

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 22, №3*

2023





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2023, Т.22, №3**

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

**Учредитель**

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

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

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

ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные результаты  
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,  
на соискание учёной степени доктора наук.

(Распоряжение Минобрнауки России от 28.12.2018 г. №90)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

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

**Адрес редакции и издателя**

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

Смоленский государственный медицинский университет

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

E-mail: [dr.danandr@yandex.ru](mailto:dr.danandr@yandex.ru), [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

16+

Дата выхода 29.09.2023 г.

Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»

Тираж 900 экз.

Цена свободная (отпускается по подписке)

**Отпечатано:**

в ООО «СГТ»

214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16

Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

## **Главный редактор**

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

## **Административная группа:**

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

## **Редакционная коллегия:**

А.В. Авчинников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И.И. Балаболкин, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); А.В. Борсуков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И. Вавер, докт. фармац. наук, проф. (Польша, Варшава); В.А. Глотов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); А.И. Данилов, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); В.В. Зинчук, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Г.М. Кавалевский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Е.И. Каманин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, проф. (РФ, Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, проф. (РФ, Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); З.А. Лемешко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); С.О. Лосенкова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); Л.Л. Лямец, канд. техн. наук, доц. (РФ, Смоленск); Ю.И. Ломаченко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); Б.Ш. Минасов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Уфа); А.М. Миронов, докт. мед. наук, проф. (Италия, Милан); Д.С. Михалик, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Т.Г. Морозова, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.Е. Новиков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Санкт-Петербург); А.А. Очкуренко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, проф. (РФ, Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); И.А. Платонов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, проф. (РФ, Москва); В.Н. Покусаева, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Рафальский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); Т.В. Русова, докт. мед. наук, проф., (РФ, Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); Т. Ульрих, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); Г. Хан, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доц. (Республика Витебск); А. Ювко, докт. хим. наук, проф. (Польша, Седлице)

## **Редакторы**

М.А. Евсеева, В.Ю. Кирсанова

## **Отв. за on-line версию**

И.М. Лединников

## СОДЕРЖАНИЕ

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Дорошенко Е.М., Шуриберко А.В., Переверзев В.А. Влияние уровня потребления алкоголя на аминокислотный фонд плазмы крови 5
- Олейник И.С. Влияние новых производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида на двигательные и рефлекторные реакции в тестах с внешним воздействием высокой температуры 12
- Изможерова Н.В., Зайцев Д.В., Бахтин В.М. Влияние фторхинолонов на механическую прочность грудной аорты и сывороточный уровень магния у лабораторных кроликов 20
- Теплова Н.В., Ромашов О.М., Умуткузина Д.А. Оценка клинической и микробиологической эффективности комбинированного препарата Симпразол® (орнидазол+ципрофлоксацин) у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей 27
- Пилецкая У.В., Макаров К.Ю., Карабинцева Н.О., Соколова Т.М., Тихомирова Ю.И. Фармакоэкономический анализ комбинированной терапии бактериального вагиноза 33

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Алиева Д.З., Абдулкадырова С.О., Асельдерова А.Ш. О связи возраста и липидного профиля 42
- Однокозов И.А., Гусакова Н.В., Бичан Н.П. Использование полиэтиленовой пленки-презерватива для массового скрининга индивидуальным пальцевым пульсоксиметром 47
- Алимова И.Л., Ячейкина Н.А., Плескачевская Т.А., Новикова О.Б. Особенности контроля бронхиальной астмы при коморбидности с простым ожирением у детей школьного возраста 52
- Прищепенко О.А., Потапова В.Е., Малашкова В.А. Уровни нейроспецифических белков у новорожденных детей с изоиммунизацией по системам АВО и резус 59
- Щербакова В.П., Мозжухина Л.И., Ермолина Е.А., Иванова И.В. Эффективность реабилитационных мероприятий по методике «малых групп» у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, к возрасту трех лет 67
- Покусасева В.Н., Авчинникова Д.А., Фридман Т.Ю., Плешков В.В. Репродуктивный потенциал поколения Z – есть ли надежда? 75
- Ризоев Х.Х., Ходжамуратов Г.М., Зиёзода С.С., Толибов А.Х., Алиев Б.С., Рабиев К.Р. Одноэтапная многографтная оральная уретропластика при пануретральных стриктурах спонгиозной уретры 83
- Солтангишиева А.А., Бат Н.М., Никифорова Е.Б. Анализ научных рекомендаций по лекарственной терапии расстройств сна 92
- Соколов Д.С., Федорова Н.И., Федоскина Е.М., Алоина О.С. Теоретические аспекты и практическая значимость применения средств физической реабилитации при новой коронавирусной инфекции 102
- Лашковский В.В., Иванцов В.А., Василевич А.Е. 3D-моделирование и прототипирование в оперативном лечении сложных переломов области локтевого сустава 109
- Скворцов А.П., Хабибянов Р.Я., Малеев М.В., Гильмутдинов М.Р. Компоненты деформации костей, образующих коленный сустав 117

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

- Razvodovsky Y.E., Smirnov V.Y., Doroschenko E.M., Schuriberko A.V., Pereverzev V.A. Effect of alcohol consumption level on blood plasma amino acid pool 5
- Oleinik I.S. The effect of new derivatives of  $\alpha$ -cyanothioacetamide on motor and reflex reactions in tests with external exposure to high temperature 12
- Izmozherova N.V., Zaytsev D.V., Bakhtin V.M. Fluoroquinolones effect on thoracic aorta mechanical strength and serum magnesium in laboratory rabbits 20
- Teplova N.V., Romashov O.M., Umutkuzina D.A. Clinical and microbiological efficacy of Simprazol® (ornidazole + ciprofloxacin) in patients with skin and soft tissue infections 27
- Piletskaya U.V., Makarov K.Yu., Karabintseva N.O., Sokolova T.M., Tihomirova Yu.I. Pharmacoeconomical analysis of combined anti-infective therapy of bacterial vaginosis 33

