V.14, N1-8. (In Russian)]
4. Фурса Н.С., Бузук Г.Н., Таланов А.А., Иванов А.П., Кузьмичева Н.А., Горькова А.С. Неофицинальные виды семейства вересковых как перспективные акваретики и уроантисептики // Вестник фармации. – 2016. – N3. – С. 59. [Fursa N.S., Buzuk G.N., Talanov A.A., Ivanov A.P., Kuz'micheva N.A., Gor'kova A.S. *Vestnik farmatsii.* Pharmacy bulletin. – 2016. – N3. – P. 59 (In Russian)]
5. Kosuge T., Yokota M., Sugiyama K. et al. Studies on bioactive substances in crude drugs used for arthritic diseases in traditional Chinese medicine. III. Isolation and identification of anti-inflammatory and analgesic principles from the whole herb of Pyrola rotundifolia L // Chemical and pharmaceutical bulletin. –1985. – V.33, N12. – P. 5355-5357
6. Li D., Yang S., Song B.A. et al. Research Advances on Pyrola L. // Journal of Guizhou University (Natural Science Edition). – 2008. – N2.
7. Li S.J., Liu Q., He X.B. et al. Pyrola incarnata demonstrates neuroprotective effects against β-amyloidinduced memory impairment in mice // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2020. – V.30, N2. – P. 126858.
8. Liu C.H., Ai Q.J. Overview of research of Pyrola calliantha H. Andres // Journal of Industrial Technological Economics. – 1994. – N6. – P. 75-76.
9. Singleton V.L., Orthofer R., Lamuela-Raventós R.M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent // Methods in enzymology. – 1999. – V. 299. – P. 152-178.
10. Szewczyk K., Bogucka-Kocka A., Vorobets N. et al. Phenolic composition of the leaves of Pyrola rotundifolia L. and their antioxidant and cytotoxic activity // Molecules. – 2020. – V.25, N7. – P. 1749.
11. Wang X.L., Wang J.X., Yu Y.M., Guo W.J. Overview of clinical research in herba Pyrolae // Shannxi Journal of Traditional Chinese Medicine. – 2000. – V.21, N1. – P. 45-46.
12. Xu W.F., Li X.C., Dong J.D., Deng S.H. Study of antibacterial efficacy of luticaosu in vivo and vitro // Acta Academiae Medicinae Shandong. – 1996. – V.3. – P. 45-46.
13. Yang X., She J., Liu J. et al. A Comprehensive Review of the Genus Pyrola Herbs in Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacological Activities // Current topics in medicinal chemistry. – 2020. – V.20, N1. – P. 57-77.
14. Yao X.H, Zhang Z.B., Song P. et al. Different harvest seasons modify bioactive compounds and antioxidant activities of Pyrola incarnata // Industrial Crops and Products. – 2016. – V.94. – P. 405-412.
15. Yao X.H., Zhang D.Y., Duan M.H. et al. Preparation and determination of phenolic compounds from Pyrola incarnata Fisch. with a green polyols based-deep eutectic solvent // Separation and Purification Technology. – 2015. – V.149. – P. 116-123.

16. Yazaki K., Shida S., Okuda T. Galloylhomoarbutin and related polyphenols from pyrola-incarnata // Phytochemistry. – 1989. – V.28, N2. – P. 607-609.
17. Zhang D.Y., Luo M., Wang W. et al. Variation of active constituents and antioxidant activity in pyrola [P. incarnata Fisch.] from different sites in Northeast China // Food Chemistry. – 2013. – V.141, N3. – P. 2213-2219.
18. Zhang L., Yu Y.M., Wang J.X., Pang Z.G. A survey of the studies on the mechanism of Pyrola // Northwestern Journal of Pharmacology. – 1998. – V.13, N6. – P. 270-271.
19. Zhang S.D., Wang P., Zhang J. et al. 2′O-galloylhyperin attenuates LPS-induced acute lung injury via up-regulation antioxidation and inhibition of inflammatory responses in vivo // Chemico-biological interactions. – 2019. – V.304. – P. 20-27.
20. Zhao Z.F., Wu N., Tian X. et al. Chemical constituents, biological activities and quality control of plants from genus Pyrola // China Journal of Chinese Materia Medica. – 2017. – V.42, N4. – P. 618-627.

Информация об авторах

Кириллина Кристина Степановна – студент института естественных наук ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». E-mail: kristinakirillina22@gmail.com

Чирикова Надежда Константиновна – доктор фармацевтических наук, доцент ВАК по специальности «Фармацевтическая химия, фармакогнозия», профессор биологического отделения института естественных наук ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». E-mail: hofnung@mail.ru

Конфликт интересов: результаты были получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России (FSRG-2020-0019) и при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-09-00361.

ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК 614.2+021.66 44.03.01 Педагогическое образование

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.29

COMPARATIVE EVALUATION OF THE USE OF GOOGLE SERVICES AND THE WEBINAR.RU PLATFORM IN THE EDUCATIONAL PROCESS AT THE DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE

Klykov A.I., Dekhnich S.N., Kosareva E.A., Morozova A.S.

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

Abstract

Objective. To give a comparative assessment of the use of Google services and the platform Webinar.ru when delivering a lecture course on the discipline "Public health and healthcare, non-infectious epidemiology" for students of the Faculty of Foreign students training of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Methodology. The study uses the method of expert assessments of the technical and organizational capabilities of using Google services and the platform Webinar.ru to deliver a full lecture course in the amount of 80 academic hours on the discipline "Public health and healthcare, non-infectious epidemiology" for students of the Faculty of foreign students training during 2020 - 2021 at the Department of Public Health and Healthcare.

Results. According to the provided opportunities (accounting for lecture attendance, additional lecturer tools, speaker's capabilities in the process of lecturing, integration into corporate university services) application of the platform Webinar.ru provides better quality lectures compared to Google services.

Conclusion. Service Webinar.ru according to its technical and organizational criteria, is more optimal in delivering lectures for the educational process on the discipline Public health and healthcare, non-infectious epidemiology for foreign students.

Keywords: distance learning, foreign students, public health and healthcare

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ СЕРВИСОВ GOOGLE И ПЛАТФОРМЫ WEBINAR.RU В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ НА КАФЕДРЕ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Клыков А.И., Дехнич С.Н., Косарева Е.А., Морозова А.С.

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

Резюме

Цель. Дать сравнительную оценку применения сервисов Google и платформы Webinar.ru при проведении лекционного курса по дисциплине «Общественное здоровье и здравоохранение, неинфекционная эпидемиология» у студентов факультета иностранных учащихся ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Методика. В исследовании применен метод экспертных оценок технических и организационных возможностей применения сервисов Google и платформы Webinar.ru для проведения полного лекционного курса в объеме 80 академических часов по дисциплине «Общественное здоровье и здравоохранение, неинфекционная эпидемиология» у студентов факультета иностранных учащихся в течение 2020-2021 гг. на кафедре общественного здоровья и здравоохранения.

Результаты. По предоставляемым возможностям (учет посещаемости лекций, дополнительные инструменты лектора, возможности докладчика в процессе чтения лекций, интеграция в корпоративные сервисы ВУЗа) применение платформы Webinar.ru обеспечивает более качественное проведение лекций по сравнению с сервисами Google.

Заключение. Сервис Webinar.ru по своим техническим и организационным критериям является более оптимальным в проведении лекций образовательного процесса по дисциплине «Общественное здоровье и здравоохранение, неинфекционная эпидемиология» у иностранных учащихся.

Ключевые слова: дистанционное обучение, иностранные учащиеся, общественное здоровье и здравоохранение

Introduction

Currently, the education system of Russia and the whole world is facing new challenges. The COVID-19 pandemic, as well as the need for specialists who will be able to quickly adapt to the new conditions of their chosen profession, have led to changes in the field of higher education.

Over the past decades, a new policy in the field of higher education has been introduced in the countries of the European Union, which is able to provide an answer to these challenges – the Bologna Process.

The main provisions of the Bologna Declaration are as follows: the credit system use; transition to a multi-level education system (bachelor's and master's degrees); social support for low-income students; introduction of an uninterrupted learning system; unification of the content of education; introduction of nonlinear trajectories of students' learning; introduction of permanent academic ratings of students and teachers; using a competency-based approach; wide introduction of distance learning into the educational process, wide application of information technologies at all levels of education; development and implementation of innovations in the educational process [1].

Let's focus only on one of the issues in higher education, namely distance education. Various aspects of this issue are reflected in the latest government documents, including the project "Education – 2019-2024", the project "Science and Universities – 2021-2030".

Therefore, the use of innovative and distance learning technologies in higher education is becoming increasingly important. At the same time, it is important to take into account the satisfaction of students with the distance format in the educational process [2]. It is also advisable to conduct an expert assessment by teachers of the quality of the distance platforms used in the implementation of the discipline's curriculum.

The aim of the article is to give a comparative assessment of the use of Google services and the platform Webinar.ru when delivering the lecture course on the discipline "Public health and healthcare, non-infectious epidemiology" for students of the Faculty of foreign students of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Methodology

The particular relevance in the conditions of distance learning is the delivering of a lecture course, without providing of educational material until the semester finishes. There are various methods of providing students with lecture material: by E-mail, using messengers (Skype, WhatsApp), "cloud" file archives, etc. However, the best option, in our opinion, is to provide lectures in the format of direct remote communication – webinars and online conferences. Webinar is a virtual meeting of the presenter (presenters) and participants of the event who listen to the speech and watch the actions of the speakers on their computer screens or mobile devices. In the course of training, we abandoned the format of an online conference. A distinctive feature of a webinar from an online conference is that there is a limited number of speakers (speakers): most often 1 or 2. The other participants do not have the right to speak.

Two platforms were used for lectures (webinars) – Google services and the platform Webinar.ru [2-4].

The results of the study and their discussion

The lecture courses on the discipline Public Health and Healthcare, non-infectious epidemiology using Google services was held at the Department of Public Health and Healthcare in the fall semester of 2020 for 4th year students of the Faculty of Foreign Students. In total, 10 lectures were delivered for 267 students of two streams, i.e. a full lecture course of the fall semester (40 hours). The choice of this system was due to the fact that Google services are very common in India, which was noted in the unofficial recommendation of the Indian representative.

The free version of Google services was used for lectures, in particular, Google Meet. Google Meet is a platform for group video communication from Google and part of its services. It exists in a free and commercial version (as part of the Google Workspace).

Features of the free version of Google Meet: unlimited video meetings in high quality. At the time of the lecture course (September 2020), Google temporarily removed the 60-minute limit for the free version; the ability to organize an urgent video meeting without planning or using a scheduler; secure video communication - encryption during data transmission and proactive technologies of ensuring security and confidentiality; convenient access to the video meeting via an invitation link - both from a computer and through the Google Meet application for smartphones; the ability to share an image from the device screen to demonstrate documents, presentations and other content; various languages interface.

At the same time, the free version of Google Meet has some restrictions: the number of participants is no more than 100 people; no video meeting recording function; users who do not use a Google account cannot join a video meeting.

When delivering lectures using this platform, event planning was carried out at the first stage. The Google Calendar service was used for this. First, a separate calendar of events was created. After, this calendar was made available and students were provided with a link to access and synchronize with the calendar. At the next stage, lectures were scheduled in the calendar according to the schedule. At the same time, when planning, the parameters of connecting to Google Meet for each scheduled lecture are immediately entered directly into the calendar, which becomes available to students.

The connection to the video meeting started 15 minutes before the start of the lecture according to the schedule, in order to give everyone the technical opportunity to join. One of the functions of Google Meet is to demonstrate the speaker's desktop. When lecturing, this function was used to show the slides of the lecturer's presentation directly. It should be noted that the image and speech quality are quite good during the lectures.

Despite the advantages described above (integration with the scheduler, good quality of video and audio communication, stable operation on various devices), in our opinion, the free version of Google Meet has a number of disadvantages when used for lectures.

Firstly, only users with a Google account can connect to the video meeting. However, almost all foreign students had such accounts. A more serious drawback is the limitation of the number of simultaneous connections to the lecture to 100 people and the duration of the meeting to 60 minutes. The second restriction was removed by Google during the lecture period, but the limit of lecture participants remained. Therefore, after the lecture, we had to provide its materials to students in the form of a pdf file in Google Calendar [4].

The same disadvantage, from our point of view, is the approval of the connection of each newly joined listener. When connecting to a video meeting, the lecturer (administrator) must give permission to each new listener to join the lecture. And if it does not interfere before the lecture, then after the lecture starts, it distracts from the lecture. At the same time, there is no function to automatically turn off the microphone when connected to a video meeting, as well as blocking the microphone from being turned on again after it is turned off by the administrator. Sometimes it was necessary to turn off the microphones of some students, interfering with lectures, personally. However, such cases, it should be noted, were extremely rare.

Another disadvantage of Google Meet is the lack of the ability to make a list of those present at the lecture. Therefore, in order to record the presence of students at the lecture, it was necessary to periodically take screenshots of the screen with a list of those who connected. Despite the shortcomings noted, in our opinion, the experience of lecturing using Google services can be considered successful [3-5].

A lecture course using the Webinar.ru service was held in the autumn semester of 2021 for 348 4th year students of the Faculty of Foreign Students. In total, 10 lectures were delivered for students of two streams, i.e. a full lecture course of the fall semester (40 hours).

The service was used with a corporate tariff paid by the university. It should be noted that the range of tariffs for any segment of the platform is quite wide. In addition, various options are available for connection (branding, auto-seminars, etc.).

Features of the used Webinar.ru version: unlimited webinars with customizable quality. The duration of the webinar is practically unlimited by the system; the number of simultaneous participants is up to 1000 people. The quality of audio and video streams is adjusted depending on the width of the data channel; the ability to organize a video meeting using the scheduler; secure video communication – encryption during data transmission; convenient access to the video meeting by invitation link and password, or by pre-registration both from a computer and through the "My Webinar" application for smartphones; the ability to share an image from the device screen, special built-in tools for displaying images, presentations and videos; ability to transfer files to listeners and maintain a file archive; monitoring the presence of listeners

at the computer during the event; recording of the event with the possibility of providing access to the recording; detailed webinar statistics; interface in various languages [9].

A feature of the platform is the absence of the possibility of instant events creation. All webinars should be scheduled using the service's calendar planner. When planning, the date, time and duration of the lecture were determined (according to the schedule) [7, 8]. To connect to the lecture, the user must know the invitation link and password. For the convenience of students of the Faculty of Foreign Students, invitation links and passwords were published in a specially created Telegram messenger channel.

The connection to the video meeting began 15 minutes before the start time of the lecture, specified in the schedule, in order to give everyone the technical opportunity to join. When connecting in the welcome window of the system, the student must specify his full name and group. If the data was incorrectly specified, a remark was made and the user was forcibly disconnected to reconnect with the correct data. When connected, the microphones of all users (except the lecturer) were automatically turned off without the possibility of its turn on by students. At the end of the lecture, it was possible, if desired, to turn on the students' microphones and ask a question to the lecturer.

One of the functions of Webinar.ru is a demonstration of the speaker's desktop. When lecturing, this function was used to show the slides of the lecturer's presentation directly, while the quality of image and speech transmission during lecturing was very good. The service allows us to get fairly detailed statistics of online events in the form of pdf and Excel files. This was used to account for the attendance of lectures by students [8].

Conclusions

Comparing both used services, Google Meet and Webinar.ru it should be noted that the functionality of Google Meet is full only when it is used together with other Google services: Calendar, Disk, Documents, etc. At the same time, these services are focused more on the corporate segment with a closed structure. It should also be taken into account that there are limitations of the free version of the service.

Thus, the service Webinar.ru from our point of view, is one of the best solutions for online lectures delivered for students of various faculties. At the same time, it should be noted that there are both the possibilities for its integration into corporate information systems of universities, and the possibility of using it as an independent platform, which allows us to optimally reveal all its capabilities.

Литература (References)

1. Bologna Process: basic materials / comp. Burtsev A.K., Zvonova V.A.; translated from the English by A.K. Burtsev. – M.: Finance and Statistics, 2006. – 89 p.
2. Dekhnich S.N., Klykov A.I., Vdovina Ya.K. et al. Satisfaction of students of medical and pediatric faculties with the organization of distance learning at the Department of Public Health and Healthcare / Collection of scientific materials of the VII International scientific and practical Conference dedicated to the 100th anniversary of the discipline "Social hygiene" (December 24, 2020, Smolensk). – Kirov, 2021. – P. 51-37 // URL: https://mcito.ru/publishing/epub/collections ?view=348 (accessed: 11/02/2021)
3. Google disk – cloud storage for professional and personal purposes // URL: https://www.google.com/drive (accessed: 10/30/2021)
4. Google Calendar // URL: https://accounts.google.com (accessed: 10/30/2021)
5. Google Meet // URL: https://apps.google.com/meet (accessed: 10/30/2021)
6. How to use the screen demonstration function at a webinar // URL: https://webinar.ru/blog/kak-ispolzovat-funkciyu-demonstracii-ehkrana-na-vebinare (accessed: 11/05/2021)
7. Technical recommendations for the hosts and viewers of the webinar // URL: https://webinar.ru/blog/technicheskie_rekomendacii_dlya_uchastnilov_i_spikerov_webinara (accessed: 11/06/2021)
8. Webinar platform Webinar.ru // URL: https://webinar.ru (accessed: 10/30/2021)

Информация об авторах

Клыков Алексей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oz-sgma@mail.ru

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

Косарева Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oz-sgma@mail.ru

Морозова Анастасия Сергеенкова – старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oz-sgma@mail.ru

Information about the authors

Klykov Alexey Igorevich – candidate of Medical Sciences, associate professor of the Department of Public Health and Healthcare of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia. E-mail: oz-sgma@mail.ru

Svetlana Nikolaevna Dehnich – candidate of Medical Sciences, associate professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia. E-mail: oz-sgma@mail.ru

Kosareva Elena Anatolyevna – candidate of Medical Sciences, senior lecturer of the Department of Public Health and Healthcare of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia. E-mail: oz-sgma@mail.ru

Anastasia Sergeevna Morozova – senior lecturer of the Department of Public Health and Healthcare of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia. E-mail: oz-sgma@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.072+ 65.015+378.147 44.03.01 Педагогическое образование

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.30

РЕАЛИЗАЦИЯ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА В ПОДГОТОВКЕ КАДРОВ ВЫСШЕЙ КВАЛИФИКАЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Таубэ А.А.[1, 2]

[1]*Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А*

[2]*Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, 8, стр. 2*

Резюме

Цель. Изучение новых методологических подходов к развитию профессиональной компетенции магистрантов в регуляторной науке в магистерской образовательной дисциплине «Основы регистрации лекарственных средств».