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

- Aliyeva D.Z., Abdulkadyrova S.O., Aselderova A.Sh. On the relationship between age and lipid profile 42
- Odnokozov I.A., Husakova N.V., Bichan N.P. Using a polyethylene wrap-condom for mass screening with an individual finger pulse oximeter 47
- Alimova I.L., Yacheykina N.A., Pleskachevskaya T.A., Novikova O.B. Features of the control of bronchial asthma in comorbidity with simple obesity in school-age children 52
- Pryshchepenka O.A., Patapava V.E., Malashkova V.A. Levels of neurospecific proteins in newborn children with ABO and rh isoimmuniation 59
- Sherbakovva V.P., Mozhukhina L.I., Ermolina E.A., Ivanova I.V. Rating of rehabilitation measures using the "small group" method in children born with extremely low body weight by the age of three years 67
- Pokusaeva V.N., Avchinnikova D.A., Fridman T.Yu., Pleshkov V.V. Reproductive potential of generation z – is there any hope? 75
- Rizoev Kh.Kh., Khojamuradov G.M., Ziyozoda S.S., Tolibov A.Kh., Aliev B.S., Rabiev K.R. One-stage multi-graft oral urethroplasty for panuretral strictures of the spongy urethra 83
- Soltangishieva A.A., Bat N.M., Nikiforova E.B. Analysis of scientific recommendations on drug therapy of sleep disorders 92
- Sokolov D.S., Fedorova N.I., Fedoskina E.M., Aloina O.S. Theoretical aspects and practical significance of the use of means of physical rehabilitation in a new coronavirus infection 102
- Lashkovskij V.V., Ivancov V.A., Vasilevich A.E. 3D-modeling and prototyping in the surgical treatment of complex fractures of the elbow joint region 109
- Skvortsov A.P., Khabibyanov R.Ya., Maleev M.V., Gilmutdinov M.R. Components of deformation of the bones forming the knee joint 117

и их устранение  
Юрковский А.М., Бойко М.А., Назаренко И.В., Стома  
И.О., Ачинович С.А. Covid-19-ассоциированные  
124 изменения желудка и кишечника:  
ультрасонографические и морфологические параллели

#### ОБЗОРЫ

Муравьев А.А., Бекезин В.В., Козлова Л.В.  
133 Пневмококковая инфекция у детей: пути решения  
глобальной проблемы  
Мешков Н.А., Вальцева Е.А. Доказательность  
141 микроядерного теста при оценке профессионального  
воздействия производственных факторов

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Полковникова Ю.А., Глушко А.А., Сливкин А.И.  
152 Моделирование молекулярной динамики процесса  
высвобождения аминифенилмасляной кислоты из  
альгината натрия  
Тюнина Е.Д., Лосенкова С.О. Биофармацевтические  
158 исследования при разработке состава трансдермального  
геля с холина альфосцератом  
Болгов А.С., Гудкова А.А., Еригова О.А., Трофимова  
165 Т.Г., Карлов П.М., Лычагин А.П. Лекарственная форма  
«эликсирь»: современное состояние  
фармацевтического рынка  
Ахмедов Ф.А. Фармакологические исследования  
175 разработанного корригированного комплексного  
раствора, содержащего экстракт плодов шиповника  
собачьего и шелковицы белой  
Бояршинов В.Д., Зорина Е.В., Анисимова А.Г.  
180 Идентификационная характеристика травы манжетки  
мягкой (*Alchemilla mollis* (Buser) Rothm.)  
Кочукова А.А., Шмыгарева А.А., Князева А.А.  
187 Разработка технологии настойки травы череды  
трехраздельной (*Bidens tripartita* L.)  
Митишев А.В., Курдюков Е.Е., Семенова Е.Ф.,  
193 Феднина А.С., Евтушенко А.И. Идентификация и  
количественное определение флавоноидов в биомассе  
хлореллы (*Chlorella vulgaris* IPPAS C-2019)  
Григорьева И.А., Гарифуллина Г.Х., Егорова С.Н.  
200 Систематизация номенклатуры медицинских изделий  
для ухода за гериатрическими пациентами в домашних  
условиях

#### ОБЗОРЫ

Михайлова Е.В., Попов С.С., Бредихина Т.А.  
208 Перспективы использования *Portulaca oleracea* L. в  
фитотерапии

#### ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Дмитриев И.В., Игнатова Н.Б., Абросимов С.Ю.  
216 Некоторые аспекты проблемы иатрогении: прошлое,  
настоящее и будущее

#### МАТЕРИАЛЫ

##### конференции в рамках празднования 60-летия стоматологического факультета Смоленского государственного медицинского университета

Цепов Л.М., Николаев А.И., Петрова Е.В., Тургенева  
231 Л.Б., Левченкова Н.С., Нестерова М.М., Орехова Н.С.,  
Галанова Т.А., Щербаклова Т.Е., Бунакова Н.А. Кафедра  
терапевтической стоматологии смоленского  
государственного медицинского университета:  
история, достижения, перспективы  
Николаев А.И., Левченкова Н.С., Нестерова М.М.,  
239 Петрова Е.В. Леонид Макарович Цепов: 55 лет работы  
в смоленском государственном медицинском

and their elimination  
Yurkovskiy A.M., Nazarenko I.V., Boyko M.A., Stoma  
I.O., Achinovich S.A. Covid-19-associated changes in the  
124 stomach and intestine: ultrasonographic and morphological  
parallels