Методика. Методы исследования: систематизация, классификация, обобщение данных исследуемого процесса, эмпирический анализ и синтез научных категорий, моделирование образовательного процесса, контент-анализ научной и педагогической литературы.

Результаты. В работе изложен опыт разработки новой дисциплины магистерской программы подготовки по специальностям: «Организация и управление биотехнологическим производством», «Организация и управление химическим производством». Показан алгоритм формирования технологии обучения профессиональной компетенции в области регуляторной науки в соответствии с новыми требованиями ФГОС ВО. Предложен новый подход в обучении на магистерской программе кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО СПХФУ. Выделены особенности регуляторной науки, в соответствии с которыми внедрена программа.

Заключение. Компетенция – это многофакторное качество индивидуума, проявляющееся в способности и готовности использовать знания, навыки и умения в сочетании с личностными характеристиками. Формирование компетентностей в высшей школе носит интегрированный характер и зависит от учебных умений и навыков, являющихся составными частями понятия компетенции. Оценка компетентности должна подтверждать уровень квалификация обучающегося (магистранта) по завершении магистерской образовательной программы. Однако пока не выработано педагогических технологий для такой оценки. Проблема современного образования состоит в том, что классические учебные программы, основанные на усвоении определенного количества информации, не соответствуют требованиям практически ориентированного компетентностного подхода в образовании. При разработке новой дисциплины «Основы регистрации лекарственных средств» учитывался новый подход ФГОС и особенности регуляторной науки. Построение практических и самостоятельных занятий новой дисциплины ориентировано на контекстное обучение и проблемность подаваемого материала. Магистранты получают опыт профессиональной деятельности путем моделирования реальных ситуаций, вырабатывающих умения и навыки как составляющие профессиональную компетентность. При создании программы дисциплины был изучен международный опыт подготовки специалистов в данной области. После успешного прохождения данной дисциплины выпускник демонстрирует компетентность в области регистрации лекарственных средств, может ответ на любой профессиональный вопрос в текущий момент в зависимости от ситуации, способен найти необходимый нормативный документ. Обучение основано на информации о последних событиях в области регистрации лекарственных средств в режиме реального времени. Обучающемуся предлагается следить за работой регуляторных органов не только в текущем моменте, но и ретроспективно, позволяя увидеть результаты регуляторной работы. Сформировать целевую профессиональную компетенцию ПК 7.2 позволяет оптимальное соотношение лекционных, практических и самостоятельных занятий.

Ключевые слова: фармацевтическая промышленность, компетентностный подход, регистрация лекарственных средств, магистратура, высшее образование, образовательная программа

IMPLEMENTATION OF A COMPETENCY-BASED APPROACH IN TRAINING HIGHLY QUALIFIED PERSONNEL FOR THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Taube A.A.[1,2]

[1]*Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Russia, 197376, Saint-Petersburg, lit. A,*

St. Professor Popov, 14
[2]*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Russia, 127051, Moscow, Petrovsky blvd., 8b. 2*

Abstract

Objective. Study of new methodological approaches to the development of professional competence of undergraduates in regulatory science in the master's educational discipline "Fundamentals of drug registration."

Methods. Research methods: systematization, classification, generalization of the data of the studied process, empirical analysis and synthesis of scientific categories, modeling of the educational process, content analysis of scientific and pedagogical literature.

Results. The paper describes the experience of developing a new discipline of the master's program of training in the specialties: "Organization and management of biotechnological production", "Organization and management of chemical production". An algorithm for the formation of technology for teaching professional competence in the field of regulatory science in accordance with the new requirements of the Federal State Educational Standard is shown. A new approach to teaching on the master's program of the Department of Economics and Management of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education SPKhFU is proposed. The features of regulatory science are highlighted, in accordance with which the program is implemented.

Conclusions. Competence is a multifactorial quality of an individual, manifested in the ability and willingness to use knowledge, skills and abilities in combination with personal characteristics. The formation of competencies in higher education is of an integrated nature and depends on educational skills and abilities that are integral parts of the concept of competence. Competence assessment should confirm the level of qualification of the student (master's student) upon completion of the master's educational program. However, pedagogical technologies for such an assessment have not yet been developed. The problem of modern education is that classical curricula based on the assimilation of a certain amount of information do not meet the requirements of a practically oriented competence-based approach in education. When developing a new discipline "Fundamentals of drug registration", the new approach of the Federal State Educational Standard and the peculiarities of regulatory science were taken into account. The construction of practical and independent lessons in the new discipline is focused on contextual learning and the problematic nature of the material presented. Undergraduates gain professional experience by simulating real situations that develop skills and abilities as components of professional competence. When creating the discipline program, the international experience of training specialists in this field was studied. After successfully completing this discipline, the graduate demonstrates competence in the field of drug registration, can answer any professional question at the current moment, depending on the situation, is able to find the necessary regulatory document. The training is based on information on the latest developments in the field of drug registration in real time. The student is encouraged to follow the work of regulatory bodies not only in the current moment, but also retrospectively, allowing to see the results of regulatory work. The formation of the target professional competence of PC 7.2 allows the optimal ratio of lectures, practical and independent studies.

Keywords: pharmaceutical industry, competence-based approach, drug registration, master's degree, higher education, educational program

Введение

Актуальность работы обусловлена исполнением Государственной Программой развития медицинской и фармацевтической промышленности [1] (далее Программа) одной из задач которой является «формирование кадрового потенциала и информационной инфраструктуры фармацевтической и медицинской промышленности». С ней связаны ожидаемые результаты выполнения Программы: «увеличение индекса производительности труда к предыдущему году», «создание и модернизация 24 тыс. высокопроизводительных рабочих мест до 2024 года», «увеличение к 2024 г. в 7 раз доли высокотехнологичной и наукоемкой продукции в общем объеме производства фармацевтической и медицинской отрасли». Одним из индикаторов выполнения Программы является «создание и модернизация высокопроизводительных рабочих мест в фармацевтической и медицинской промышленности», объем экспорта лекарственных средств и медицинских изделий

Для реализации поставленных задач фармацевтический рынок нуждается в подготовке молодых специалистов, подготовленных в соответствии с современными требованиями и реалиями фармацевтической отрасли, способных к разработке инновационных лекарственных средств (ЛС), созданию и обслуживанию высокотехнологичных производств.

В Российской Федерации в настоящее время используется компетентностный подход к оценке качества результатов образования. Такой подход оценивает результат полученного образования не как сумму усвоенной информации, а как способность специалиста к критическому анализу проблемных ситуаций на основе системного подхода, принимать решения и действовать в профессиональной ситуации. Компетентностный подход к обучению обусловил необходимость создания новых учебных программ, новых технологий обучения, поиска новых учебных форм и материалов для транслирования учебного материала и опыта от преподавателя к обучающемуся с целью формирования профессиональных компетенций.

Перед ГБОУ ВО СПХФУ как перед ведущим высшим учебным заведением страны в фармацевтической отрасли стоит задача подготовки кадров современного уровня, в соответствии с мировыми тенденциями в высшем профессиональном образовании.

Основоположником понятия «компетентность» явился британский психолог Джон Равен. Ученый выделил выделил 37 разнонаправленных явлений [2], которые ведут к достижению положительного результата, в том числе, продуктивность мышления, критичность мышления, хорошее запоминание, мнемическая способность, точное восприятие, мотивация, самостоятельность, четкое понимание цели, подчинение этой цели различных средств, работа в команде, в компании, хорошее общение. Среди современных западных педагогов, внедряющих компетентностный подход в образование следует выделить Хутмахера В (Walo Hutmacher) [3].

В нашей стране вклад в разработку компетентностного подхода внесли Хуторской А.В. [4], Зимняя И.А. [5], Вербицкий А.А. [6], Ларионова О.Г. [7] и другие российские ученые.

Доктор педагогических наук А.В. Хуторской определяет, что компетенция – это «нормативное требование к образовательной подготовке обучаемого, необходимой для его эффективной и продуктивной деятельности в определённой сфере»[цит. по 8] Данный термин А.В. Хуторской использует для указания на внутренние качества человека, для фиксирования уже состоявшихся качеств личности [4].

Понятие компетентности в работах ученых неразрывно переплетается с понятием профессионализма. Понятие компетентностей вошло во вторую версию Федеральных государственных образовательных стандартов высшего профессионального образования (ФГОС ВО). Однако, до сих пор компетентностный подход ждёт научно-обоснованного отражения в стандартах, программах, учебниках, в практике обучения.

Несмотря на действующий в настоящее время компетентностный подход к оценке качества результатов образования и за рубежом [3], и в нашей стране нет единого определения понятия «компетенция» [5]. Большинство специалистов в области образования [9] рассматривает компетенцию как интегрированный комплекс знаний, умений, навыков, способностей и готовности применять знания, умения и навык (рис. 1). При этом компетенции реализуются в виде деятельности, а знания носят преимущественно информационный характер. Но вне знаний не может быть целенаправленной деятельности.

Рис. 1. Составляющие компетенции [8]

Умение [9] – это определенный уровень овладения новой разновидностью действия. Компетенции же направлены на реализацию широкого круга проблем, их наличие указывает на готовность субъекта самостоятельно предпринимать какое-либо действие. Навык трактуется как действие, доведенное до автоматизма путем многократных повторений. От подготовленного специалиста требуется не только обладать навыками, но и успешно их использовать при принятии стандартных и нестандартных решений. Умение и навык относятся к деятельностной составляющей

компетенции и требуют определенных активных действий со стороны обучающегося. Компетенции предоставляют человеку дополнительные возможности и степень свободы. Компетентностный подход в образовании позволяет оценить готовность выпускника к профессиональной трудовой деятельности [10].

Таким образом, магистрант на первой этапе получает умения в определенном направлении деятельности. На втором этапе задачей обучения является путем повторения усвоенных действий приобретение навыка конкретной деятельности.

Переход на компетентностное обучение требует коренной перестройки системы высшего образования, изменения образовательных технологий и содержания программ, а также системы оценивания обучающихся. Оценка компетенции отличается от традиционной оценки знаний выпускника.

Целью работы явился поиск новых методологических подходов к развитию профессиональной компетенции магистрантов в регуляторной науке в магистерской образовательной дисциплине «Основы регистрации лекарственных средств».

Методика

Материалами послужили зарубежные и отечественные нормативные документы, и научные публикации в области регистрации лекарственных средств. Методы исследования: систематизация, классификация, обобщение данных исследуемого процесса, эмпирический анализ и синтез научных категорий, моделирование образовательного процесса, контент-анализ научной и педагогической литературы.

Результаты и обсуждение

С 2019/2020 учебного года в учебный план кафедры введены новые дисциплины: «Основы государственной регистрации лекарственных средств», «Государственное регулирование обращения лекарственных средств», «Нормативное правовое обеспечение стандартов GxP в фармации». На кафедре экономики и управления ФГБОУ ВО СПХФУ проводится обучение по направлению подготовки-магистратура (120 ЗЕТ, 2 года).

Профессиональная деятельность (специальность): 19.04.01 Биотехнология. Направленность (профиль): Организация и управление биотехнологическим производством; 18.04.01 Химическая технология. Направленность (профиль): Организация и управление химическим производством.

Формы обучения – очная и заочная. Объем дисциплины на очном отделения составляет 108 часов, в том числе лекции – 4 часа, практические занятия – 12 часов, самостоятельная работа – 86 часов. Промежуточная аттестация дисциплины завершается зачетом.

Рабочая программа составлена на основании федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования, утвержденного приказом Минобрнауки России от 12.03.2015 г. №210. Место дисциплины «Основы регистрации лекарственных средств» в структуре учебного плана: Блок 1 Дисциплины (модули), вариативная часть.

В соответствии с действующим ФГОС ВО к дисциплине предъявляется внешнее требование – профессиональная компетенция ПК-7.2 (Химическая технология) и ПК-9 (Биотехнология), в части индикатора ее достижения – «принимает исполнительские решения в условиях спектра мнений».

В соответствии с ПК 7.2/ПК 9 при разработке программы был сформулирован результат обучения по дисциплине: магистрант должен «уметь принимать исполнительские решения и разрабатывать стратегии деятельности фармацевтического предприятия с учетом нормативно-правого регулирования обращения лекарственных средств в разных государствах».

В качестве критериев оценки сформированности компетенции были сформулированы результаты обучения: в результате обучения обучающийся владеет базовой терминологией по регистрации лекарственных средств, знает основные понятия, историю возникновения регистрации лекарственных средств, нормативно-правовую базу, основы документального оформления документов в составе регистрационного досье лекарственного препарата; готов к использованию основ нормативно-правового регулирования сферы обращения лекарственных средств в своей профессиональной деятельности; может допускать незначительные ошибки, которые способен исправить самостоятельно».

При формировании вышеизложенных критериев оценки сформированности компетенции ПК 7.2/9 исходили из тех учебных умений и навыков, которыми должен обладать специалист отдела регистрации лекарственных средств компании держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

Особенности регуляторной науки с точки зрения обучения

Дисциплина «Основы регистрации лекарственных средств» относится к регуляторной науке и ее введение в учебный план обусловлено современными требованиями к знаниям и умениям молодых специалистов, планирующих свою профессиональную карьеру в фармацевтической отрасли. Обучение по регуляторным направлениям ведется в средних и высших учебных заведениях стран с развитой экономикой. Программы обучения студентов в СПХФУ построены по мировым принципам ведения данных дисциплин.

Поскольку магистерская программа является второй ступенью высшего образования, программа основывается на полученных на ступени бакалавриата компетенциях и нацелена на развитие и совершенствование умений и навыков в области регуляторной науки для освоения целевой профессиональной компетенции.

Преподавание регуляторных дисциплин имеет свои особенности. Среди них следует выделить: 1) Понимание общих принципов регулирования обращения ЛС. Специалисту следует понимать философские, экономические, социальные предпосылки для развития института допуска ЛС на рынок; 2) Гибкость подходов к регистрации ЛС. Помимо жестких рамок процедур и требований к процессу регистрации ЛС регистрация каждого ЛС является уникальной. Особенно это касается биологических ЛС и биомедицинских клеточных продуктов, рынок которых на территории РФ и ЕАЭС находится в стадии развития; 3) Постоянное изменение законодательства в области регистрации ЛС. Регуляторная наука является динамичным организмом, который учитывает постоянно меняющиеся условия фармацевтического рынка, появление новых возможностей, технологий, решений, подходов. Регуляторная наука предполагает совместную деятельность регуляторных органов с остальными участниками фармацевтического рынка. Уполномоченные органы государственной власти – Минздрав России, Минпроторг России осуществляют государственное регулирование в тесном взаимодействии с фармацевтическими производителями, дистрибьютерами, научными и коммерческими организациями-разработчиками ЛС, образовательными организациями, испытательными лабораториями, аптечными ассоциациями и аптечными предприятиями. Перед принятием новых нормативных актов проводятся широкие обсуждения и консультации с профессиональными организациями и общественностью. Зачастую изменения в действующие нормативные акты принимаются по инициативе профессиональных участников рынка, отраслевых ассоциаций. В полномочия Министерства образования и науки России входит стимулирование отражения современных тенденций на фармацевтическом рынке в образовательном процессе учреждений высшего, среднего и последипломного профессионального образования. Ярким примером участия профессиональных организаций и ассоциаций является законотворчество в области внесений изменений в регистрационное досье на зарегистрированный лекарственный препарат (ЛП). Законодатели не могут предусмотреть все возможные варианты изменений, происходящих на протяжении всего жизненного цикла ЛП. Законодательно предусмотрены научные консультации для держателей регистрационных удостоверений для помощи в вопросах классификации изменений; 4) Внедрение новых технологий в процесс обучения. Изучение регуляторной науки, требует постоянного совершенствования технологии обучения магистрантов. Необходимо следить за изменениями в правовом поле РФ и ЕАЭС. Кейсы и ситуационные задачи постоянно обновляются с появлением новых данных; 5) Важной составляющей процесса обучения дисциплинам регуляторной науки является мотивация студентов. Цель мотивации – разъяснение целей и задач изучения дисциплин. Практические решения задач, которые могут возникнуть в дальнейшем на фармацевтическом предприятии или дистрибьюторе. Задача преподавателя – не давать косные истины и прописные правила, а показывать регуляторную науку в движении и развитии.

Вследствие вышеперечисленных особенностей регуляторной науки, невозможно сформировать полноценный комплекс учебных материалов больше чем на 1 учебный год, как это делается в классических химических и фармацевтических дисциплинах. Бурное развитие всех направлений фармацевтической отрасли требует следить за всеми новыми тенденциями в мире и своевременно обновлять учебный материал, даже в рамках одной учебной программы.

Таким образом, исходя из современного представления о практической направленности понятия «Компетентность» [11] и, как следствие, практического вектора современного высшего образования, формирование учебных умений и навыков магистрантов в процессе обучения

является ключевым моментом при создании программы дисциплины «Основы регистрации лекарственных средств».

Опыт преподавания регуляторных дисциплин за рубежом

Обучение по регуляторным направлениям проводится как в рамках высшего и среднего профессионального образования, так и в различных последипломных образовательных программах. Примерами последипломного образования являются программы Управления США по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) [12]. Там же на сайте имеется ссылка на интернет ресурсы для студентов [13]. В FDA выделено отдельное Управление по обучению, образованию и развитию (OTED), занимающееся разработкой различных образовательных программ для специалистов данной области.