#### REVIEWS

Muravyev A.A., Bekezin V.V., Kozlova L.V.  
133 Pneumococcal infection in children: ways to solve the  
global problem  
Meshkov N.A., Valtseva E.A. Using micronucleus test for  
141 assessing occupational exposure: the level of evidence

#### PHARMACEUTICAL SCIENCES ORIGINAL ARTICLES

Polkovnikova Yu.A., Glushko A.A., Slivkin A.I.  
152 Simulation of the molecular dynamics of the release  
process of aminophenylbutyric acid from sodium alginate  
Tyunina E.D., Losenkova S.O. Biopharmaceutical research in  
158 the development of the composition of a transdermal gel  
with choline alfoscerate  
Bolgov A.S., Gudkova A.A., Erigova O.A., Trofimova  
165 T.G., Karlov P.M., Lychagin A.P. Dosage form "elixirs":  
the current state of the pharmaceutical market  
Akhmedov F.A. Pharmacological studies of the developed  
175 corrected complex solution containing an extract of dog  
rose hips and white mulberry  
Boyarshinov V.D., Zorina E.V., Anisimova A.G.  
180 Identification characteristics of *Alchemilla mollis* (Buser)  
Rothm. herb  
Kochukova A.A., Shmygareva A.A., Knyazeva A.V.  
187 Development of technology for tincture of the herb  
tripartite (*Bidens tripartita* L.)  
Mitishev A.V., Kurdyukov E.E., Semenova E.F., Fednina  
193 A.S., Evtushenko A.I. Identification and quantitation of  
flavonoids in chlorella biomass (*Chlorella vulgaris* IPPAS  
C-2019)  
Grigoreva I.A., Garifullina G.Kh., Egorova S.N.  
200 Systematization of the nomenclature of medical devices  
for the care of geriatric patients in home conditions

#### REVIEWS

Mikhaylova E.V., Popov S.S., Bredikhina T.A. Prospects  
208 for the use of *Portulaca oleracea* L. in herbal medicine

#### PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION AND SOCIOLOGY OF HEALTHCARE

Dmitriev I.V., Ignatova N.B., Abrosimov S.Yu. Some  
216 aspects of the problem of iatrogenism: past, present and  
future

#### MATERIALS

##### of the conference in celebration of the 60-th anniversary of the faculty of dentistry of Smolensk State Medical University

Tsepov L.M., Nikolaev A.I., Petrova E.V., Turgeneva L.B.,  
231 Levchenkova N.S., Nesterova M.M., Orekhova N.S.,  
Galanova T.A., Shcherbakova T.E., Bunakova N.A.  
Department of therapeutic dentistry of smolensk state  
medical university: history, achievements, prospects  
Nikolaev A.I., Levchenkova N.S., Nesterova M.M.,  
239 Petrova E.V. Leonid Makarovich Tsepov: 55 years of work  
at the smolensk state medical university (historical essay)

университете (исторический очерк)

- Андрюшенкова Н.А., Костюченкова Я.А., Андрюшенкова М.Е. К юбилею стоматологического факультета: об истории кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, связи времен и поколений 243 Andryushenkova N.A., Kostyuchenkova Y.A., Andryushenkova M.Y. To the anniversary of stomatological faculty: the history of the oral and maxillofacial surgery department, the connection of times and generations
- Гинали Н.В., Кузьминская О.Ю. Кафедра детской стоматологии с курсом ортодонтии (к 60-летию стоматологического факультета) 249 Ginali N.V., Kuzminskaya O.Yu. DEPARTMENT OF Pediatric dentistry with orthodontics course (for the 60th anniversary of the faculty of dentistry)
- Адаева И.А., Ковалева И.А., Чеботаренко О.Ю. Памяти профессора Николая Гавриловича Аболмасова 254 Adaeva I.A., Kovaleva I.A., Chebotarenko O.Yu. In memory of professor Nikolai Gavrilovich Abolmasov
- Морозов В.Г., Ковалева О.В., Гелетин П.Н., Лозбенев С.Н., Массарский И.Г., Верховский А.Е., Семёнова Ю.А., Ковальчук Я.О., Лопутнёва П.В. Кафедра пропедевтической стоматологии (к 60-летию стоматологического факультета) 261 Morozov V.G., Kovaleva O.V., Geletin P.N., Lozbenev S.N., Massarskii I.G., Verhovskii A.E., Semenova Y.A., Kovalchuk Y.O., Loputneva P.V. Department of propaedeutic dentistry (for the 60th anniversary of the faculty of dentistry)
- Шашмурина В.Р., Мишутина О.Л., Васильцова О.А. История и будущее дополнительного профессионального образования медицинских работников 268 Shashmurina V.R., Mishutina O.L., Vasil'tsova O.A. History and future of additional professional education of medical workers
- Худалеева К.А., Аболмасов Н.Н., Массарский И.Г. Анализ причин удаления и сроков функционирования зубов, покрытых искусственными коронками 272 Khudaleeva K.A., Abolmasov N.N., Massarsky I.G. Analysis of the causes of removal and the timing of the functioning of teeth covered with artificial crowns
- Верховский А.Е., Морозов В.Г., Лопутнёва П.В. Ятрогенный деликт в стоматологической практике нормализации окклюзионноартикуляционных взаимоотношений зубов 277 Verhovskij A.E., Morozov V.G., Loputneva P.V. Iatrogenic delict to bring occlusal and articulatory harmony of teeth in a dental practice
- Кузьмина Е.В., Сотникова М.В., Наконечный Д.А. Проблемы дооперационной диагностики аденолимфомы околоушной слюнной железы 286 Kuz'mina E.V., Sotnikova M.V., Nakonechnyi D.A. Problems of preoperative diagnosis of adenolymphoma of parotid salivary gland
- Бойкова Е.И., Евневич Е.П., Евневич К.А. Опыт лечения пациента с обратной резцово-окклюзией (клиническое наблюдение) 292 Boykova E.I., Evnevich E.P., Evnevich K.A. Experience in the treatment of a patient with reverse incisive occlusion (clinical observation)

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

УДК 547.262.099:612.398

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.1 EDN: AGBEPE

**ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ НА АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФОНД ПЛАЗМЫ КРОВИ****© Разводовский Ю.Е.<sup>1</sup>, Смирнов В.Ю.<sup>2</sup>, Дорошенко Е.М.<sup>2</sup>, Шуриберко А.В.<sup>1</sup>,  
Переверзев В.А.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» 230009,  
Республика Беларусь, Гродно, пл. А. Тызенгауза, 7<sup>2</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, Гродно,  
ул. Горького, 80<sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск,  
пр. Дзержинского, 83*Резюме*

**Цель.** Изучить особенности фонда аминокислот и их производных плазмы крови людей с различным уровнем потребления алкоголя.

**Методика.** Определена концентрация аминокислот и их производных в образцах крови 50 мужчин и 50 женщин в возрасте 15-65 лет. Кровь была получена из лаборатории медицинского консультативного центра, куда она поступила для рутинного биохимического анализа. Анализ аминокислот и их дериватов проводился на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной хроматографии. Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США).

**Результаты.** Установлено, что в плазме крови злоупотребляющих алкоголем мужчин содержание глутаминовой кислоты выше, в то время как уровень глутамината ниже по сравнению с абстинентами. Кроме того, в плазме крови злоупотребляющих алкоголем мужчин отмечен более высокий уровень таурина по сравнению с умеренно пьющими. В плазме крови женщин, злоупотребляющих алкоголем, установлено повышенное содержание цистеинсульфината и глутатиона по сравнению с абстинентами, а также уровня таурина – по сравнению с умеренно пьющими. В плазме крови умеренно пьющих выше содержание фосфосерина и симметричного диметиларгинина (SDMA) по сравнению с абстинентами.

**Заключение.** Обнаружены нарушения аминокислотного фонда плазмы крови, зависящие от уровня потребления алкоголя. Злоупотребление алкоголем вызывает изменения в содержании ряда аминокислот и их производных как у мужчин, так и у женщин. Выявлены гендерные особенности влияния уровня потребления алкоголя на аминокислотный фонд плазмы крови. Умеренное потребление алкоголя вызывает аминокислотный дисбаланс в плазме крови женщин, не оказывая влияния на содержание аминокислот и их производных в плазме крови мужчин.

*Ключевые слова:* потребление алкоголя, аминокислоты, плазма крови

**EFFECT OF ALCOHOL CONSUMPTION LEVEL ON BLOOD PLASMA AMINO ACID POOL  
Razvodovsky Y.E. <sup>1</sup>, Smirnov V.Y. <sup>2</sup>, Doroschenko E.M. <sup>2</sup>, Schuriberko A.V. <sup>1</sup>, Pereverzev V.A.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy  
of Sciences of Belarus" 7, Tysengause St., 230009, Grodno, Republic of Belarus<sup>2</sup>Grodno State Medical University, 80, Gorky St., 220116, Grodno, Republic of Belarus<sup>3</sup>Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

### Abstract

**Objectives.** To study the features of the stock of amino acids and their derivatives in the blood plasma of people with different levels of alcohol consumption.

**Methods.** The concentration of amino acids and their derivatives in blood samples of 50 men and 50 women aged 15-65 years was determined. The blood was obtained from the laboratory of the medical advisory center, where it was submitted for routine biochemical analysis. The analysis of amino acids and their derivatives was carried out on an Agilent 1100 chromatograph using reverse phase chromatography. Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0 program for Windows (StatSoft, Inc., USA).

**Results.** It has been established that in the blood plasma of men who abuse alcohol, the content of glutamic acid is higher, while the level of glutamine is lower compared to abstinent men. In addition, in the blood plasma of men who abuse alcohol, higher levels of taurine were noted compared to moderate drinkers. In the blood plasma of women who abuse alcohol, an increased content of cysteine sulfinate and glutathione was found in comparison with abstinent, as well as in the level of taurine – in comparison with moderate drinkers. In the blood plasma of moderate drinkers, the content of phosphoserine and symmetrical dimethylarginine (SDMA) is higher than in abstinence drinkers.

**Conclusion.** Abnormalities of the amino acid fund of blood plasma, depending on the level of alcohol consumption, were found. Alcohol abuse causes changes in the content of a number of amino acids and their derivatives in both men and women. Gender features of the influence of the level of alcohol consumption on the amino acid fund of blood plasma were revealed. Moderate alcohol consumption causes an amino acid imbalance in the blood plasma of women, without affecting the content of amino acids and their derivatives in the blood plasma of men.

**Keywords:** alcohol consumption, amino acids, blood plasma

### Введение

Концентрация свободных аминокислот в плазме крови является одним из наиболее важных показателей промежуточного обмена [1]. Она отражает баланс между поступлением аминокислот в кровь из пищи и тканей в результате расщепления белков и транспортом аминокислот из крови в ткани, где они используются, в том числе, для синтеза белков [3]. Соотношения концентраций отдельных аминокислот в биологических жидкостях и тканях являются интегральной характеристикой метаболизма, а специфичность изменений их концентраций при конкретных патологиях позволяет выявлять нарушения активности определенных ферментных систем [1]. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается аминокислотным дисбалансом в плазме крови, который обусловлен недостаточным поступлением с пищей, ухудшением всасывания незаменимых аминокислот, а также нарушением функции печени [4]. Характер аминокислотного дисбаланса при хронической алкогольной интоксикации зависит от целого ряда факторов, включая тяжесть и длительность дефицита пищевых белков, а также степень выраженности алкогольного поражения печени [4, 9]. Наиболее часто отмечаются сдвиги в уровне аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, ароматических аминокислот, аланина, метионина, и  $\alpha$ -аминомасляной кислоты [5]. Несмотря на то, что состояние фонда аминокислот плазмы крови при различных режимах экспериментальной алкоголизации достаточно хорошо изучено [1, 4], в литературе отсутствуют сведения относительно содержания аминокислот в плазме крови людей с различным уровнем потребления алкоголя.