В одном из старейших университетов Европы – Карловом Университете Чешской Республики фармацевтический факультет с 2019 г. ввел в программу обучения дисциплину: «Фармакоэкономика и оценка технологий здравоохранения». В рамках данной дисциплины изучаются основы регистрации лекарственных средств. Дисциплина стоит в Плане учебной программы осеннем семестре 4-го года обучения по 5-летней программе образования (специалитет) [14]. Аналогичные программы изучаются на фармацевтических факультетах других стран Европейского союза.

Для специалистов в области производства ЛС основы регистрации лекарственных средств предусмотрены в рамках дисциплины: «Разработка и оценка лекарств» химического факультета Чешского технического университета. Дисциплина стоит в плане программы обучения на 3 курсе трехлетней образовательной программы бакалавриата по специальности «Химия для медицинского применения» [15].

Направления проведения практических занятий

В очной программе дисциплины «Основы регистрации лекарственных средств» предусмотрено 12 часов практических занятий. Для развития конкретных учебных умений акцент сделан на: 1) Ознакомление студентов с общими принципами государственного регулирования ввода в обращение ЛС. Определены исторические, философские, социальные аспекты регистрации ЛС. Показаны предпосылки для появления государственной регистрации ЛС как общественного института. Ее роль в обеспечения государственных гарантий по утверждению конституционного права гражданина на здоровье и безопасность; 2) Обучение анализу и целевому поиску нормативных правовых документов, регламентирующих регистрацию ЛС в России, ЕАЭС и за рубежом; 3) Умение работать и получать информацию на официальных сайтах регуляторных органов развитых стран и международных организаций, занимающихся регулированием обращения ЛС; 4) Поиск решений профессиональных задач, выработку своей точки зрения по регуляторным вопросам.

В дисциплине «Основы регистрации лекарственных средств» практические занятия направлены на изучение: 1) Схем в области регистрации ЛС; 2) Умение находить нужные нормативные правовые документы; 3) Умение находить информацию в нормативных документах для решения конкретных задач держателя регистрационного удостоверения ЛП.

Для формирования профессиональных умений и навыков используются задания по направлениям дисциплины:

1) Практические задачи по поиску информации по заданной теме. Цель – получение умений и навыков для работы на официальных сайтах основных регуляторных органов. Тема: маркетинговая авторизация лекарственных средств в Европейском Союзе (ЕС). Пример: Студентам предлагается найти нормативные правовые акты по определенному вопросу, например, на сайте регуляторного органа ЕС – основной документ, регламентирующий обращение ЛС на территории ЕС.

2) Составление алгоритмов действий для достижения поставленной цели. Цель – стимулировать структурирование полученной студентом информации в виде различных алгоритмов, схем, графиков, последовательностей. Тема: Внесение изменений в регистрационное досье (РД) на зарегистрированный лекарственный препарат.

Современные тенденции в представлении результатов интеллектуальной деятельности, научных статьях предполагают схематичное и графической представление результатов. Тема внесения изменения в РД на ЛП является достаточно сложной, разнонаправленной. Регуляторными органами постоянно вносятся изменения в данный раздел нормативных документов. Чаще всего это происходит после консультаций с держателями регистрационных удостоверений. Однако, крайне важно, чтобы у студента сформировалось понимание принципов, по которым классифицируется изменение в РД на зарегистрированный ЛП. Общие принципы позволяют принимать решения в рамках практической деятельности на рабочем месте держателя регистрационного удостоверения. Пример: сформулировать общие принципы классификации изменений. Тема: Процедуры, связанные с государственной регистрацией лекарственных средств. Пример: активизировать у магистрантов полученные знания и представить в виде соответствий – процедура – полученный результат (рис. 1)

Рис.1. Подобрать соответствия: процедура – результат

3) Деловая игра или решение ролевых ситуационных задач. Деловая игра проводится в виде создания предметного и социального содержания профессиональной ситуации, моделирования системы отношений. Ситуационные задачи формируются в рамках служебных обязанностей должностных лиц держателя регистрационного удостоверения. Цель: Получение целостного опыта выполнения обязанностей в будущей профессиональной деятельности. Тема: Схемы регистрации лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС. Пример: Студенту предлагается в условиях моделирования профессиональной деятельности, например, представить себя в должности специалиста по регистрации лекарственных средств, принять профессиональное решение в заданной ситуации, например, решить в какой срок и какой пакет документов необходимо представить в регуляторный орган. Модели отражают реальные социальные отношения – должностные обязанности, роли, способы взаимодействия.

Второй стороной деловых игр, является формирование у обучающегося представления о проведении процесса экспертизы представляемых им документов в регуляторный орган. Понимание, по каким принципам и критериям оцениваются документы РД помогает обучающемуся шире взглянуть на оформление документов, избежать типичных ошибок. С этой целью обучающимся предлагается изучить соответствующий раздел нормативного документа, регламентирующий принципы проведения научной экспертизы РД. По мере прохождения практических занятий магистранты собирают кейс с решенными задачами, которые в дальнейшем могут применять в реальной жизни.

4) Заполнение документов из перечня обязательных документов в регистрационном досье на лекарственный препарат. Цель: сформировать у обучающегося навык заполнения официальных документов. Тема: написание заявления на государственную регистрацию лекарственного препарата. Пример: студенту задаются необходимые для заполнения заявления на регистрацию ЛП данные: наименование производителя, держателя регистрационного удостоверения, наименование и характеристики лекарственного препарата, другая требуемая информация. Заявление на регистрацию ЛП по правилам ЕАЭС в настоящий момент требует внесения большого количества сопроводительной и уточняющей информации для удобства проведения экспертной оценки документа уполномоченным лицом регуляторного органа государства-члена ЕАЭС. В ходе заполнения заявления возникают вопросы, которые обсуждались на лекции, но не были осознаны студентами. В момент заполнения заявления вопросы могут быть разъяснены преподавателем или ответы находит самостоятельно студент.

5) Аналитическая работа с документами и научными статьями. Цель: Формирование творческого профессионального мышления, умение принимать решения в условиях спектра мнений. Тема: Процедуры регистрации в рамках ЕАЭС

Отдельным видом учебной деятельности выделен анализ научных статей по изучаемой тематике. В каждом семестре студентам предлагаются последние научные статьи, опубликованные в авторитетных изданиях по теме занятия, раскрывающие определенные аспекты вопросов регистрации ЛС. Этот вид учебной деятельности предполагает: изучение работ специалистов в области регистрации ЛС; знакомство с актуальными вопросам в области регистрации ЛС и пути их решения; получение навыков проведения научных исследований и изложения научных статей; диалог и взаимодействие участников; интеграция полученных теоретических знаний и компетенций в целостную картину.

Эмоциональный аспект знакомства с научными статьями способствует: активизации творческой деятельности магистрантов; формированию более четкого представления магистрантов о работе в данной области и возможностях профессионального роста в области регистрации ЛС; наглядно демонстрируют магистранту какие качества, умения и навыки необходимо сформировать, чтобы стать успешным в области регистрации ЛС и государственного регулирования обращения ЛС в целом.

Пример: изучить научную статью. Требование к научной статье – ее актуальность и соответствие текущей ситуации на фармацевтическом рынке. По итогам изучения предлагаемой научной статьи изложить или обсудить точки зрения по определенной проблеме, освещенной в публикации.

Совместная работа преподавателя и магистранта

Поскольку обучение [4] – это совместная деятельность преподавателя и обучающегося, которая направлена на усвоение обучающимся выбранных преподавателем элементов учебного материала, практические занятия необходимы для активного взаимодействия между преподавателем и магистрантом. Для преподавателя в данном случае важно получить обратную связь от обучаемого, чтобы понимать правильность направления мыслей магистранта. Задача преподавателя дать фактический материал объективно, но в сопровождении собственной интерпретации, представить свою точку зрения. Преподаватель не должен ограничиваться подачей фактов и технологий, но и должен предлагать свои пути решения проблем, а также стимулировать творческую деятельность у магистрантов. С этой точки зрения практические занятия предполагают обсуждение разных точек зрения, формируют критическое мышление магистранта, его способность самостоятельно находить решение проблемы. Конечной целью обучения является формирование собственной точки зрения молодого специалиста с учетом полученных знаний и умений.

Важную роль на практических занятиях имеет текущий контроль и промежуточная аттестация, которые имеют две основные функции: 1) Входной контроль- контролирует степень подготовки магистрантов к занятию и их готовность к практическому занятию по теме; 2) Промежуточное тестирование по итогам пройденной темы позволяет преподавателю определить, какие рассмотренные вопросы поняты студентами, какие необходимо повторить в рамках дисциплины или видоизменить и излагать в дальнейшем в ином виде.

Направления проведения самостоятельных занятий

В очной программе предусмотрено 86 часов самостоятельных занятий. Самостоятельные занятия всегда были неотъемлемой частью высшего образования. Самостоятельная работа позволяет овладеть принципами научного мышления, постановки целей и задач для прикладных вопросов.

Во время самостоятельной работы по подготовке к практическим занятиям студенты изучают теоретический материал по соответствующим темам дисциплины на основе предлагаемых источников информации, отвечают на контрольные вопросы, готовятся к тестам, решают ситуационные задачи в соответствии со списком литературы. В ходе самостоятельной работы студентом осмысливает полученный материал, приобретает навыки работы с сайтами, нормативными документами, формирования документов. Важнейшим качеством для специалиста, работающего в области регистрации ЛС, является способность читать нормативные документы, находит содержащуюся в них информацию в обобщенном виде и интерпретировать ее для решения частных задач держателя регистрационного удостоверения.

Одно из направлений самостоятельной работы студентов – подготовка реферата и доклада с презентацией для выступления на занятии на одну из предлагаемых в программе дисциплины тем.

Реферат предусматривает более глубокое погружение магистранта в определенную тематику. Кроме того, оформление реферата способствует развитию навыка изложения мыслей и оформления документов. Эти навыки входят в компетенции по данным специальностям. Представление результатов работы в виде доклада с презентацией также позволяет отработать практические навыки публичного выступления. В часы для самостоятельной работы входит время для подготовки к итоговому зачету.

Роль преддипломной практики и совершенствование учебных навыков

В рамках практики студенты отрабатывают практические навыки и получают общее представление об организации работы фармацевтического предприятия. Практика не имеет прямого отношения к изучаемой дисциплине «Основы регистрации лекарственных средств», однако в контексте формирования навыка практической деятельности помогает окунуться в рабочую атмосферу и перевести полученные в ходе обучения учебные умения в практические навыки. Практическая направленность обучения помогает пройти ситуации не в режиме деловой игры, а в реальной обстановке на фармацевтическом предприятии. В процессе практической деятельности на предприятии у обучающегося появляются новые умения, не затронутые в рамках учебной дисциплины, появляются новые вопросы, на которые предлагается найти ответ.

Заключение

Компетенция – это многофакторное качество индивидуума, проявляющееся в способности и готовности использовать знания, навыки и умения в сочетании с личностными характеристиками. Формирование компетентностей в высшей школе носит интегрированный характер и зависит от учебных умений и навыков, являющихся составными частями понятия компетенции. Оценка компетентности должна подтверждать уровень квалификация обучающегося (магистранта) по завершении магистерской образовательной программы. Однако пока не выработано педагогических технологий для такой оценки.

Установлено, что классические учебные программы, основанные на усвоении определенного количества информации, не соответствуют требованиям практически ориентированного компетентностного подхода в образовании. При разработке новой дисциплины «Основы регистрации лекарственных средств» учитывался новый компетентностный подход ФГОС ВО и особенности регуляторной науки. Построение практических и самостоятельных занятий новой дисциплины ориентировано на контекстное обучение и проблемность подаваемого материала. Магистранты получают опыт профессиональной деятельности путем моделирования реальных ситуаций, вырабатывающих умения и навыки как составляющие профессиональную компетентность. При создании программы дисциплины был изучен международный опыт подготовки специалистов в данной области. После успешного прохождения данной дисциплины выпускник демонстрирует компетентность в области регистрации лекарственных средств, может ответ на любой профессиональный вопрос в текущий момент в зависимости от ситуации, способен найти необходимый нормативный документ. Обучение основано на информации о последних событиях в области регистрации лекарственных средств в режиме реального времени. Обучающемуся предлагается следить за работой регуляторных органов не только в текущем моменте, но и ретроспективно, позволяя увидеть результаты регуляторной работы. Особенность разработанной дисциплины - гибкий контент, соответствующий контексту курса, например, оперативная смена тем для обсуждения в зависимости от текущей ситуации. В 2020 году было предложено обсуждение по острым вопросам регистрации вакцин от COVID-19. Большое внимание уделяется выработке навыка оформления документов в составе регистрационного досье. Сформировать целевую профессиональную компетенцию позволяет оптимальное соотношение лекционных, практических и самостоятельных занятий.

Литература (references)

1. Вербицкий А.А. Деловая игра в компетентностом формате // Вестник Воронежского государственного технического университета. – 2013. – Т.9, №3-2. – С.140-144. [Verbickij A.A. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. Voronezh State Technical University Bulletin. – 2013. – V. 9, N3-2. – P. 140-144. (in Russian)]
2. Зимняя И.А. Компетентность и компетенции в контексте компетентностного подхода В сборнике «Понятийный аппарат педагогики и образования» // Сборник научных трудов. Ред.: Е.В. Ткаченко,

М.А. Галагузова. Екатеринбург – 2012. – С.64-75. [Zimnyaya I.A. *V sbornike «Ponyatijnyj apparat pedagogiki i obrazovaniya»*. In the collection "Conceptual apparatus of pedagogy and education". Ekaterinburg, 2012. – C.64-75. (in Russian)]

3. Ларионова О.Г. Принципы разработки системы методов обучения в условиях организации компетентностного подхода в профессиональном образовании // Труды Братского государственного университета. Серия: Гуманитарные и социальные проблемы развития регионов Сибири. – 2005. – Т.1. – С. 20-24. [Larionova O.G. *Trudy Bratskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Gumanitarnye i social'nye problemy razvitiya regionov Sibiri*. Proceedings of the Bratsk State University. Series: Humanitarian and Social Problems of the Development of Siberian Regions.– 2005. – V.1. – P. 20-24. (in Russian)]
4. Муравьева В.Н. Компетентностный подход в образовании в условиях его модернизации / Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – №4-2. – С. 167-169. [Murav'eva V.N. *Mezhdunarodnyj zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. International Journal of Experimental Education. – 2012. – N4-2. – P. 167-169. (in Russian)]
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. n 305 об утверждении Государственной Программы Российской Федерации "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности"
6. Струминская Л. М. Компетентностный подход и проблемы его реализации в высшей школе // Профессиональное образование в современном мире. – 2020. – Т.10, N2. – С. 3788-3797. DOI: 10.15372/PEMW20200216 [Struminskaya L.M. *Professional'noe obrazovanie v sovremennom mire*. Professional education in the modern world. – 2020. – V.10, N2. – P. 3788 -3797. (in Russian)]
7. Хуторской А.В. Модель компетентностного образования // Высшее образование сегодня. 2017. – №12. – С.9-16 [Hutorskoj A.V. *Vysshee obrazovanie segodnya*. Higher education today. – 2017. – N12. – P.9-16. (in Russian)] DOI: 10.25586/RNU.HET.17.12.P.09
8. Хуторской А.В. Методологические основания применения компетентностного подхода к проектированию образования // Высшее образование в России. – 2017. №12. – С. 85-91. [Hutorskoj A.V. *Vysshee obrazovanie v Rossii.* Higher education in Russia. – 2017. – №N2. – P. 85-91. (in Russian)]
9. Шестаков Г.Н., Прокопенко И.П., Олифер Л.Д., Кабанок К.В. Компетентностный подход в обучении студентов дисциплине «Медицинской и фармацевтическое товароведение» // Современный ученый. – 2017.– №7.– С.110-113. SHestakov G.N., Prokopenko I.P., Olifer L.D., Kabanok K.V. *Sovremennyj uchenyj*. Modern scientist.– 2017.– N7.– P.110-113. (in Russian)]
10. Key Walo Hutmacher. Competencies in Europe // European Journal of Education. – 1997. – V32, N1, – P. 45-58.
11. John Raven Competence in modern society: Its identification, development and release Paperback – January 1, 1984. – 215 p.
12. URL: http://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=4010 (дата обращения: 29.03.2021).
13. URL: https://www.fda.gov/training-and-continuing-education (дата обращения 26.03.2021)
14. URL: https://www.fda.gov/training-and-continuing-education/fda-learning-portal-students-academia-and-industry (дата обращения 26.03.2021)
15. URL: https://www.faf.cuni.cz/Studium/Magisterske/Farmacie/Sylaby-predmetu/ (дата обращения 29.03.2021)
16. URL: https://www.fch.vut.cz/studenti/predmety/detail/241175 (дата обращения 29.03.2021)

Информация об авторе

Таубэ Александра Альбертовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры экономики и управления Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник ЦПК НИР Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: taubeaa@expmed.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.378.147 44.03.01 Педагогическое образование

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.31

ИНТЕГРАЦИЯ РАЗНЫХ ПРОФИЛЬНЫХ ЗНАНИЙ ДЛЯ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «ЛЕКАРСТВОВЕДЕНИЕ» В РАМКАХ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СРЕДНЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Ростова Н. Б., Яборова О. В., Солонинина А.В., Белоногова В.Д., Турышев А.Ю.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2

Резюме

Цель. Разработка рабочей программы дисциплины «Лекарствоведение» для формирования профессионального фармацевтического мышления у обучающихся по программе подготовки специалистов среднего специального звена дисциплине «Лекарствоведение», которое позволит на практике оказывать фармацевтическую помощь, отвечающую запросам пациентов и работодателей.

Методика. В процессе исследования использовался системный подход, методы ситуационного, структурно-логического, сравнительного и единовременного анализа, обобщения и группировки, факторного и контент-анализа, для изучения следующих материалов: ФГОС СПО по специальности 33.02.01 Фармация (уровень среднего профессионального образования), рабочие программы профессиональных модулей учебных заведений РФ среднего профессионального образования.

Результаты. Интеграция профильных знаний дисциплин управления и экономики фармации, фармакогнозии и фармакологии в рамках изучения дисциплины «Лекарствоведение» помогают обучающемуся сформировать системное мышление и навыки для успешной профессиональной деятельности.

Заключение. В результате освоения дисциплины «Лекарствоведение» по предложенной нами программе у обучающегося формируется профессиональное фармацевтическое мышление, которое позволит на практике оказывать фармацевтическую помощь, отвечающую запросам пациентов и работодателей.

Ключевые слова: разработка программы, дисциплина «Лекарствоведение», комплексный подход, вопросы клинической фармакологии, управления и экономики фармации и фармакогнозии

INTEGRATION OF DIFFERENT SPECIALIZED KNOWLEDGE FOR THE DEVELOPMENT OF THE DISCIPLINE "PHARMACOLOGY" IN THE FRAMEWORK OF OBTAINING PHARMACEUTICAL SECONDARY VOCATIONAL EDUCATION

Rostova N.B., Yaborova O.V., Soloninina A.V., Belonogova V.D., Turyshev A.Yu.

Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaja St., 614990, Perm, Russia

Abstract

Objective. The development of the program of the course "pharmacology" for the formation of professional pharmaceutical experience and design thinking have enrolled in the program of training of secondary level course "pharmacology", which will allow us to provide pharmaceutical care to meet the needs of patients and employers.

Methods. In the process of investigation used a systematic approach, methods of situational, structural-logical, comparative and simultaneous analysis, summarizing and grouping, factor, and content analysis to study the following materials: fgos SPO specialty 33.02.01 pharmacy (secondary vocational education), work programs of professional modules of educational institutions of the Russian Federation of secondary vocational education.

Results. The integration of specialized knowledge of the disciplines of management and economics of pharmacy, pharmacognosy and pharmacology within the framework of the study of the discipline "Pharmacology" helps the student to form a systematic thinking and skills for successful professional activity.

Conclusion. As a result of mastering the discipline "Pharmacology" according to the program proposed by us, the student develops a professional pharmaceutical mindset, which will allow in practice to provide pharmaceutical care that meets the needs of patients and employers.

Keywords: program development, discipline "Pharmacology", integrated approach, issues of clinical pharmacology, management and economics of pharmacy and pharmacognosy

Введение

В настоящее время основной задачей среднего профессионального образования в области фармации является подготовка квалифицированного фармацевтического специалиста, способного к эффективной профессиональной работе и конкурентного на современном фармацевтическом рынке труда. Общество предъявляет все более высокие требования к фармацевтической помощи и специалистам фармацевтического профиля. В настоящее время и тем более в ближайшем будущем, от специалиста ожидают развитых общекультурных и профессиональных компетенций. Посетитель аптеки вправе рассчитывать на квалифицированную помощь, независимо от того диплом о высшем или среднем профессиональном образовании у сотрудника организации. Сейчас, когда 74% покупателей предварительно изучают информацию о лекарственном препарате (ЛП) перед посещением аптеки, фармацевтическому специалисту необходимо быть готовым к разным сценариям, уметь информировать, консультировать, работать с возражениями и т.д. [2, 3, 5, 7, 8]. Таким образом, в рамках подготовки таких специалистов необходимо учитывать требования и запросы работодателей, которые динамично меняются под влиянием ряда факторов: особенностей государственного регулирования фармацевтической деятельности, увеличение количества зарегистрированных ЛП, несовершенство системы информации и информирования специалистов по лекарственным средствам, активный маркетинг со стороны компаний-производителей ЛП и др. [1, 4, 6].

Анализ образовательного стандарта среднего профессионального образования показал, что планируемые образовательным стандартом компетенции, даже при их отличном освоении, не позволяют подготовить фармацевтического специалиста имеющего системное представление о создании и развитии ЛП и фармацевтического рынка в целом, умеющего критически оценивать эффективность и безопасность ЛП и проводить оценку систем медицинской и лекарственной помощи, отвечающего запросам динамично-развивающимся фармацевтических компаний в условиях систематического обновления регуляции процесса фармацевтической деятельности [8, 9]. Для решения таких вопросов необходим комплексный подход к организации учебного процесса при подготовке специалистов фармацевтического профиля. При этом неоценимую роль в подготовке грамотного, конкурентоспособного и востребованного специалиста должна играть интеграция образования, способствующая формированию целостного взгляда на мир, пониманию сущностных взаимосвязей, явлений и процессов. Современная система образования должна быть гибкой, чутко улавливать изменения, происходящие непосредственно на рынке труда, а также в других сферах экономики, как в стране, так и на региональном и местном уровне [6].

При изучении общих тенденций и задач в сфере «Здравоохранения», анализе динамично-развивающегося регулирования фармацевтической деятельности и требований работодателей в сфере обращения лекарственных средств, становится очевидным, что при обучении фармацевтических специалистов среднего профессионального образования не уделяется внимание ряду вопросов, определяющих формирование компетенций специалистов, необходимых для эффективной профессиональной деятельности фармацевтических специалистов и отвечающих современным запросам потребителей ЛП и требованиям работодателей.

«Лекарствоведение» – обязательная дисциплина профессионального учебного цикла при подготовке специалистов среднего звена в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом (ФГОС) среднего профессионального образования (СПО) по специальности 33.02.01 Фармация. Однако на сегодняшний день не существует типовой программы по дисциплине «Лекарствоведение» [8].

Анализ учебных планов различных образовательных организаций СПО показал, что в отдельных организациях запланирована дисциплина «Лекарствоведение», анализ содержания которых показал, что основное время обучения предусматривается для рассмотрения фитотерапевтических и фармакологических аспектов использования лекарственных препаратов (ЛП). При этом в других образовательных организациях наряду с дисциплиной «Лекарствоведение» включены в образовательный процесс такие дисциплины, как: «Клиническая фармакология с курсом фитотерапии», «Фармакогнозия» и др.

Такая ситуация вызывает вопросы по структуре и содержанию учебного материала во всех данных дисциплинах, а именно: в чем разница между фитотерапевтическими аспектами, заложенными в дисциплине «Лекарствоведение» и дисциплине «Фармакогнозия», «Фармакология»? В подобном контексте представлен материал в доступном, рекомендованном ФГАУ «Федеральный институт развития образования» и опубликованном учебнике «Лекарствоведение для фармацевтических училищ и колледжей под редакцией Р.Н. Аляутдин» [5].

Однако опыт преподавания профессиональных учебных дисциплин в сфере «Фармация» на всех уровнях подготовки специалистов, включая повышение квалификации фармацевтических работников на территории Российской Федерации, послужили основой понимания дисциплины «Лекарствоведение» в нашем ВУЗе, как интегрированной образовательной дисциплины, включающей в себя вопросы клинической фармакологии, управления и экономики фармации и фармакогнозии. По нашему мнению, именно интегрированный подход может стать залогом формирования общекультурных и профессиональных компетенций, воспитать необходимое системное мышление у выпускников со средним профессиональным образованием.

Реализуемые на сегодняшний день учебные образовательные программы в средних учебных заведениях не учитывают вопросы профессиональной деятельности, которые возникают на стыке различных дисциплин и не направлены на формирование компетенций, отвечающих современным реальностям, которые с одной стороны будут отвечать запросам динамично-развивающихся фармацевтических компаний, с другой стороны формировать статус и значимость фармацевтического специалиста в системе охраны здоровья граждан. Однако данные компетенции необходимо формировать при освоении дисциплин, предусмотренных профессиональными модулями, среди которых «Отпуск товаров аптечного ассортимента», «Организация работы аптеки и ее структурных подразделений», «Лекарствоведение» и др.

В целом анализ структуры и содержания образовательных программ дисциплин профессиональных модулей на этапе профессиональной подготовки среднего фармацевтического образования показал, что в них не предусмотрено обучение ряду вопросов, важных для формирования современных компетенций: основы поиска и создания лекарственных средств; фармацевтический рынок в мире и в России – особенности и пути развития на современном этапе; понятие жизненного цикла фармацевтического продукта; система информации о лекарственных средствах; идеология рационального использования лекарств; фармаконадзор как система обеспечения безопасности обращаемых лекарственных препаратов, и др.

По нашему мнению, именно изучение данных вопросов будет формировать системное мышление и представление как о профессии фармацевтического специалиста и его значимости в системе охраны здоровья граждан, так и о системе медицинской и фармацевтической помощи в РФ в условиях действующей регламентации и направлениях развития системы здравоохранения.

Методика

В процессе исследования использовался системный подход, методы ситуационного, структурно-логического, сравнительного и единовременного анализа, обобщения и группировки, факторного и контент-анализа, для изучения следующих материалов: ФГОС СПО по специальности 33.02.01 Фармация (уровень среднего профессионального образования), рабочие программы профессиональных модулей учебных заведений РФ среднего профессионального образования.

Результаты исследования

Руководствуясь интегрированным подходом к формированию структуры и информационного содержания образовательной программы дисциплины «Лекарствоведение», её разработкой занимались преподаватели-специалисты (эксперты) разного профиля (управление и экономика фармации, фармакогнозия, фармакология) подготовки и уровня подготовки (доктора фармацевтических наук, кандидаты фармацевтических наук).

Основной задачей освоения данной дисциплины было предусмотрено следующее: это формирование системных знаний и приобретение соответствующих умений и навыков в применении ассортимента ЛП для медицинского применения, в том числе ЛП на основе лекарственного растительного сырья, их фармакологического действия, а также по вопросам разработки, регулирования, обращения, использования, оценки качества, оборота, выбора, назначения и использования ЛП для профессиональной деятельности фармацевтического

специалиста в сфере охраны здоровья населения, позволяющих выпускникам эффективно осуществлять деятельность в условиях действующего регулирования сферы фармацевтической деятельности и в соответствии с требованиями работодателей фармацевтического рынка [2, 3, 8, 9]. При формировании программы принципиальным новшеством является включение вопросов, возникающих как на стыке дисциплин, так и дающих системные знания о профессии фармацевтического специалиста и его роли в системе охраны здоровья граждан, реализацией которых занимаются специалисты в области управления и экономики фармации. Одна треть образовательного времени, предусмотренного на дисциплину «Лекарствоведение» посвящена изучению следующих аспектов: 1) Влияние и значимость лекарственных средств на показатели здоровья людей. Состояние здоровья населения в мире и в РФ на современном этапе. Роль фармацевтического специалиста в охране здоровья граждан. 2) Фармацевтическая разработка – от поиска биологически активных веществ до вывода на рынок ЛП. История и пути создания лекарственных средств. Разработка и исследования новых ЛС (Research & Development – R&D). Патенты на лекарства. Общие сведения о патентовании ЛП. Терапевтическая, биологическая и фармацевтическая эквивалентности как критерий оценки качества лекарственных препаратов. 3) Регламентация и структура, состояние и уровень развития фармацевтического рынка в Российской Федерации на современном этапе регламентации сферы обращения лекарственных средств и системы здравоохранения. Порядок государственной регистрации ЛП для медицинского применения в РФ. Особенности регистрации отдельных групп ЛП в РФ в соответствии с действующей регламентацией. Основные направления государственной политики, направленные на поддержку и развитие отечественных производителей. Проблема обращения и использования воспроизведенных ЛП в развитых странах. Классификация ЛП, обращаемых на рынке по различным признакам. 4) Жизненный цикл фармацевтического продукта. Значение качества лекарственных препаратов. Факторы, определяющие качество ЛП. Правила надлежащих фармацевтических практик. 5) Рациональное использование лекарств. Идеология и основные понятия, факторы, влияющие на рациональное использование лекарств. Положения и меры, способствующие рациональному использованию лекарств. Этические аспекты продвижения лекарственных препаратов. Организационные основы выбора и использования ЛП. Основы клинико-экономического анализа для решения вопросов лекарственного обеспечения населения. 6) Фармаконадзор как инструмент государственного контроля безопасности ЛС. Определение, цель, задачи фармаконадзора. Порядок организации фармаконадзора в РФ. Основные этапы исследования безопасности ЛС. Типы нежелательных реакций ЛС по классификации ВОЗ. Факторы риска их возникновения. Особенности возникновения и методы предупреждения нежелательных лекарственных реакций у разных категорий потребителей лекарственных препаратов (дети, беременные, пожилые).

При обучении в рамках дисциплины «Лекарствоведение» у обучающихся формируются знания о путях поиска и этапах создания новых ЛП, жизненного цикла ЛП после их вывода на фармацевтический рынок, существующем многообразии ЛП и форм выпуска на современном фармацевтическом рынке; о судьбе лекарств в организме и их действий на живые системы и представлений о фармакологических и фармакотерапевтических группах ЛП, по ассортименту лекарственных растений, как источника лекарственного растительного сырья (ЛРС) и созданию на их основе ЛП, по вопросам фармакогностического анализа ЛРС, стандартизации и сертификации ЛРС; критериях оценки эффективности и безопасности ЛП и др.

Предусмотрено формирование навыка работы с современными информационными ресурсами о ЛС, нормативно-законодательными документами в сфере обращения ЛС и лекарственного обеспечения населения; умения находить, оценивать и предоставлять достоверную информацию, основанную на официально признанных информационных источниках о ЛП для различных потребителей с целью принятия оптимальных фармацевтических решений; выбора на основе критериев эффективности и безопасности ЛП и фармацевтического консультирования населения, использования ЛП в медицинской практике на основе принципов и подходов рационального использования лекарств и др.

Методика преподавания курса «Лекарствоведение» в ФГБОУ ВО «ПГФА» Минздрава России сочетает традиционное и инновационное обучение, включающее проблемное, программированное, блочное и модульное обучения, принципы дидактики и достижение профессиональных компетенций.

Реализация комплексного подхода предусматривает широкое использование в учебном процессе активных и интерактивных форм проведения занятий (компьютерных, деловых игр, разбор конкретных ситуаций). Современные технологии обучения, включающие сквозной, системный и структурированный контроль знаний по УЭФ, фармакогнозии и фармакологии студентов на различных курсах, обеспечивает качество подготовки специалистов - фармацевтов. Методика преподавания курса представляет собой инновационный подход, призванный в короткий срок

подготовить специалиста к практической деятельности, способного оказывать качественную фармацевтическую помощь и быть конкурентно способным на рынке труда.

Кафедры управления и экономики фармации, фармакогнозии с курсом ботаники и фармакологии формируют социокультурную среду, создают условия, необходимые для всестороннего развития личности, используя педагогические технологии на основе гуманизации и демократизации педагогических отношений, а также технологии сотрудничества.

Основное учебное время выделяется на практическую работу по изучению лекарственных препаратов, в том числе лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья, и формированию необходимых компетенций.

При изучении учебной дисциплины «Лекарствоведение», основываясь на базовых знаниях, обучающимся необходимо освоить следующие практические навыки: работы с информационными ресурсами в части информации по лекарственным средствам, нормативно-законодательными документами в сфере обращения лекарственных средств и лекарственного обеспечения населения; оценки и предоставления объективной информации о ЛП, отвечающей признанным достоверным критериям, для различных потребителей с целью принятия оптимальных фармацевтических решений; приемки, хранения, отпуска (реализации) ЛП, в том числе ЛП на основе лекарственного растительного сырья в соответствии с установленными требованиями; подбора ЛП как в рамках фармакотерапевтической группы или препаратов, обладающих одинаковым фармакологическим действием, так и в рамках отдельного международного непатентованного наименования; осуществления фармацевтического консультирования; сбора, первичной обработки и сушки лекарственного растительного сырья; проведения фармакогностического анализа.

Итоговая форма промежуточного контроля по дисциплине «Лекарствоведение» проводится в виде решения кейс-задачи, и позволяет оценить уровень профессиональных компетенций, развитие навыков мышления, показывающее связь между теоретическими знаниями и практическими профессиональными задачами.

Таким образом, интеграция профильных знаний дисциплин управления и экономики фармации, фармакогнозии и фармакологии в рамках изучения дисциплины «Лекарствоведение» помогают обучающемуся сформировать системное мышление и навыки для успешной профессиональной деятельности.

Заключение

В соответствии с государственным образовательным стандартом область профессиональной деятельности специалистов со средним фармацевтическим образованием включает себя следующее: фармацевтические организации, учреждения здравоохранения по изготовлению лекарственных препаратов, отпуску лекарственных средств, товаров аптечного ассортимента; структурные подразделения аптеки и аптечные организации при отсутствии специалиста с высшим образованием. Данное положение государственного регулирования сферы подготовки фармацевтических кадров со средним образованием подтверждает необходимость получения знаний и освоения компетенций, уровень которых не должен уступать уровню подготовки специалистов с высшим фармацевтическим образованием при осуществлении большего количества видов выполняемых работ и оказываемых услуг, составляющих фармацевтическую деятельность в соответствии с Положением о фармацевтической деятельности. Освоение дисциплины «Лекарствоведение» по предложенной нами программе направлено на формирование у обучающего профессионального фармацевтического мышления, которое позволит на практике оказывать фармацевтическую помощь, отвечающую запросам пациентов и работодателей.