Цель исследования – изучить особенности фонда свободных аминокислот и их производных плазмы крови людей с различным уровнем потребления алкоголя.

### Методика

Определена концентрация аминокислот и их производных в образцах крови 50 мужчин и 50 женщин в возрасте 15-65 лет. Кровь была получена из лаборатории медицинского консультативного центра, куда она поступила для рутинного биохимического анализа. Анализ аминокислот и их дериватов проводился на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере [8]. Стратификация по уровню

потребления алкоголя проводилась с использованием концентрации прямого биохимического маркера злоупотребления алкоголем фосфатидилэтанола (FE). Определение концентрации фосфатидилэтанола осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ – МС) [5]. Дискриминация по уровню потребления алкоголя осуществлялась согласно следующим пороговым уровням концентрации фосфатидилэтанола: абстиненты (практически не употребляющие алкоголь) < 0,05 мкмоль/л (36,26 нмоль/мл); умеренно пьющие: 36,27 – 217,54 нмоль/мл; злоупотребляющие алкоголем: злоупотребляющие > 0,3 мкмоль/л (217,55 нмоль/мл). Фосфатидилэтанол является надежным биохимическим маркером злоупотребления алкоголем, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью [6].

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Применялись методы описательной статистики, корреляционный анализ. При нормальности распределения и гомогенности дисперсий проводился параметрический дисперсионный анализ с попарным сравнением групповых средних тестом Тьюки. В случае нарушения условий применимости параметрического дисперсионного анализа использовался его непараметрический аналог – дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для попарных сравнений при нарушении только гомогенности дисперсий использовался непараметрический тест Геймса-Хоувелла, а в случае нарушения как нормальности, так и гомогенности дисперсий использовался непараметрический тест Стила-Двасса.

## Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что в плазме крови злоупотребляющих алкоголем мужчин содержание глутаминовой кислоты выше, а уровень глутамин – ниже по сравнению с абстинентами. Кроме того, в плазме крови злоупотребляющих алкоголем мужчин отмечен более высокий уровень таурина по сравнению с умеренно пьющими (табл. 1).

Таблица 1. Содержание аминокислот и их производных в плазме крови мужчин и женщин с различным уровнем потребления алкоголя.

Показатель	Абстиненты	Умеренно пьющие	Злоупотребляющие
Мужчины:			
Глутамат	623 (423/755)	634 (500/885)	821 (776/849)*
Глутамин	1252±32,3	1104±80,7	1001±81,6*
Таурин	264±27,4	194±18,3	291±23,9†
Женщины:			
Фосфосерин	0,512 (0,417/0,633)	0,713 (0,625/1,08)*	0,755 (0,488/0,938)
Цистеинсульфинат	0,246 (0,194/0,585)	0,553 (0,222/0,806)	0,872 (0,587/1,16)*
Глутатион	6,32 (5,84/7,52)	5,35 (4,35/8,7)	11,3 (7,37/13,3)*†
Глутамат	631 (559/861)	504 (413/576)*	640 (408/832)
Глутамин	980 (878/1166)	1247 (1118/1341)*	1088 (1009/1256)
Таурин	251 (143/322)	209 (143/263)	300 (192/373)†
SDMA	0,782 (0,691/0,884)	0,965 (0,789/1,15)*	0,867 (0,738/1,14)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к абстинентам, † –  $p < 0,05$  по отношению к умеренно пьющим

Анализ корреляционных связей показывает наличие сильной корреляции между содержанием метионина и таурина у абстинентов, которая исчезает у умеренно пьющих и злоупотребляющих алкоголем (табл. 2). Также у абстинентов обнаружена сильная положительная связь между содержанием фенилаланина и тирозина, которая сохраняется у умеренно пьющих, и исчезает у злоупотребляющих алкоголем. В группе злоупотребляющих алкоголем отмечается появление сильной положительной связи между содержанием фосфатидилэтанола и гамма-аминомасляной кислоты (рис. 1). В группе абстинентов также имеет место отрицательная корреляция между фосфатидилэтанолом и фенилаланином, которая исчезает у умеренно пьющих и злоупотребляющих алкоголем лиц (табл. 2).

Таблица 2. Корреляционные связи между отдельными аминокислотами в плазме крови мужчин и женщин с различным уровнем потребления алкоголя.