Литература (references)

1. Аляутдин Р.Н., Преферанская Н.Г., Преферанский Н.Г. и др. Лекарствоведение: учебник для фармацевтических училищ и колледжей. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2017. – 1056 с. [Alyautdin R.N., Preferanskaya N.G., Preferanskij N.G. i dr. *Lekarstvovedenie: uchebnik dlya farmacevticheskih uchilizh i kolledzei*. Drugs: Textbook for pharmaceutical schools and colleges. – M: GEOTAR-MEDIA, 2017. - 1056 p. (in Russian)]
2. Виноградов В.В., Сараев Ю.В. Порядок организации, проведения комплексирования и формирования междисциплинарных связей военно-профессиональных дисциплин при реализации компетентностного

подхода в подготовке военного специалиста // Материалы LX межвузовской научно-методической конференции «Качество высшего и среднего профессионального образования в условиях перехода на федеральные государственные образовательные стандарты нового поколения». – 2019. – С. 30-36. [Vinogradov V.V., Saraev U.V. *Materialu LX mezhvuzovskoi nauchno-metodicheskoi konferencii «Kachestvo vusshego i srednego professionalnogo obrazovaniya v usloviyah perehoda na federalnue gosudarstvennue obrazovatelnue standartu novogo pokolenia»*. Materials of the LX interuniversity scientific and methodological conference "The quality of higher and secondary vocational education in the context of the transition to federal state educational standards of a new generation". – 2019. – P. 30-36. (in Russian)]

3. Государственный реестр лекарственных средств. URL: http://grls.rosminzdrav.ru [*Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv*. URL: http://grls.rosminzdrav.ru (in Russian)]
4. Государственная Фармакопея РФ. 14-е изд. / Под ред. С.В. Емшановой, О.Г. Потаниной, Е.В. Будановой и др. – Москва, 2018. – 3262 с. URL:http://www.femb.ru/feml [*Gosudarstvennaia Farmacopeia RF. 14-e izd. / Pod red. S.V. Emshanovoi, O.G. Potaninoi, E.V. Budanovoi i dr.* State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – Moscow, 2018. – 3262 p. URL:http://www.femb.ru/feml (in Russian)]
5. Кубова Р.М., Афанасьев Ю.И. Комплексный подход к обучению навыкам математического моделирования // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №1-1. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19195 [Kubova R.M. Afanas'ev U.I. *Sovremennue problem nauki I obrazovaniia* // Modern problems of science and education. – 2015. – N1-1. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19195 (in Russian)]
6. Новожилов В.Ю. Интеграция междисциплинарных связей как направление совершенствования образовательного процесса в военных вузах // Гуманитарные науки и образование в Сибири. – 2014. – Т.15, №3. – С. 84-90. [Novozilov, V.U. *Integraciya mezhdisciplinarnyh svyazej kak napravlenie sovershenstvovaniya obrazovatel'nogo processa v voennyh vuzah.* Humanities and education in Siberia. – 2014. – V.15, N3. – C. 84-90. (in Russian)]
7. Олешко Г.И., Левинова В.Ф., Решетникова М.Д. и др. Использование современных обучающих технологий в преподавании фармакогнозии // Фармация. – 2007. – №6. – С.40-41. [Olezko, G.I., Levinova, V.F., Rechetnikova i dr. *Ispol'zovanie sovremennyh obuchayushchih tekhnologij v prepodavanii farmakognozii*. Pharmacy. – 2007. – N6. – P.40-41. (in Russian)]
8. Приказ Минобрнауки России от 12.05.2014 № 501 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта среднего профессионального образования по специальности 33.02.01 Фармация». [Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of 12.05.2014 No. 501 "On approval of the federal state educational standard for secondary vocational education in the specialty 33.02.01 Pharmacy". (in Russian)]
9. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Опубликовано 14 апреля 2010г. Вступил в силу 1 сентября 2010г. [Federal Law of the Russian Federation of April 12, 2010 N 61-FZ "On the Circulation of Medicines". Published on April 14, 2010. Entered into force on September 1, 2010. (in Russian)]

Информация об авторах

Ростова Наталья Борисовна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры фармакологии и фармации Пермского государственного национального исследовательского университета Министерства здравоохранения Российской Федераци. E-mail: n-rostova@mail.ru

Яборова Ольга Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федераци. E-mail: olyayaborova@mail.ru

Солонинина Анна Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федераци. E-mail: Soloninina@mail.ru

Белоногова Валентина Дмитриевна – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федераци. E-mail: belonogova@pfa.ru

Турышев Алексей Юрьевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, ректор ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федераци. E-mail: aleksej2@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.11+81'373.46+811.124 44.03.01 Педагогическое образование

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.32

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ XIV ИЗДАНИЯ В СИСТЕМЕ ПРЕПОДАВАНИЯ ЛАТИНСКОГО ЯЗЫКА СТУДЕНТАМ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

Данилина Н.И., Носачёва М.И.

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Резюме

Цель. Анализ изменений в правилах построения фармацевтических терминов, анализ вновь вводимых терминов, латинские аналоги которых отсутствуют в учебных пособиях, методические предложения по внедрению новых правил и терминов в учебный процесс.

Методика. Сплошная выборка из Государственной фармакопеи XIV издания наименований лекарственного растительного сырья и препаратов из него, сопоставление с соответствующими терминами предыдущих изданий, формулирование на этой основе новых правил построения фармацевтических терминов. Выборка наименований лекарственных форм, установление терминов, не имеющих общепризнанных латинских эквивалентов, предложения по переводу этих терминов на латинский язык.

Результаты. Выборка названий лекарственных форм показала, что часть латинских названий имеет традицию практического использования и носит грамматически корректный характер. Ряд русских названий не имеет латинских эквивалентов в учебных пособиях; латинские названия, опирающиеся на Европейскую фармакопею, нуждаются в грамматической коррекции. Выборка наименований лекарственного растительного сырья продемонстрировала более последовательное в сравнении с предыдущими фармакопеями использование латинских двучленных ботанических номенов, обязательность указания в термине на производящие части растения. Выборка наименований лекарственных препаратов демонстрирует переход от грамматического (от главного к зависимому) принципа построения фармацевтического термина к логическому (от общего к частному).

Заключение. Выявленные лакуны в латинской терминогруппе «Лекарственные формы» требуют ликвидации с опорой на Европейскую фармакопею, при условии грамматической коррекции. Расширение сферы употребления двучленных ботанических номенов требует обучения студентов использованию этих единиц в готовом виде, без пословного перевода. Смена принципа построения многословных фармацевтических терминов является методической проблемой, т.к. данный принцип отличен от принципа построения анатомических и клинических терминов.

Ключевые слова: лекарственная форма, лекарственное растительное сырье, лекарственный препарат, фармацевтическая терминология, латинский язык

THE STATE PHARMACOPOEIA OF THE RUSSIAN FEDERATION XIV IN THE SYSTEM OF TEACHING LATIN TO MEDICAL STUDENTS

Danilina N.I., Nosacheva M.I.

Saratov State Medical University, 112 B, Kazachia St., 410012, Saratov, Russia

Abstract

Objective. To analyze the changes in the rules of the construction of pharmaceutical terms, to analyze newly introduced terms without Latin equivalents, to give methodical suggestions for the introduction of new rules and terms into the educational process.

Methods. The entire sample of the names of the medicinal plant raw material and its medical products from the Russia State Pharmacopoeia XIV, matching of these terms with the corresponding terms from the previous editions, the formulation of new rules determining the construction of pharmaceutical terms; the sample of the names of dosage forms, the determination of terms without recognized Latin equivalents, suggestions for their translation.

Results. The sample of the names of dosage forms shows that Latin names with a long tradition of practical and educational use are grammatically correct. Some names don't have Latin equivalents. Latin names, based on the European Pharmacopoeia, have to be corrected. The sample of the names of the medicinal plant raw material shows more consistent use of Latin two-term botanic names in comparison with the previous Pharmacopoeias; obligatory designation of producing parts of plants. The sample of the names of medical products demonstrates the refusal of the grammatical (the main word – the dependent word) in favour of the logical principle (general concept – particular concept) in the construction of pharmaceutical terms.

Conclusion. The detected lack in the Latin group "Dosage forms" should be eliminated based on the European Pharmacopoeia with necessary grammar corrections. The expansion of the sphere of use of two-term botanic names requires the teaching students to use these units without the word-by-word translation. The change of the main principle of the construction of multiword pharmaceutical terms is a methodical problem, because it differs from the principle of construction of anatomical and clinical terms.

Keywords: dosage form, medicinal plant raw material, medical product, pharmaceutical terminology, the Latin language

Введение

Приказом Министерства здравоохранения РФ от 31.10.2018 г. № 749 с 1 декабря 2018 г. введена в действие Государственная фармакопея XIV издания (далее ГФ-XIV) [2], а в срок до 2022 г. должна быть приведена в соответствие с ней вся нормативная документация [6]. Это событие напрямую касается не только практического здравоохранения и сферы оборота лекарственных средств, но и медицинского и фармацевтического образования, в частности, используемого учебно-методического аппарата. Как известно, знакомство студентов со специальной терминологией начинается в рамках учебной дисциплины «Латинский язык», т.к. именно латинский является базовым международным языком во всех сферах медицинской и фармацевтической терминологии. Разумеется, латинская грамматика не регламентируется приказами современных министерств, однако традиционный курс латинского языка в медицинских учебных заведениях включает в себя изучение не только грамматики и специальной лексики, но и правил построения многословных терминов, т.е. особенностей функционирования латинского языка в современном профессиональном дискурсе.

Целью статьи является осветить изменения в этой сфере, которые закрепляет новая Государственная фармакопея, и предложить некоторые методические рекомендации для преподавателей латинского языка. Мы полагаем, что наши наблюдения и рекомендации будут полезны также работникам практического здравоохранения и фармации, которым предстоит формирование навыков правильного употребления изменившихся и вновь вводимых специальных терминов.

Методика

На начальном этапе работы была произведена сплошная выборка из ГФ-XIV наименований лекарственного растительного сырья (далее ЛРС) и препаратов из него, затем было проведено сопоставление полученных терминов с соответствующими терминами предыдущих изданий, что позволило сформулировать реализованные в Государственной фармакопее новые правила построения фармацевтических терминов. Аналогичным образом была произведена выборка наименований лекарственных форм, сопоставление полученного списка со списками, имеющимися в разных источниках (т.к. в самой фармакопее латинские эквиваленты названий многих лекарственных форм не приводятся) и установление терминов, не имеющих корректных латинских эквивалентов, что позволило внести предложения по переводу этих терминов на латинский язык.

Результаты и обсуждение по выборке названий лекарственных форм

В ГФ-XIV впервые вводится в действие ряд общих фармакопейных статей (статьи 22-39), описывающих лекарственные формы лекарственных средств. В указанных фармакопейных

статьях описаны следующие лекарственные формы: газы медицинские, губки лекарственные, импланты, капли, карандаши лекарственные, концентраты, леденцы, лиофилизаты, пастилки, пены, плёнки, плитки, резинки жевательные лекарственные, системы терапевтические, соки, тампоны лекарственные, шампуни лекарственные, эликсиры. Названия лекарственных форм приведены только на русском языке, без указания латинского эквивалента, при этом некоторые лекарственные формы до настоящего времени не включены в учебники и/или учебные пособия по латинскому языку для студентов медицинских и фармацевтических вузов, что создает определенные трудности методического плана при обучении студентов фармацевтической терминологии.

Заметим, что такие лекарственные формы, как капли, пастилки, плёнки, эликсиры, концентраты, лиофилизаты, системы терапевтические, соки описаны в учебниках [7], [8], их латинские названия, как правило, не требуют коррекции, за исключением случаев, когда термин в единственном числе переводится множественным числом или наоборот. Например, латинское название эликсира – *elixir* (словарная форма – *elixir*, *iris, n*); в ГФ-XIV наименование данной лекарственной формы приведено во множественном числе, поэтому форма множественного числа в соответствии с фармакопейным наименованием – *elixira*.

Название «пастилки» обычно передается или латинским термином *pastilli* (ед.ч. *pastillus, i, m*) [7], [8] или термином греческого происхождения *trochisci* (троше) (ед.ч. *trochiscus, i, m*) [7], [4], которые рассматриваются как синонимы. Латинское слово обозначало пилюли и ароматические лепешки для жевания, оно образовано от слова *panis* ‘хлеб’ и акцентирует пищевую природу продукта. Греческое слово также обозначало пилюли, но это значение было метафорическим (уподобление по форме), т.к. образовано от слова *trochus* ‘обруч с бубенчиками (детская игрушка) [1].

Содержатся в учебниках [4], [8] и названия таких лекарственных форм, как губки и карандаши, но без прилагательного «лекарственный». Перевод на латинский язык наименований данных лекарственных форм не представляет сложностей. Так, губка – *spongia, ae, f*, губка медицинская – *spongia medicinalis,* губки медицинские – *spongiae medicinales*; карандаш – *stilus, i, m*, карандаш лекарственный – *stilus medicinalis*, карандаши лекарственные – *stili medicinales*.

Трудности возникают при передаче ряда названий лекарственных форм, не описанных в учебниках: газы медицинские, леденцы, пены, плитки, резинки жевательные лекарственные, тампоны лекарственные. Источником официально закрепленных латинских терминов, именующих данные лекарственные формы, призван служить Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 июля 2016 года № 538н «Об утверждении перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения» [5] (далее – Приказ). Однако приведенный в нем перечень содержит ряд грамматических ошибок (нарушение согласования прилагательных с существительными в роде и числе), в связи с чем представляется необходимой систематизация и коррекция латинских наименований данных лекарственных форм.

Ряд названий лекарственных форм в Приказе передан на латинский язык без учёта единственного или множественного числа. Так, термин «леденцы» (мн.ч.) переводится на латинский язык как *caramelum medicinale* (ед.ч.). Учебник [8, с. 164] дает иную словарную форму: *caramel, ellis, n*. Учитывая множественное число, следует скорректировать перевод таким образом: *caramella medicinalia*. Коррекция требуется и для латинского названия лекарственной формы «плитки». Приведенная в Приказе форма *tabella* может трактоваться либо как форма единственного числа женского рода (в этом случае предполагается словарная форма *tabella, ae, f*), либо как форма множественного числа среднего рода (в этом случае предполагается словарная форма *tabellum, i, n*). Правилам латинского словообразования соответствует первый вариант, его находим и в латинских словарях. Следовательно, множественному числу «плитки» должна соответствовать форма *tabellae.*

Иногда в качестве перевода учебные пособия и Приказ предлагают разные варианты наименования одной и той же лекарственной формы. Так, термин «шампуни» в пособии [8, с. 183] переводится как *lavatoria spumantia* (досл. ‘моющие средства пенящиеся’, от *lavare* ‘мыть’ и *spumare* ‘пениться’), в Приказе же «шампунь лекарственный» – *capitilavium medicinale* (досл. ‘средство для мытья головы лекарственное’, от *lavare* и *caput, capitis* ‘голова’). Последний вариант предпочтительнее как более краткое (при добавлении к первому переводу слова «лекарственный» получается трёхсловное словосочетание) и вместе с тем более точное (указывается область нанесения лекарственного средства – волосы и кожа головы) наименование данной лекарственной формы. Множественное число, в котором приведено название данной лекарственной формы в ГФ-XIV, «шампуни лекарственные», следует перевести *capitilavia medicinalia*.

В качестве латинского термина «газ» в Приказе предлагается вариант *gasum*. Окончание *-um* указывает на средний род данного существительного, однако согласование по роду в приводимом варианте нарушено – *gasum medicinalis* (грамматически правильным будет перевод *gasum medicinale*). Значение «газ» имеет также слово греческого происхождения *aër* (мужского рода). Именно это существительное используется для обозначения данной лекарственной формы в Европейской Фармакопее (10-е издание, введённое в действие с 1.01.2020 г.) [10]: медицинский газ – *aër medicinalis*. Таким образом, в качестве вариантов для перевода указанной в ГФ-XIV лекарственной формы «газы медицинские» могут быть использованы следующие: *gasa medicinalia* или *aëres medicinales*.

В некоторых случаях в Приказе в качестве латинских наименований лекарственных форм вводятся названия, принятые в Европейской Фармакопее. Речь идет о наименованиях таких лекарственных форм, как пены, резинки жевательные лекарственные и тампоны лекарственные: пены – *musci medicati*, резинки жевательные лекарственные – *masticabilia gummis medicata*, тампоны лекарственные – *tamponae medicatae*. При этом приходится констатировать, что нормам латинского языка полностью соответствует только термин *masticabilia gummis medicata*, в котором *masticabilia* – ‘то, что можно жевать’ (*masticare* ‘жевать’ + суффикс *-bilis* ‘возможность’) – прилагательное среднего рода множественного числа в роли существительного, *gummis* – форма родительного падежа греческого по происхождению слова *gummi, is, f* ‘камедь’, *medicata* – прилагательное, правильно согласованное с главным словом.

Термин *musci medicati* не нарушает норм латинской грамматики, однако представляется не вполне удачным этимологически. Латинское слово *muscus, i, m* (мн.ч. *musci*) означало ‘мох’ и ‘мускус’. В фармакопее данный термин представляет собой попытку искусственной латинизации французского слова *mousse* ‘пенка’, восходящего не к *muscus*, а к форме женского рода причастия *mulsus, a, um* [9] с возможными значениями ‘смешанный с медом’, ‘облизанный, поглаженный’, ‘выдоенный’.

Вызывает вопросы и отнесение заимствованного из французского языка слова «тампон» к существительным женского рода первого склонения (окончание *-ae* во множественном числе). В этимологических словарях анализируемое существительное возводится к слову среднефранцузского языка *tampion / tampon*, восходящему к старофранцузскому *tapon*, соотносимому с древневерхненемецким *zapfo* и древнеанглийским *tæppa* [11], или к средневековому латинскому *tappus* – существительному второго склонения мужского рода [12]. В форме мужского рода данное слово существует и в современных европейских языках (ср. французское *le tampon*, немецкое *der Tampon*, испанское *el tampón* и др.). Таким образом, с учётом этимологии существительного, а также норм употребления данного слова в современных языках было бы логично латинизировать его в форме мужского, а не женского рода. В соответствие со ср.-лат. *tappus* слово могло бы быть оформлено окончанием *-us* и отнесено ко второму склонению: *tamponus medicatus*, во множественном числе – *tamponi medicati*.

Результаты и обсуждение по выборке названий лекарственного растительного сырья

Изменения в наименованиях ЛРС, закрепленные ГФ-XIV, касаются двух аспектов: 1) порядка слов; 2) соотношения фармакопейных названий растений с номенклатурными ботаническими. Рассмотрим каждый из аспектов.

Старое правило порядка слов в наименованиях ЛРС отражало грамматическую зависимость в словосочетании: первым ставилось грамматически главное слово – название части растения в именительном падеже, после него – грамматически зависимое слово – название растения в родительном падеже. Латинские и русские термины имели идентичную структуру. Например, *(что?) корни (чего?) алтея – radices Althaeae*. Новое правило предписывает отражение логических отношений «целое – часть» (от общего к частному), что меняет порядок слов (но не их падежные формы!) на полностью противоположный: первым ставится название растения в родительном падеже, после него – название части растения в именительном падеже. Соответственно: *(чего?) алтея (что?) корни – Althaeae radices*.

Соотношение фармакопейных названий растений с номенклатурными ботаническими также меняется в ГФ-XIV коренным образом. Без изменения сохранился только один пункт старых правил: если в фармации используется несколько ботанических видов из одного рода, имеющих одинаковое лечебное действие, то в качестве фармакопейного применяется родовое название растения без видового эпитета [4, с. 86], [8, с. 142]. Например, для получения ЛРС *березы листья*

(Betulae folia) используются виды *береза повислая (Betula pendula)* и *береза пушистая (Betula pubescens)*. Сохранено и одно исключение: вместо видового названия *Cassia* рекомендуется фармакопейное *Senna*, некогда отвергнутое ботанической номенклатурой. Остальные пункты старых правил требуют, согласно ГФ-XIV, использования ботанических родо-видовых номенов. Имеются в виду две группы случаев: 1) в фармации используется только один ботанический вид из рода (согласно старому правилу, здесь должно применяться родовое название без видового эпитета [4, с. 86], [8, с. 142]); 2) разные ботанические виды одного рода обладают разными лечебными свойствами (согласно старому правилу, здесь должен применяться только видовой эпитет, если он не выражен прилагательным [4, с. 86], [8, с. 142]). Пример первого типа: *корень ревеня – radix Rhei* > *ревеня дланевидного корни – Rhei palmati radices*. Примеры второго типа: *трава полыни горькой – herba Absinthii* > *полыни горькой трава – Artemisiae absinthii herba*; *трава чабреца (тимьяна ползучего) – herba Serpylli*, но *трава тимьяна обыкновенного herba Thymi vulgaris* (видовой эпитет – прилагательное) > *чабреца (тимьяна ползучего) трава – Thymi serpylli herba* и *тимьяна обыкновенного трава – Thymi vulgaris herba*. Впрочем, несмотря на четко сформулированные правила, употребление видовых эпитетов или же биноминальных названий растений не отличалось последовательностью ни в фармакопеях предыдущих изданий, ни в рецептурной практике, отраженной в учебных пособиях. Например, неясно, по какому из вышеприведенных правил в качестве фармакопейного названия растения *тысячелистник* использовался видовой эпитет *Millefolium*: в Государственной фармакопее XI издания нет указаний ни на использование разных видов данного рода, ни на их разное лечебное действие [3, с. 325]. Неясен и вышеприведенный пример с родом *тимьян*: Государственная фармакопея XI издания указывает на одинаковое (отхаркивающее) действие обоих видов [3, с. 338–339]. В ГФ-XIV правило использования биноминальных названий реализовано гораздо более последовательно. Исключениями стали только три номена, в которых в качестве названия растения закрепляется видовой эпитет: *змеевика корневища – Bistortae rhizomata* (производящее растение – *Polygonum bistorta* и *Polygonum carneum*; впрочем, данное название употребляется и как родовое: *Bistorta major* и *Bistorta carnea*); *красавки листья* и *красавки трава – Belladonnae folia* и *Belladonnae herba* (производящее растение – *Atropa belladonna*); *какао семена – Cacao semina* (производящее растение – *Theobroma cacao*).

Изменения в структуре наименований продуктов первичной переработки ЛРС и лекарственных препаратов (не только растительного, но также минерального и синтетического происхождения), закрепленные в ГФ-XIV, также состоят в отказе от фиксации грамматической зависимости в пользу логической. Согласно прежним правилам, название препарата начиналось с названия лекарственной формы (существительное в именительном падеже), затем следовало название лекарственного средства (существительное в родительном падеже или словосочетание с главным словом-существительным в родительном падеже), а замыкался термин определением лекарственной формы – прилагательным в именительном падеже или существительным с предлогом. Например, *мятное масло – oleum Menthae, экстракт красавки густой – extractum Belladonnae spissum*, *раствор нитроглицерина спиртовой – solutio Nitroglycerini spirituosa*, *раствор хлорида натрия для инъекций – solutio Natrii chloridi pro injectionibus*. Новые правила предписывают фиксацию отношений «общее – частное» (без изменений грамматических форм слов), т.е. название лекарственного средства в родительном падеже, как более общее, ставится в термине первым, название лекарственной формы в именительном падеже, как образующее одну из разновидностей лекарственного средства, – после него. Если название лекарственной формы имеет при себе определение (прилагательное или существительное с предлогом), т.е. далее конкретизируется, то такое определение ставится после определяемого слова. Приведенные выше примеры с лекарственными средствами синтетического и минерального происхождения принимают вид: *Natrii chloridi solutio pro injectionibus, Nitroglycerini solutio spirituosa*. Относительно названий продуктов первичной переработки ЛРС и препаратов из него следует отметить, что в их структуре название ЛРС, согласно ГФ-XIV, всегда употребляется полностью, т.е. название используемых частей растений не пропускается, в отличие от некоторых прежних фармакопейных наименований, не пропускается и определение лекарственной формы. Приведенные выше примеры с ЛРС (с учетом также правил использования родовидовых номенов), следовательно, принимают вид: *Menthae piperitae foliorum oleum aethereum, Belladonnae foliorum extractum spissum*.

Необходимость практического использования биноминальных названий растений в учебно-методическом плане требует учета двух важных моментов. Во-первых, ботанические номены дают большее, чем, например, анатомические, разнообразие структурно-синтаксических моделей и иное их количественное соотношение. Во-вторых, грамматическая структура русскоязычных двучленных номенов часто отличается от структуры их латинских аналогов.

В плане синтаксиса двучленных номенов следует обратить внимание на наличие моделей, в которых видовой эпитет грамматически является приложением, т.е. номенов со структурой «существительное в именительном падеже + существительное в именительном падеже» (*Artemisia absinthium, Achillea millefolium* и т.п.) и «существительное в именительном падеже + словосочетание, записанное через дефис, с существительное в именительном падеже» (*Capsella bursa-pastoris*, *Vaccinium vitis-idaea* и др.). Понятие приложения знакомо студентам из школьного курса русского языка, и для его пояснения достаточно одного-двух примеров (*бабушка-старушка, доктор Иванов*). На случаях с видовым эпитетом-словосочетанием можно остановиться подробнее, т.к. такие эпитеты сами могут демонстрировать различия синтаксических структур: *bursa pastoris* (досл. ‘сумка пастуха’), *uva ursi* (досл. ‘лоза медведя’) – несогласованное определение; *filix mas* (досл. ‘папоротник-муж’) – приложение; *vitis idaea* (досл. ‘идейская лоза’) – согласованное определение. Следует отметить, что двучленные названия с видовым эпитетом-существительным в родительном падеже (несогласованное определение) в латиноязычной ботанической номенклатуре редки (*Primula veris первоцвет весенний*, *Carum carvi тмин обыкновенный*), также, как и номены с видовым эпитетом-словосочетанием, а преобладающими синтаксическими способами выражения видового эпитета являются прилагательные (согласованные определения) и существительные в именительном падеже (приложения).

Серьезную методическую трудность представляет, на наш взгляд, формирование у обучающихся навыков использования целостных двучленных номенов, в противоположность уже сформированным навыкам дословного перевода свободных словосочетаний или, например, анатомических номенов. В первую очередь это вызвано широким использованием в русскоязычной ботанической номенклатуре прилагательного *обыкновенный* в функции видового эпитета. Проанализировав латинские ботанические названия только растений, упоминаемых в ГФ-XIV, мы выявили следующие соответствия русскому видовому эпитету *обыкновенный*: 1) латинское прилагательное *vulgaris* ‘обыкновенный’ – 6 номенов: *анис обыкновенный Anisum vulgare, душица обыкновенная Origanum vulgare, пижма обыкновенная Tanacetum vulgare, тимьян обыкновенный Thymus vulgaris, фенхель обыкновенный Foeniculum vulgare, персик обыкновенный Persica vulgaris*; 2) латинское прилагательное *communis* ‘общий, обыкновенный’ – 2 номена: *можжевельник обыкновенный Juniperus communis, клещевина обыкновенная Ricinus communis*; 3) другие латинские прилагательные – 5 номенов: *лён обыкновенный Linum usitatissimum*, досл. ‘обычнейший’, *рябина обыкновенная Sorbus aucuparia*, досл. ‘привлекающая птиц’, *сосна обыкновенная Pinus silvestris*, досл. ‘лесная’, *черёмуха обыкновенная Padus avium*, досл. ‘уединённая’, *золототысячник обыкновенный Centaurium erythraea*, досл. ‘эритрейский’; 4) латинские существительные-приложения – 9 номенов: *аир обыкновенный Acorus calamus*, досл. ‘аир камыш’, *дуб обыкновенный Quercus robur*, досл. ‘дуб (дерево) дуб (древесина)’, *дурман обыкновенный Datura stramonium*, досл. ‘дурман (лат.) вонючка (франц.)’, *ель обыкновенная Picea abies*, досл. ‘сосна ель’, *калина обыкновенная Viburnum opulus*, досл. ‘калина клён’, *красавка обыкновенная Atropa belladonna*, досл. ‘красавка (из греч.) красавка (из ит.)’, *мать-и-мачеха обыкновенная Tussilago farfara*, досл. мать-и-мачеха (от «изгонять кашель») мать-и-мачеха (от «нести муку»), *хмель обыкновенный Humulus lupulus*, досл. ‘хмель (слав.) хмель (ит.)’, *черника обыкновенная Vaccinium myrtillus*, досл. ‘черника мирт’; 5) латинские словосочетания-приложения (4 номена, разобранные выше).

Эти данные позволяют заключить, что самым распространенным соответствием русскому эпитету *обыкновенный* в латинской ботанической номенклатуре являются существительные-приложения, что требует от обучающихся не пословного перевода, а именно знания двучленных родовидовых ботанических номенов и воспроизведения их в готовом виде. Мы полагаем, что эти лексические единицы, после предварительного анализа синтаксической структуры, следует заучивать.

Заключение

Некоторые латинские названия лекарственных форм, русские аналоги которых впервые вводятся в ГФ-XIV (без перевода), уже имеют традицию употребления, частично закрепленную в действующих учебных пособиях по латинскому языку. Переводы терминов, не представленные в учебниках, а данные только в Приказе Минздрава РФ, как правило, требуют грамматической коррекции, что и составляет методическую задачу преподавателей латинского языка. В структуре названий лекарственного растительного сырья и препаратов из него грамматический принцип «сначала главное слово, затем зависимое» сменяется логическим «от общего к частному»: начальное место в термине закрепляется за названием растения, затем следует название его части (которое становится обязательным компонентом термина), название лекарственной формы с ее определением замыкает термин. Этот принцип распространяется и на названия препаратов из минерального и синтетического сырья. Расширяется использование ботанических биноминальных

названий растений, что требует в методическом плане подробного ознакомления студентов со структурой ботанических номенов, акцентирования внимания на неэквивалентности грамматической и лексической структуры русских и латинских номенов и формирования навыков употребления последних в готовом виде.

Литература (references)

1. Большой латинско-русский словарь. URL: http://linguaeterna.com/vocabula/alph.php [Bol'shoi latinsko-russkii slovar'. The comprehensive Latin-Russian dictionary (in Russian)]
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. URL: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php [Gosudarstvennaia Farmakopeia Rossiiskoi Federatsii. XIV izdanie. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV (in Russian)]
3. Государственная фармакопея Союза Советских социалистических республик. 11-е издание. М.: Медицина, 1990. [Gosudarstvennaia farmakopeia Soiuza Sovetskikh sotsialisticheskikh respublik. 11-e izdanie [The State Pharmacopoeia of the Union of Soviet Socialist Republics]. M.: Meditsina, 1990. (In Russian)]
4. Петрова Г. Вс. Фармацевтическая латинская терминология: учебник для студентов специальности «Фармация». – М.: МГУ, 2012. – 268 с. [Petrova G. Vs. Farmatsevticheskaia latinskaia terminologiia The pharmaceutical Latin terminology. M.: MGU; 2012 (in Russian)]
5. Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 июля 2016 года № 538н «Об утверждении перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203562/ [Prikaz ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 27 iiulia 2016 goda № 538n "Ob utverzhdenii perechnia naimenovanii lekarstvennykh form lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia'. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 27, 2016 No. 538n “On approval of the list of names of dosage forms of medicinal products for medical use” (in Russian)]
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.10.2018 г. № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России». URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71997630/ [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 31, 2018 No. 749 "On the approval of general pharmacopoeial monographs and monographs and invalidating some orders of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, the Ministry of Health and Social Development of Russia and the Ministry of Health of Russia” (in Russian)]
7. Регламентация назначения лекарственных препаратов и особенности выписывания рецептов на латинском языке: Учебно-справочное пособие для обучающихся в медицинских и фармацевтических образовательных организациях и для работников практического здравоохранения. – Пермь: ПГФА, 2016. – 122 с. [Reglamentatsiia naznacheniia lekarstvennykh preparatov i osobennosti vypisyvaniia retseptov na latinskom iazyke [The regulation of the prescription of drugs and the peculiarities of writing prescriptions in Latin]. Perm': PGFA; 2016. 122 p. (in Russian)]
8. Цисык А.З. Фармацевтическая латынь: учебно-методическое пособие. В 2 ч. Ч. 1 / А.З. Цисык, Н.А. Круглик, С.К. Ромашкевичус. – Минск: БМГУ, 2019. – 260 с. [Tsisyk A.Z., Kruglik N.A., Romashkevichus S.K. Farmatsevticheskaia latyn' [Pharmaceutical Latin]. V 2 ch. Ch. 1. Minsk: BMGU; 2019. 260 p. (in Russian)]
9. Boucherie A. Etymologies Francaises et patoises. Paris: Librairie de A. Frank, 1874
10. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), 10 th Edition. Knowledge database. URL: https://extranet.edqm.eu/publications/recherches_sw.shtml
11. Tampion // Online etymology dictionary. URL: https://www.etymonline.com/word/tampion?ref=etymonline_crossreference
12. Tappus // Du Cange et al. Glossarium mediae et infimae latinitatis. – Niort: L. Favre, 1883 – 1887. URL: http://ducange.enc.sorbonne.fr/TAPPUS

Информация об авторах

Данилина Наталия Ивановна – доктор филологических наук, доцент, профессор кафедры русского и латинского языков ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов. E-mail: danilina_ni@mail.ru

Носачёва Марина Игоревна – кандидат филологических наук, доцент кафедры русского и латинского языков ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов. E-mail: sgu0308@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

НЕКРОЛОГ

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.33

27 декабря 2021 года на 70 году ушёл из жизни кандидат медицинских наук старший научный сотрудник научно-исследовательского центра СГМУ Баженов Сергей Михайлович.

Баженов Сергей Михайлович (1952-2021)

Сергей Михайлович окончил Смоленский государственный медицинский институт в 1976 году. На протяжении всей жизни он отличался исключительным трудолюбием, был настоящим профессионалом своего дела, увлечённым и уважаемым человеком.

Закончив интернатуру, первые годы работал прозектором межрайонной прозектуры при Демидовской ЦРБ, а с 1980 года – врачом патологоанатомического отделения Смоленской областной клинической больницы.

Работу в ЦНИЛ (центральная научно-исследовательская лаборатория), ныне – НИЦ (научно-исследовательский центр), С.М. Баженов начал в декабре 1980 года в должности младшего научного сотрудника. С 1989 года после защиты кандидатской диссертации на тему «Особенности паренхиматозно-стромальных и иммунологических взаимоотношений при раке молочной железы I-II стадии» был избран на вакантную должность старшего научного сотрудника лаборатории.

С 1994 года совмещал работу в ЦНИЛ с обязанностями врача-патолога научно-исследовательской лаборатории Смоленского областного института патологии.

Всего перу Сергея Михайловича принадлежат более 200 научных работ, большинство из которых посвящены проблемам гистологической диагностики атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Также им были сделаны 10 рацпредложений, получено 3 патента на изобретения.

В последние годы Баженов С.М. возглавлял в НИЦ отдел патоморфологии, работал над докторской диссертацией на тему «Морфофункциональные особенности состояния слизистой оболочки желудка у детей с хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта».

На протяжении всего периода деятельности Сергей Михайлович оказал неоценимую помощь в подготовке докторских и кандидатских диссертационных исследований не одному десятку сотрудников вуза.

Сергей Михайлович был активным членом профсоюза медицинских работников, а с 2003 года более 20 лет являлся заместителем председателя профсоюзной организации СГМУ. В дополнение к основной работе, в 2016 году принял на себя обязанности начальника редакционного отдела

СГМУ, которые исполнял на протяжении последних 5-ти лет, обеспечивая бесперебойный выпуск 2-х журналов университета и другой печатной продукции.

Сергей Михайлович был поэтически одарённым человеком. За период творчества им создано более 800 поэтических произведений на философские темы и лирического содержания, многие из стихов посвящены природе Смоленщины.

Сергей Михайлович пользовался авторитетом и глубоким уважением коллег по вузу, являлся хранителем традиций ЦНИЛ, душой коллектива сотрудников научно-исследовательского центра.

Ректорат и сотрудники подразделений университета выражают соболезнования родным и близким по случаю скоропостижной и невосполнимой утраты.

Память о Сергее Михайловиче навсегда останется в сердцах коллег, учеников и сослуживцев.

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ» ЗА 2021 год (том 20)

№1

Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю., Хильманович Е.Н. Структурно-функциональные особенности первичных сперматоцитов семенников крыс в отдаленном периоде после воздействия липополисахарида *Escherichia coli*. – №1. – С. 5-11.

Voronkov A.V., Gerashchenko A.D., Lysenko T.A., Shabanova N.B., Voronkova M.P. Actoprotective activity of the katekhin hydrate flavonoid on the background of animal physical overloads. – №1. – С. 12-17.

Таубэ А.А., Романов Б.К. Экспертная оценка прогностических критериев неклинических исследований при регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения. – №1. – С. 18-25.