Показатель	Абстиненты	Умеренно пьющие	Злоупотребляющие
Мужчины			
метионин-таурин	0,753*	-0,217	0,257
Фенилаланин-тирозин	0,695*	0,676*	0,252
фосфатидилэтанол - фенилаланин	-0,7*	-0,368	-0,0153
фосфатидилэтанол - ГАМК	-0,0204	-0,00681	0,745*
Женщины			
метионин-таурин	-0,16	-0,0325	0,644*
Триптофан-тирозин	0,793*	-0,262	0,361
Фенилаланин-тирозин	0,768*	0,469	0,533
Фенилаланин-триптофан	0,709*	-0,423	-0,343
Изолейцин-валин	0,801*	0,81*	0,341
лейцин-изолейцин	0,931*	0,821*	0,465
фосфатидилэтанол - цитруллин	0,424	-0,152	0,643*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к абстинентам, † –  $p < 0,05$  по отношению к умеренно пьющим

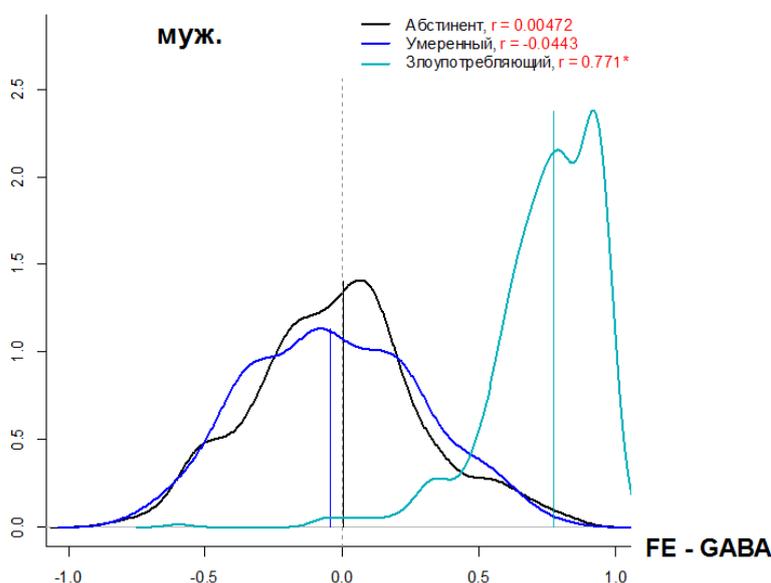


Рис. 1. Корреляция между содержанием фосфатидилэтанола (FE) и гамма-аминомасляной кислоты (GABA) в плазме крови мужчин с разным уровнем потребления алкоголя (Здесь представлено распределение бутстреппированных коэффициентов корреляции (N=500) и значение коэффициентов корреляции Пирсона)

Повышение уровня глутаминовой кислоты в плазме крови злоупотребляющих алкоголем мужчин согласуется с результатами предыдущих исследований. В частности, установлено, что экспериментальная алкогольная интоксикация в течение двух недель приводит к увеличению содержания глутамата в плазме крови [6]. Повышенный уровень этой аминокислоты также был обнаружен в плазме крови лиц, страдающих алкогольной зависимостью [2]. Снижение уровня глутамата в плазме крови злоупотребляющих алкоголем согласуется с результатами исследования, в котором было показано снижение содержания данной аминокислоты у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью [2]. Ранее было установлено, что уровень таурина в плазме крови растет на фоне экспериментальной форсированной алкоголизации [5], а также у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью [4]. Повышение уровня таурина в плазме крови злоупотребляющих алкоголем мужчин, наряду с исчезновением корреляции между таурином и метионином, может свидетельствовать о нарушении обмена серосодержащих аминокислот. Нарушение корреляции между фенилаланином и тирозином в плазме крови злоупотребляющих алкоголем может быть следствием нарушения метаболизма ароматических аминокислот в печени.

В плазме крови женщин, злоупотребляющих алкоголем, установлено повышенное содержание цистеинсульфината и глутатиона по сравнению с абстинентами, а также уровня таурина – по сравнению с умеренно пьющими. В плазме крови умеренно пьющих выше содержание фосфосерина и симметричного диметиларгина (SDMA) по сравнению с абстинентами. Рост уровня цистеинсульфината у злоупотребляющих алкоголем женщин может говорить об ускорении потока серосодержащих аминокислот по диоксигеназному пути, а рост уровня восстановленного глутатиона – об ускорении превращений серосодержащих аминокислот по пути транссульфурирования, несмотря на неизменный уровень цистатионина. В тоже время, наличие положительной корреляции между уровнями метионина и таурина может означать ускорение превращений серосодержащих аминокислот на всех этапах, включая трансметилирование. Рост уровня фосфосерина у умеренно пьющих женщин может свидетельствовать о деградации мембранных фосфолипидов. Наличие положительной корреляции между уровнями глутамата и глутатиона у злоупотребляющих алкоголем женщин, возможно, является следствием активации гамма-глутамильного цикла, т.е. транспорта в клетку и биотрансформации веществ, содержащих аминогруппу. Следует отметить появление положительной корреляции между фосфатидилэтанолом и цитруллином в плазме крови женщин, злоупотребляющих алкоголем (табл.2). Кроме того, у злоупотребляющих алкоголем женщин наблюдается нарушение взаимосвязей ароматических аминокислот и АРУЦ.

Результаты настоящего исследования согласуются с литературными данными, которые свидетельствуют о том, что хроническая алкогольная интоксикация вызывает дисбаланс в фонде аминокислот плазмы крови. Полученные результаты позволяют говорить о том, что отдельные аминокислоты и их производные можно рассматривать в качестве биохимических маркеров злоупотребления алкоголем. Выявлены гендерные особенности влияния уровня потребления алкоголя на аминокислотный фонд плазмы крови. Злоупотребление алкоголем вызывает изменения уровней глутаминовой кислоты и глутамина в плазме крови мужчин, в то время как в плазме крови женщин изменяется содержание цистеинсульфината и глутатиона. Изменения в содержании таурина в зависимости от уровня потребления алкоголя у мужчин и женщин были схожими (рис. 2).