Беленький А.Э., Евсеев А.В., Евсеева М.А., Сурменев Д.В., Сосин Д.В., Данилов А.И., Шалаева О.Е., Переверзев В.А., Степанов Д.В. Влияние новых металлокомплексных веществ на устойчивость мышей к острой гипобарической гипоксии. – №1. – С. 26-32.

Федулова К.Д., Изможерова Н.В., Иванова А.В. Моделирование взаимодействия риамиловира с n-цепью белка hsp90α. – №1. – С. 33-37.

Фоминых С.Г., Данилов А.И., Кальченко Е.В., Гонношенко В.Н., Хайкина Е.В., Евсеев А.В. Построение интервального прогноза количественных и качественных свойств *K. pneumoniae* как основного возбудителя нозокомиальной пневмонии. – №1. – С. 38-44.

Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Виды повреждения и гибели нервных клеток. – №1. – С. 45-50.

Bon E.I., Zimatkin S.M., Maksimovich N.E. Effect of hypoxia on morphofunctional characteristics of brain neurons and molecular markers of ischemic hypoxia. – №1. – С. 51-57.

Рачеева Ю.В., Авчинникова Д.А., Быкова А.В., Хорошкеева Я.Ю., Хоруженко О.М. Динамика состояния и лабораторный профиль пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией. – №1. – С. 58-64.

Голованова Е.Д., Айрапетов К.В., Деменкова А.И., Жигунова А.С., Баженова Д.С. Особенности композиционного состава тела у пациентов зрелого и пожилого возраста. – №1. – С. 65-71.

Блажко А.С., Переверзев В.А., Сикорский А.В, Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Никитина О.С., Разводовский Ю.Е., Вэлком М.О., Корзун Д.Л., Переверзева Е.В. Динамика показателей распространённости употребления алкоголя и трезвого образа жизни у молодежи разного пола и возраста. – №1. – С. 72-80.

Айрапетов К.В., Голованова Е.Д., Иванова А.И., Маврова А.А. Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гериатрическими синдромами. – №1. – С. 81-86.

Голованова Е.Д., Антонюк Е.А., Маршутин Н.А., Жукова Н.А. Анализ антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в амбулаторной практике. – №1. – С. 87-93.

Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В., Понамарева Н.С. Эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции среди детского населения. – №1. – С. 94-100

Усачева Н.Э., Мякишева Т.В., Новиков В.Е. Иммунодиагностика туберкулезной инфекции у детей. – №1. – С. 101-106.

Королева А.Е., Бекезин В.В., Мешкова Р.Я., Сазоненкова Л.В., Волкова Е.В. Особенности сенсибилизации и показателей гуморального иммунитета у детей с аллергическим ринитом в зависимости от индекса массы тела. – №1. – С. 107-112.

Свобода П.Н., Шестакова В.Н., Сосин Д.В., Боровкова В.Н., Бурлакова П.В., Васильцова А.А., Воскресенская О.Н. Специфика здоровья детей 7-10 летнего возраста с дислексией, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних. – №1. – С. 113-119.

Боровых М.В., Шестакова В.Н., Сосин Д.В., Боровкова В.Н., Свобода П.Н., Васильцова А.А., Воскресенская О.Н. Особенности менструального цикла у девочек подросткового возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних. – №1. – С. 120-124.

Мусаев У.С., Толоров Ж.Ж., Айтикеев А.У. Меры профилактики раневых осложнений при остром калькулезном холецистите и их эффективность. – №1. – С. 125-130.

Кечемайкина М.И., Семелёва Е.В. Анализ показателей деятельности хирургических отделений в республике Мордовия. – №1. – С. 131-136.

Варфоломеев Д.И., Самодай В.Г. Оригинальное устройство для обработки вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава. – №1. – С. 137-142.

Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Особенности взаимоотношений клеточного микроокружения эндометриоидных кист и их изменения в процессе эволюции кисты. – №1. – С. 143-151.

Соловьев В.И., Иванова А.И., Семкина Е.Н. Достоверность иммунохимического метода fob gold в ранней диагностике колоректального рака. – С. 152-158.

Рамазанов Г.Р., Шевченко Е.В., Измайлова А.М., Степанов В.Н., Ковалева Э.А., Муслимов Р.Ш., Петриков С.С. Внутричерепная гипотензия. – №1. – С. 159-167.

Курдюков Е.Е., Митишев А.В., Водопьянова О.А., Антропова Н.В., Суханова А.В. Методика количественного определения суммы фенилпропаноидов в сырье моринги. – №1. – С. 168-174.

Ворончихина А.П., Полоничко И.А., Курдюков Е.Е., Семенова Е.Ф., Шелудякова Ю.Б. Морфолого-анатомическое исследование плодов дерезы китайской *Lycium chinense* Mill. – №1. – С. 175-181.

Дьякова Н.А. Динамика изменения содержания инулина в корневищах и корнях девясила высокого в процессе вегетации. – №1. – С. 182-185.

Косарева Е.А., Дехнич С.Н., Клыков А.И. Проблемные вопросы контроля качества медицинской помощи в системе здравоохранения Российской Федерации. – №1. – С. 186-195.

Лосенкова С.О., Крикова А.В., Фаращук Н.Ф., Новиков В.Е., Козлов С.Н., Федосов Е.А., Лямец Л.Л. Цикловая методическая комиссия фармацевтических дисциплин на рубеже 100-летия СГМУ. – №1. – С. 196-203.

№2

Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Дорошенко Е.М., Переверзев В.А., Максимович Н.Е., Семененя И.Н. Эффекты совместного использования l-аргинина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на спектр аминокислот и биогенных аминов коры больших полушарий при субтотальной ишемии головного мозга. – №2. – С. 5-11.

Новогродская Я.И. Гомоцистеин и другие серосодержащие соединения в тканях крыс при тиоацетамидном поражении печени. – №2. – С. 12-17.

Илларионова Е.А., Гончикова Ю.А., Костенко Е.С. Методика изолирования невирапина из растворов и биологических жидкостей для целей химико-токсикологического анализа. – №2. – С. 18-25.

Bon E.I., Lychkovskaya M.A. Diabetes mellitus – approaches to experimental modeling and molecular marker. – №2. – С. 26-35.

Мяконький Р.В., Каплунов К.О., Краюшкин С.И., Гасанов И.И., Дудкина А.А. Трудности прижизненной диагностики гранулематоза вегенера в условиях инфекционного (ковидного) госпиталя. – №2. – С. 36-46.

Чухонцева Е.С., Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Магнитно-резонансная диагностика хронической ишемии головного мозга ранней стадии с применением транскраниальной электростимуляции. – №2. – С. 47-53.

Руссиянов В.В., Руссиянов А.В. Результаты пролонгированного лечения гэрб с применением ингибиторов протонной помпы у амбулаторных больных. – №2. – С. 54-58.

Симоненко В.В., Вакал Т.Н., Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И. Неврологические осложнения после коронавирусной инфекции. – №2. – С. 59-64.

Шнайдер Н.А., Донцева Е.А., Насырова Р.Ф. Витамин Д и болезнь Альцгеймера. – №2. – С. 65-76.

Лозбенев Ф.С., Морозова Т.Г. Преимущества диффузионно-взвешенных изображений в лучевой диагностике алкогольной болезни печени. – №2. – С. 77-84.

Деревцов В.В., Козлова Л.В., Иванов Д.О., Антонова Л.К., Щербакова М.Ю., Бекезин В.В., Неудахин Е.В. Оценка состояния вегетативной нервной системы у доношенных детей грудного возраста: поперечное исследование. – №2. – С. 85-91.

Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Иванова Е.В., Деркач Т.А. Взаимосвязи эхокардиографических параметров и маркеров метаболического статуса у детей от матерей с сахарным диабетом. – №2. – С. 92-99.

Балко О.А., Сапожников В.Г. Течение хронического гастродуоденита ассоциированного с H. pylori у детей с различными типами конституции. – №2. – С. 100-105.

Симакина Е.Н., Морозова Т.Г. Дифференциально-диагностическое значение бесконтрастной asl-перфузии печени при мрт для пациентов с вирусными гепатитами. – №2. – С. 106-114.

Федосеев А.В., Бударев В.Н. Оптимизация компрессионного гемостаза при кровотечениях из вен пищевода. – №2. – С. 120-124.

Ходжамурадов Г.М., Давлатов А.А., Мирзоев М.Н., Шаймонов А.Х., Юнусов И.А., Шамсов Н.Х. Послеоперационная профилактика развития рубцов, посредством клеточных технологий, у лиц с последствиями ожогов. – №2. – С. 125-129.

Аракелян М.А., Соловьев В.И., Зуй В.С. Непосредственные результаты лечения опухолей кожи в онкохирургическом отделении Смоленской областной клинической больницы 2017-2019 гг. – №2. – С. 130-136.

Семенов А.М., Ляхов А.О., Макаров А.В. Аналитическая оценка количества летальных исходов в состоянии алкогольного опьянения. – №2. – С. 137-141.

Дмитриев И.В., Доросевич, Абросимов С.Ю. Особенности патоморфологии шока. – №2. – С. 142-149.

Цыганкова Е.А., Корнева Ю.С. Применение спектроскопических методов в исследованиях новообразований в биологических тканях. – №2. – С. 150-156.

Абдурахманов А.М., Степанова Э.Ф., Огай М.А., Нам Н.Л., Поздняков Д.И., Баркаев Г.С., Лосенкова С.О. Фармакологические исследования новых лекарственных форм с дипиридамолом. – №2. – С. 157-163.

Лежнева Л.П., Темирбулатова А.М., Чахирова А.А. Технологические изыскания по созданию лечебно-косметического лосьона с сухим экстрактом скумпии кожевенной. – №2. – С. 164-170.

Полупанова Ю.В., Качкин К.В. Фармакогностический анализ створок разных сортов фасоли обыкновенной (Phaseolus vulgaris L.). – №2. – С. 163-170.

Лунина Н.Ф., Булыгина О.В. Роль Н.В. Попова в становлении отечественной судебной медицины. – №2. – С. 171-178.

Виноградова Е.В., Макарова О.Ю., Королева А.Е., Бекезин В.В., Муравьев А.А. Взаимосвязь дефицита витамина d и метаболических рисков, ассоциированных с ожирением, у детей и подростков (обзор). – №2. – С. 179-187.

Ячейкина Н.А., Алимова И.Л., Плутенко Е.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с ожирением. – №2. – С. 188-195.

№3

Сташина Е.В., Ганзенко М.А., Лисовский А.Д., Маградзе Р.Н., Козар Я.В., Фисенко Д.Е., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Моноаминергическая система головного мозга крыс после пренатальной модуляции холинотропными препаратами. – №3. – С. 5-11.

Лис Р.Е., Аладьева Т.Л., Шимчук Е.И. Активность ферментов в цитоплазме гепатоцитов плодов, полученных от самок белых крыс, с изменённым Т-клеточным иммунитетом во время беременности. – №3. – С. 12-17.

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Малыхина А.В. Нейроглия и ее роль в патогенезе ишемического повреждения головного мозга, иммуногистохимические маркеры нейроглии. – №3. – С. 18-24.

Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Яснецов В.В., Кулагин К.Н. Фармакотерапия отека головного мозга: современное состояние проблемы. – №3. – С. 25-42.

Яковлева Е.Е., Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Проблема off-label назначений в терапии неонатальных судорог. – №3. – С. 43-50.

Блажко А.С., Переверзев В.А., Сикорский А.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Юреня Е.В., Переверзева Е.В. Уровень гликемии натощак, его динамика после приёма 75 г глюкозы и распространённость нарушений её обмена у здоровых молодых женщин, употребляющих алкоголь. – №3. – С. 51-65.

Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Яковлева Е.Е. Синдром Эйди (синдром миотонического зрачка) при мигрени с аурой у подростка (клиническое наблюдение). – №3. – С. 66-71.

Алексеева В.А., Овсянкин А.В., Кузьминова Е.С., Крикова А.В., Крутикова Н.Ю., Зайцева В.М. Профилактика и лечение остеопений у детей и подростков в Российской Федерации. – №3. – С. 72-79.

Нежкина Н.Н., Тимофеева Л.Н. Психофизическая тренировка у подростков с высоким нормальным артериальным давлением. – №3. – С. 80-84.

Николаева Т.Н., Майден И.В., Климачев А.М. Системное кровообращение при различной динамике артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных. – №3. – С. 85-89.

Мамадалиев Д.М., Бибиков В.Н., Литвинов А.А., Ульбашев Д.С. Острый коронарный синдром у пациента, инфицированного SARS-COV-2. – №3. – С. 90-94.

Мусаев А.И., Кулбаев У.А., Алиев М.Ж. Клинические результаты баллонной ангиопластики у больных с ишемической и нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. – №3. – С. 95-100.

Ибраимов Д.С., Алиев М.Ж., Жусуп уулу Улан. Коррекция синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите с использованием 5-фторурацила и ронколейкина. – №3. – С. 101-107.

Соловьев В.И., Зуй В.С., Бочкова М.А. Продолжительность безрецидивного течения между радикальной операцией и появлением метастазов у пациентов с меланомой кожи T1-T4NOMO и T1-T4NXM0. – №3. – С. 108-115.

Рындин А.А., Соловьев В.И., Зуй В.С. Маркер системного воспаления как фактор прогноза тяжелых осложнений после радикальной цистэктомии. – №3. – С. 116-124.

Рамазанов Г.Р., Файн А.М., Ахматханова Лх.Б, Клычникова Е.В., Кузьмина И.М., Новиков Р.А., Петриков С.С. Возможность проведения экстренного хирургического вмешательства на фоне приема оральных антикоагулянтов. – №3. – С. 125-131.

Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Никитина Т.Н., Пономарева Н.И. Способ ингибирования полифенолоксидазы в яблочных выжимках при получении сорбентов. – №3. – С. 132-138.

Дьякова Н.А., Великанова Л.А. Регрессионный анализ в разработке методики выделения и количественного определения водорастворимых полисахаридов корневищ и корней девясила. – №3. – С. 139-149.

Привалова Е.Г., Цыренжапов А.В., Мирович В.М. Разработка компонентного состава растительной композиции гинекологической противовоспалительного действия. – №3. – С. 150-155.

Курмангулов А.А, Крошка Д.В, Кононыхин А.А. Содержательные решения систем информирования медицинских организаций Российской Федерации. – №3. – С. 156-162.

Гурьянов П.С. Изучение подходов к совершенствованию фармацевтического образования граждан Марокко, обучающихся в России. – №3. – С. 163-169.

Атрощенко А.М., Соколова М.Г., Моисеенкова Л.Г., Мазур А.С. Обоснование экономической и социальной целесообразности внедрения мобильных клинических биохимических лабораторий (на примере Смоленской области). – №3. – С. 170-178.

Дмитриев М.В., Андреев В.А., Дмитриева Е.В., Крикова А.В., Кожурина А.А., Козлов Р.С. Федеральная инновационная площадка: изучение склонности обучающихся в медицинском университете к аддиктивному поведению. – №3. – С. 179-185.

№4

Шабанова Н.Б., Геращенко А.Д., Лысенко Т.А., Воронков А.В.[2] Антиоксидантные, антирадикальные, хелатирующие свойства мексидола и производного пиримидина pir-4 в условиях экспериментальной церебральной ишемии мозга крыс. – №4. – С. 5-11.

Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Евсеева М.А., Переверзев В.А., Беленький А.Э., Данилов А.И., Сосин Д.В. Сравнительная оценка эффективности и токсичности металлокомплексного соединения πQ2721 и антигипоксанта амтизола. – №4. – С. 12-18.

Хайкина Е.В., Якушина А.О., Саакян А.А., Кабанков В.В. Хайкин А.М. Анализ практики самолечения нестероидными противовоспалительными средствами среди студентов Смоленского государственного медицинского университета. – №4. – С. 19-24.

Данилов А.И., Сливкин М.Д., Евсеев А.В., Фоминых С.Г., Шукиль Л.В. Особенности таргетной терапии в онкологической практике. – №4. – С. 25-29.

Bon E.I., Malykhina A.V. Dystrophic changes of rat cerebral neurons. – №4. – С. 30-36.

Блажко А.С., Переверзев В.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Юреня Е.В., Еремейчик С.М., Шиманец С.В., Разводовский Ю.Е., Переверзева Е.В. Содержание инсулина в крови и функциональная активность бета-клеток поджелудочной железы у молодых женщин, не употребляющих и употребляющих алкоголь. – №4. – С. 44-58.

Кравцива А.В., Гуляева А.А., Голованова Е.Д., Айрапетов К.В. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19. – №4. – С. 59-65.

Чудаева О.В., Титова Н.Е., Чудаева Е.И., Агеенкова О.А. Клинический случай трансплантации сердца у пациента с аневризмой левого желудочка, перенесшего инфаркт миокарда. – №4. – С. 66-72.

Митрохина Р.В., Клягина В.А., Базина И.Б., Козырев О.А., Павлова М.В., Зубков С.К. Особенности сосудистого поражения и течение инфаркта миокарда у пациентов трудоспособного возраста. – №4. – С. 73-78.

Свобода П.Н., Богормистрова В.А., Шестакова В.Н., Удовенко А.А., Сосин Д.В. Показатели кистевой силы у детей 11-14 лет с учетом пола, возраста и типа семьи. – №4. – С. 79-84.

Алимова И.Л., Ибатулин А.Г., Демяненко А.Н., Цветная И.Н., Бельдин Н.В. Клиническй случай псевдогипоальдесторонизма 1-го типа у новорожденного ребенка. – №4. – С. 85-90.

Мяконький Р.В., Каплунов К.О., Краюшкин С.И., Рындина Ю.А. Пневмомедиастинум и подкожная эмфизема у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): распространенность, вероятные причины, диагностика и тактические решения. – №4. – С. 91-102.

Шестакова В.Н., Богормистрова В.А., Свобода П.Н., Удовенко А.А. Тарасов А.А., Лабузов Д.С, Сосин Д.В. Особенности формирования различных форм острого аппендицита у детей с учетом пола, возраста и состояния здоровья. – №4. – С. 103-108.

Акулёнок Е.В., Родин А.В., Иванишкина Е.В., Нанкевич И.Н. Эндоскопическая оценка изменений толстой кишки у больных с синдромом раздраженного кишечника. – №4. – С. 109-114.

Койшибаев Ж.М., Койшибаева Л.М., Тургунов Е.М., Азизов И.С. Основные предикторы, влияющие на качество жизни пациентов, до и после холецистэктомии. – №4. – С. 115-124.

Соловьев В.И., Зуй В.С., Брук С.Л. Степень выраженности лечебного патоморфоза злокачественных опухолей прямой кишки после комплексного лечения в смоленском областном онкологическом клиническом диспансере. – №4. – С. 125-132.

Наджафова Вафа Низами кызы. Информативность методов лучевой диагностики в выявлении гемангиом печени. – №4. – С. 133-138.

Караваева Т.М., Максименя М.В., Епифанцева Н.В., Паршина А.А., Скобова Ю.В., Чикичева Е.А., Чикичева М.А. Сдвиги некоторых молекулярных показателей иммунной системы у IgG-позитивных лиц к герпесной микст-инфекции. – №4. – С. 139-143.

Лапшина И.С., Мякишева Т.В. Проблема коинфекции туберкулез и вич в современных эпидемиологических условиях. – №4. – С. 144-150.

Новиков А.С., Крикова А.В., Дмитриева Е.В., Игнатова Н.Б., Буньков К.В., Дмитриев И.В., Киреева О.К., Данилов А.А. Туберкулез на фоне коинфекций: медико-социальная проблема в Смоленской области. – №4. – С. 151-161.

Путнева А.С., Мищенко М.Н., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П. Изменение уровня биологически-активных веществ, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, как патофизиологический аспект развития кариеса. – №4. – С. 162-166.

Кадилаева З.А., Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф., Огай М. А., Поздняков Д.И., Нам Н.Л., Зилфикаров И.Н., Морозов Ю.А., Давыдова В.В. Фармакологические исследования антипиретического действия и ранозаживляющей активности препаратов калины обыкновенной. – №4. – С. 167-173.

Бркич Г.Э., Пятигорская Н.В. Разработка методики подтверждения подлинности фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана методом ЯМР- спектроскопии. – №4. – С. 174-180.

Тимченко Т.В., Мезенова Т.Д., Компанцев Д.В., Маркова О.М., Компанцев В.А., Зяблицева Н.С., Санникова Е.Г., Васина Т.М. Разработка методики количественного анализа пентоксифиллина в микрочастицах методом тонкослойной хроматографии и ее валидация. – №4. – С. 181-187.

Дьякова Н.А. Экспериментальный подбор оптимальных технологических параметров ультразвуковой экстракции инулина. – №4. – С. 188-193.

Курдюков Е.Е., Семенова Е.Ф., Водопьянова О.А., Пономарёва Т.А., Бибякова Л.Н., Финаенова Н.В. Разработка числовых показателей качества для стандартизации листьев стевии (*Stevia Rebaudiana* Bertoni). – №4. – С. 194-201.

Кириллина К.С, Чирикова Н.К. Фенольные соединения *Pyrola Incarnata* (DC.) Freyn и *Pyrola Rotundifolia* L., произрастающих в Якутии. – №4. – С. 202-207.

Klykov A.I., Dekhnich S.N., Kosareva E.A., Morozova A.S. Comparative evaluation of the use of google services and the webinar.ru platform in the educational process at the department of public health and healthcare. – №4. – С. 208-212.

Таубэ А.А. Реализация компетентностного подхода в подготовке кадров высшей квалификации для фармацевтической промышленности. – №4. – С. 213-222.

Ростова Н. Б., Яборова О. В., Солонинина А.В., Белоногова В.Д., Турышев А.Ю. Интеграция разных профильных знаний для освоения дисциплины «Лекарствоведение» в рамках получения фармацевтического среднего профессионального образования. – №4. – С. 223-228.

Данилина Н.И., Носачёва М.И. Государственная фармакопея xiv издания в системе преподавания латинского языка студентам медицинских специальностей. – №4. – С. 239-235.

Некролог памяти старшего научного сотрудника научно-исследовательского центра Смоленского государственного медицинского университета Баженова Сергея Михайловича. – №4. – С. 236-237.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, по клинической медицине, по фармацевтическим наукам. Формы публикаций – оригинальные статьи и обзоры. По согласованию с редколлегией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 7-10 источников.
Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы 30-40 источников.

Структура рукописей

- УДК
- Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.
- Фамилии и инициалы авторов.
- Сведения об учреждении, в котором была выполнена работа, почтовый адрес учреждения.
- Резюме (150-250 слов), включающее разделы: цель, методика, результаты, заключение. Ключевые слова – от 3 до 7. В резюме и ключевых словах допускается использование лишь общепринятых сокращений.
- Перевод на английский язык названия статьи, почтового адреса учреждения, резюме, ключевых слов. Фамилии и инициалы автора (авторов) даются в транслитерации.
- Текст публикации включает разделы: введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы или заключение. Во **введении** должны отражаться актуальность проблемы и цель исследования. **Методика** должна подробно информировать о содержании технологических приемов, формате статистической обработки. При описании экспериментальных и клинических процедур необходимо подтвердить их соответствие российским или международным этическим нормам проведения научных исследований. При описании **результатов исследования** не допускается дублирование данных в тексте, рисунках и таблицах. В **обсуждении результатов исследования** рекомендуется сделать акцент на сопоставление полученных результатов с результатами других авторов, проводивших исследования по близкой тематике. В **выводах (заключении)** не допускается простое повторение данных, изложенных в результатах исследования.
- Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к содержанию статьи или обзора. Название источников следует давать без сокращений. Фамилии авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения в русском варианте: для обозначения тома – Т., номера издания – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.
- Внутренняя структура научных обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftOfficeWord 2003, 2007, 2010), №11 (для таблиц – от №9-10) через 1,5 интервала *без переносов*, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, *абзац устанавливается системно*. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате *.bmp, *.jpeg, *.jpg, *.tiff) – должны быть вставлены в электронную копию статьи. Не допускаются представление рисунков, выполненных с помощью ресурсов редактора Word. Цветные иллюстрации принимаются по согласованию с редакцией. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Таблицы создаются средствами редактора Word. Все табличные графы должны иметь заголовки. Минимальная величина табличного шрифта – №9. *Сокращения слов в таблицах не допускается*. Размер таблицы – не более 1 страницы. Толщина сетки (линий) таблицы – 0,25. Единицы измерения даются в системе СИ.
При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире « – » и дефис « - ». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08
Фармакологический профиль нового атипичного нейролептика…
Шабанов П.Д., Карпова И.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

Резюме
Цель. Изучение роли системы дофамина, ГАМК, опиоидов и входящих натриевых каналов нейронов прилежащего ядра для подкрепляющих эффектов ряда психоактивных веществ (психостимуляторов, опиатов, опиоидов) на условную реакцию предпочтения места у крыс.
Методика. Крысам самцам Вистар вживляли микроканюли в прилежащее ядро (система расширенной миндалины) …
Результаты. Большинство исследованных блокаторов уменьшало…
Заключение. Сделан вывод, что в прилежащем ядре сопрягаются…
Ключевые слова: артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Pharmacological profile of new atypical neuroleptic …
Shabanov P.D., Karpova I.Yu.
Kirov Military Medical Academy, 6 , Akademika Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia

Abstract
Objective. To clear up the significance of dopamine, GABA, opioids and sodium influx ionic currents of the nucleus accumbens neurons for the reinforcing effects of a number of psychotropic drugs (opiates, opioids, psychostimulants) on conditioned place preference (CPP) in experimental rats.
Methods. The microcannules were implanted into the nucleus accumbens (the extended amygdala system) of the Wistar male rats to inject the drugs studied…
Results. The majority of the blockers studied decreased…
Conclusion. Therefore, the different mechanisms…
Keywords: arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

Введение
В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих …
Целью работы явилось изучение процессов…

Методика
Исследование выполнено с участием 13-ти испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса …

Результаты исследования
Обсуждение результатов
Выводы (или заключение)
Литература (references)

Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Сначала в алфавитном порядке перечисляются источники на русском языке с транслитерацией, выполненной буквами латинского алфавита, а также с переводом источников на английский язык. Затем продолжают список источники на иностранных языках (без транслитерации). Названия источников приводятся без сокращений.

Примечание: на сайте http://www.translit.ru/ *можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BSI).*

Пример ссылки на статью в журнале:
Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – Т.28, №3. – С. 290-291. [Jasnecov V.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1994. – T.28, N3. – P. 290-291. (in Russian)]

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neuroscience Biobehavioral Review. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

Пример ссылки на статью в сборнике:
Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78. [Lebedev A.A. *Jemocional'noe povedenie / Pod red. E.S. Petrova.* Emotional Behavior / Ed. E.S. Petrov. – Saint-Petersburg: Piter, 2000. – P. 56-78. (in Russian)]

Пример ссылки на монографию:
Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб: Элби-СПб, 2004. – 224 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Farmakologija antigipoksantov.* Parmacology of Antihypoxants. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2004. – 224 p. (in Russian)]

Sutton J.R., Coates G., Remmers J. Hypoxia. – Philadelphia: B.C. Decker, 1990. – 198 p.

Пример ссылки на материалы конференции:
Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Тула, 2000. – С. 87-89. [Nikitina G.M., Ivanov V.B. *Zdorov'e v XXI veke: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii.* Health in XXI century: Materials of the All-Russian Science-Practical Conference. – Tula, 2000. – P. 87-89. (in Russian)]

Пример ссылки на патент:
Брук Т.М., Гелетин П.Н., Евсеев А.В. и др. Способ регистрации моторной работы жевательной мускулатуры у человека // Патент РФ на изобретение №2561332. Опубликовано 27.08.2015. Бюллетень №24. [Bruk T.M., Geletin P.N., Evseev .V. i dr. *Sposob registracii motornoj raboty zhevatel'noj muskulatury u cheloveka*. Method of masticatory registration in human being // Patent of Russian Federation N2561332. Publication 12.08.2015. Bulletin N24. (in Russian)]

Пример ссылки на интернет-публикацию:
Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: Международный научный интернет-журнал. 21.03.11. URL:http:/www.oim.ru/reader.aspnomer [Sidorov P.I. Obrazovanie: Mezhdunarodnyj nauchnyj internet-zhurnal. International Science Internet Journal. 21.03.11. URL:http:/www.oim.ru/reader.aspnomer (in Russian)]

Примеры ссылки на диссертацию и автореферат диссертации:
Чикунов С.О. Повторная реабилитация пациентов после ранее проведенного ортопедического стоматологического лечения: Дис. … докт. мед. наук. – СПбГМУ, 2014. – 434 с. [Chikunov S.O. *Povtornaja reabilitacija pacientov posle ranee provedennogo ortopedicheskogo stomatologicheskogo lechenija (doctoral dis.).* Repeated rehabilitation of patients after previous orthopedic stomatology therapy (Doctoral Thesis). – SPbSMU, 2014. – 434 p. (in Russian)]

Курчанинова М.Г. Сравнительное изучение эффективности различных методов гигиены полости рта при проведении ортодонтического лечения: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2010. – 26 с. [Kurchaninova M.G. *Sravnitel'noe izuchenie jeffektivnosti razlichnyh metodov gigieny polosti rta pri provedenii ortodonticheskogo lechenija (kand. dis.).* Comparative study of efficiency of different methods of oral cavity hygiene in orthodontic treatment (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2010. – 26 p. (in Russian)]

Представленная в редакцию рукопись на последней странице должна содержать сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность по месту работы, e-mail.

Рукопись *подписывается* всеми авторами. Подписи означают согласие на публикацию по правилам журнала, а также гарантию оригинальности рукописи.

Каждая статья подвергаются двустороннему слепому рецензированию (double-blind). По результатам рецензирования принимается решение о целесообразности опубликования статьи. Отклоненные и оформленные не по правилам статьи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи, изменять размер рисунков и таблиц. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Пакет документов, направляемых в редакцию, включает текст статьи в 2-х экземплярах, электронную копию, разрешение на публикацию. В случае направления статьи по *электронной почте* в раздел

«Информация об авторах» сканированные подписи инсталлируются в режиме «вставить рисунок». Разрешение на публикацию представляется в цветном PDF формате.

Этические вопросы

Авторство. Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Право называться автором основывается на следующих фактах: 1) значительном вкладе в концепцию и дизайн исследования или в анализ и интерпретацию данных; 2) подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений; 3) окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Участие, заключающееся лишь в обеспечении финансирования или подборе материала для статьи, не оправдывает включения в состав авторской группы. Общее руководство исследовательским коллективом также не признается достаточным для авторства. Редакция вправе уточнять у авторов вклад каждого в написание статьи. Данная информация может быть опубликована.

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, но оказавшие помощь в проведении исследования по сбору, анализу и интерпретации данных, предоставлению материалов и инструментов, должны быть перечислены с их согласия в разделе *«Благодарности»***.** Порядок перечисления авторов определяется их совместным решением.

Конфликт интересов. Конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации (автор, рецензент или редактор) имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и платными заключениями экспертов), прямые или через близких родственников. Возможны и другие причины – личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов.

Авторы при представлении рукописи несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку, а также другое финансовое или личное участие. Должна быть описана роль спонсора/спонсоров в структуре исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных.

Авторы должны указывать имена тех, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным конфликтом интересов. Если авторы не уверены в наличии конфликта интересов, они должны объяснить ситуацию редактору для её оценки.

Рецензенты должны сообщать редакции обо всех конфликтах интересов, которые могут повлиять на их мнение о рукописи; они должны отказаться от рецензирования конкретной статьи, если считают это оправданным. В свою очередь редакция должна иметь возможность оценить объективность рецензии и решить, не стоит ли отказаться от услуг данного рецензента.

Редколлегия может использовать информацию, представленную в сообщениях о наличии конфликта интересов и о финансовом интересе, как основу для принятия редакционных решений.

Редакторы, которые принимают решения о рукописи, не должны иметь личного, профессионального или финансового интереса/участия в любом вопросе, который они могут решать. Другие члены редакционного коллектива, если они участвуют в принятии решений, должны предоставить редакторам описание их финансовой заинтересованности (так как она может иметь влияние на редакторские решения) и отказаться от участия в принятии решения, если имеет место конфликт интересов.

Соблюдение прав больных и конфиденциальность. Больные имеют право на сохранение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Позволяющая установить личность информация, включая имена больных, инициалы, номера больниц и историй болезни, не должна публиковаться в виде письменных описаний, фотографий и родословных, если только эта информация не представляет большую научную ценность или если больной (или родитель, или опекун) не предоставит (предоставят) письменное согласие на публикацию. Авторы должны сообщить больным, существует ли вероятность того, что материал, позволяющий установить личность, после публикации будет доступен через

Интернет. Авторы должны предоставить в редакцию письменное *информированное согласие* больного на распространение информации и сообщить об этом в статье.

Защита человека и животных при проведении научного исследования. Если в статье имеются описания экспериментов с участием человека/людей, авторы должны указать, проводились ли они в соответствии с этическими стандартами комитета, ответственного за эксперименты с участием человека/людей (входящего в состав учреждения или национального) и Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. В сомнительных случаях авторы должны представить обоснование их подходов и доказательство того, что рецензионный совет учреждения утвердил вызывающие сомнения аспекты исследования. При изложении экспериментов с участием животных авторы должны указать, выполнялись ли требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, требования национального руководства и руководства учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных.

Публикация отрицательных результатов. Многие исследования, показывающие отрицательные результаты, в действительности являются нерешающими/неокончательными. Возможность публикации неокончательных результатов исследований рассматривается редколлегией в особом порядке, так как часто такие статьи не имеют биомедицинской ценности и расходуют принадлежащие журналу ресурсы.

Множественные публикации. Редакция не рассматривает рукописи, одновременно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации. Эта политика не исключает рассмотрение статьи, не принятой к публикации другим журналом, или полного описания, представленного после публикации предварительных результатов, т.е. тезисов или постерных сообщений, представленных на профессиональных конференциях.

Проверка на неправомерные заимствования. Редакционная коллегия журнала информирует авторов, что статьи, направляемые для опубликования в журнале «Вестник СГМА», проходят проверку на наличие неправомерных заимствований. При наличии неправомерных заимствований редакционная коллегия отклоняет публикацию статьи.

Переписка. Читатели в случае необходимости могут направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, которые будут напечатаны в журнале. При желании авторы статей могут ответить на замечания.

Авторские экземпляры не предусмотрены. Журнал можно получить только по подписке.

С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, можно ознакомиться на сайте www.ICMJE.org на английском языке, 2010 г., а также на русском языке http://www.scardio.ru/content/images/documents/Trebovania2010.pdf

Адрес редакции:
Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, СГМУ, кафедра нормальной физиологии, к. 331.

Контактные телефоны:
(4812) 55-47-22 – редакция журнала «Вестник СГМА»,
(4812) 55-31-96 – научная часть СГМУ.

Электронный адрес редакции:
dr.DanAndr@yandex.ru

ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

«Вестник Смоленской государственной медицинской академии» в отношении содержания публикуемых статей и размещения информационных материалов

Дата принятия: 1 сентября 2017 года

Срок действия: постоянно

Утверждаю

Главный редактор,
чл.-корр. РАН, профессор

Р.С. Козлов

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля научного журнала, которые должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам публикаций, рецензентам, членам редакционной коллегии и редакционного совета, сотрудникам редакции, рекламодателям.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого рабочего состояния журнала, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях, начинаниях, предназначенная для широкого круга лиц, формирующая или поддерживающая соответствующий интерес к физическому, юридическому лицу, товарам, идеям, начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний (Федеральный закон «О рекламе от 14.06.1995).

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах журнала только на платной основе.

Журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» гарантирует равные условия всем организациям-производителям медицинского оборудования, лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения в отношении размещения адекватных информационных материалов на своих страницах.