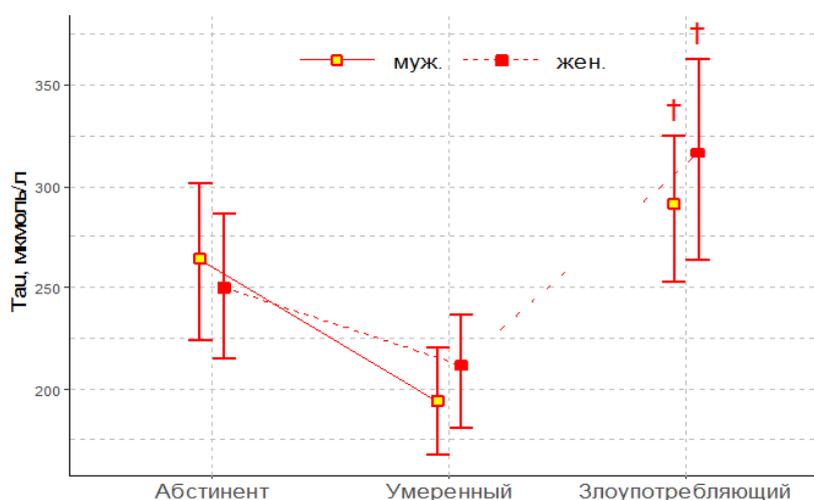


Рис. 2. Содержание таурина в плазме крови мужчин и женщин с разным уровнем потребления алкоголя

Следует также отметить, что умеренное потребление алкоголя не оказывает влияния на уровень аминокислот в плазме крови мужчин, однако вызывает аминокислотный дисбаланс в плазме крови женщин. Обнаружена гендерная специфика корреляции содержания биохимического маркера фосфатидилэтанола в крови и уровнем отдельных аминокислот и их производных. В частности, у злоупотребляющих алкоголем мужчин уровень фосфатидилэтанола положительно коррелирует с уровнем гамма-аминомасляной кислоты, в то время как у женщин данный показатель коррелирует с уровнем цитруллина.

## Выводы

1. Обнаружены нарушения аминокислотного фонда плазмы крови, зависящие от уровня потребления алкоголя. Злоупотребление алкоголем вызывает изменения в содержании ряда аминокислот и их производных как у мужчин, так и у женщин.
2. Выявлены гендерные особенности влияния уровня потребления алкоголя на аминокислотный фонд плазмы крови. Умеренное потребление алкоголя вызывает аминокислотный дисбаланс в плазме крови женщин, не оказывая влияния на содержание аминокислот и их производных в плазме крови мужчин.
3. Изменения в содержании аминокислот плазмы крови, злоупотребляющих алкоголем, могут быть следствием нарушения обмена серосодержащих и ароматических аминокислот.
4. Анализ корреляционных связей между фосфатидилэтанолом и отдельными аминокислотами может быть использован с целью повышения специфичности данного биохимического маркера злоупотребления алкоголем.

## Литература (references)

1. Нефёдов Л.И. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени // Весті АН Беларусі. Сер. хім. навук. – 1997. – № 2. – С. 39-48. [Nefedov L.I. *Vesti AN Belarusi. Ser. Chim. Navuk.* Bulletin of Academy Science of Belarus. Iss. Chemic. Science. – 1997. – N2. – P. 39-48. (in Russian)]
2. Шейбак В.М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации – Гродно, 1998. – 152 с. [Scheiback V.M. *Grodno*, 1998. – 152 p. (in Russian)].
3. Островский Ю.М., Островский, С.Ю. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма. – Минск: Навука і тэхніка, 1995. – 280 с. [Ostrovsky Y.M., Ostrovsky Y.M. *Minsk: Navyka i technika*, 1995. – 280 p. (in Russian)]
4. Разводовский Ю.Е. Аминокислоты плазмы крови как потенциальные биохимические маркеры алкоголизма // Академический журнал Западной Сибири. – 2022. – Т.18, №2. – С. 7-12. [Razvadouski Y.E. *Academitsheskii jurnal Sapadnoy Sibiry.* Academic Journal of Western Siberia – 2022. – V.18, N2. – P. 7-12. (in Russian)]
5. Шуриберко А.В., Разводовский Ю.Е. Метод определения фосфатидилэтанола в крови // Академический журнал Западной Сибири. – 2022. – Т.18, №4. – С. 36-42. [Razvadouski Y.E., Schuriberko A.V. *Academitsheskii jurnal Sapadnoy Sibiry.* Academic Journal of Western Siberia – 2022. – V.18, N4. – P. 36-42. (in Russian)]
6. Razvodovsky Y.E. Phosphatidylethanol as a marker of alcohol abuse // *International Archives of Substance Abuse Rehabilitation.* – 2022. – V.4, N1. – P. 1-5.
7. Harris J.C., Leggio L., Farokhnia M. Blood biomarkers of alcohol use: a scoping review // *Current Addiction Reports.* – 2021. – N8. – P. 500-508.
8. Hashimoto E., Riederer P.F., Hesselbrock V.M. Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: Biological markers for alcoholism // *The World Journal of Biological Psychiatry.* – 2013. – N14. – P. 549-564
9. Siegel F.L., Roach M.K., Pomeroy L.R. Plasma amino acids pattern in alcoholism the effects of ethanol loading. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* – 1964. – N51. – P. 605-611.

## Информация об авторах

*Разводовский Юрий Евгеньевич* – кандидат биологических наук, заведующий отделом медико-биологических проблем алкоголизма государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Республика Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

*Смирнов Виталий Юрьевич* – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit\_sm@mail.ru

*Дорошенко Евгений Михайлович* – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit\_sm@mail.ru

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

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

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

Поступила 12.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 615.212:547:616-092.9

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.2 EDN: AOXFXV

**ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  $\alpha$ -ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА НА ДВИГАТЕЛЬНЫЕ И РЕФЛЕКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ В ТЕСТАХ С ВНЕШНИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ**

© Олейник И.С.

*Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, ЛНР, Россия, 91045, Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1Г**Резюме*

**Цель.** Цель исследования – оценить влияние новых производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида на двигательные и рефлекторные реакции в тестах горячей пластины и тепловой иммерсии хвоста на белых крысах, указывающих на наличие антиноцицептивной активности в спектре их фармакодинамических эффектов.

**Методика.** Эксперимент реализован на 100 белых крысах (самцах), средняя масса которых составляла 250-280 гр. Крысы были распределены на контрольную, референтную и 8 опытных групп. Определение анальгетической активности производилось на основе классических тестов горячей пластины и тепловой иммерсии хвоста, основанных на поведенческих реакциях животных, контролируемых супраспинальными структурами в ответ на болевое раздражение. За 1,5 часа до формирования ноцицептивных реакций у крыс осуществлялось внутригастральное введение препарата сравнения (метамизол натрия в дозе 7 мг/кг) и новых производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида (в дозе 5 мг/кг).

**Результаты.** При введении большинства исследуемых новых производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида выявлено увеличение времени латентного периода до начала прыжков с поверхности горячей пластины крыс и времени реакции отдергивания хвоста в сравнении с метамизолом натрия. На протяжении эксперимента гибели лабораторных животных не выявлено.

**Заключение.** Установлена перспективность поиска новых высокоэффективных болеутоляющих средств в ряду новых производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида.

*Ключевые слова:* производные  $\alpha$ -цианотиоацетамида, тепловая иммерсия хвоста, горячая пластина, анальгетическая активность, боль, обезболивающие препараты.

**THE EFFECT OF NEW DERIVATIVES OF  $\alpha$ -CYANOTHIOACETAMIDE ON MOTOR AND REFLEX REACTIONS IN TESTS WITH EXTERNAL EXPOSURE TO HIGH TEMPERATURE  
Oleinik I.S.***St. Luke Lugansk State Medical University, 50-letiya Oborony Luganska, 1g, 91045, Lugansk, LPR, Russia**Abstract*

**Objective.** The aim of the study was to evaluate the effect of new  $\alpha$ -cyanothioacetamide derivatives on motor and reflex responses in the hot plate and thermal tail immersion tests on white rats, indicating the presence of antinociceptive activity in the spectrum of their pharmacodynamic effects.

**Methods.** The experiment was carried out on 100 white male rats, the average weight of which was 250-280 g. The rats were divided into control, reference and 8 experimental groups. Determination of analgesic activity was carried out using classical hot plate and tail immersion tests based on the behavioral responses of animals controlled by supraspinal structures in response to pain stimulation. 1.5 hours before the formation of nociceptive reactions in rats, intragastric administration of the reference drug (metamisole sodium at a dose of 7 mg/kg) and new derivatives of  $\alpha$ -cyanothioacetamide (at a dose of 5 mg/kg) was carried out.

**Results.** Most of the studied new derivatives of  $\alpha$ -cyanothioacetamide in comparison with sodium metamisole showed an increase in the latency period before the start of jumping from the surface of the hot plate of rats and the reaction time of tail retraction. No lethal outcomes of laboratory animals were detected during the experiment.

**Conclusions.** It was found the prospects of searching for new painkillers based on derivatives of  $\alpha$ -cyanothioacetamide.

**Keywords:** derivatives of  $\alpha$ -cyanothioacetamide, thermal immersion of the tail, hot plate, analgesic activity, pain, analgesic drugs

## Введение

Боль представляет собой сложный психофизиологический феномен, который выполняет защитную и адаптивную функцию. Однако при длительном воздействии на организм болевой синдром приобретает хроническое течение, оказывает дезадаптивное влияние, неблагоприятное для всего организма в целом [2, 3]. Высокая популярность нестероидных противовоспалительных препаратов объясняется тем, что данные лекарственные средства приносят облегчение пациентам с болевым синдромом, сопровождающим многие заболевания [4, 5]. Актуальными на сегодняшний день являются фармакологические исследования по поиску новых высокоэффективных и безопасных обезболивающих средств. Это связано с избытком неблагоприятных действий разрешенных к использованию наркотических и ненаркотических анальгетиков и средств других фармакологических групп с анальгетической активностью [10, 11]. Производные цианотиоацетамида в настоящее время являются перспективными для поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с разнообразными фармакодинамическими эффектами [6, 7, 9].

Поэтому 230 новых производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида, многоступенчатый органический синтез которых был осуществлен в НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля, были проанализированы по программам виртуального биоскрининга [1]. Выбраны восемь образцов производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида, которые являются наиболее перспективными для фармакокоррекции болевого синдрома. Данные проведенного нами предикторного анализа показали, что для синтезированных образцов потенциальными биологическими мишенями могут быть аденозиновые и каннабиоидные рецепторы, коагуляционный X-фактор, простагландинные рецепторы, ЦОГ-2 и ангиотензиновые рецепторы.

Цель исследования – оценить влияние новых производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида на двигательные и рефлекторные реакции в тестах горячей пластины и тепловой иммерсии хвоста на белых крысах, указывающих на наличие антиноцицептивной активности в спектре фармакодинамических эффектов.

## Методика

Предусмотренные эксперименты реализованы на 100 белых беспородных крысах (самцах) массой 250-280 гр., отобранных случайным образом. Животные были распределены по 10 особей в: контрольную группу (без фармакокоррекции болевого синдрома), референтную (животным вводился однократно метамизол натрия в дозе 7 мг/кг) и 8 опытных групп, крысы которых получали новые синтезированные производные  $\alpha$ -цианотиоацетамида в дозе 5 мг/кг за 90 минут до моделирования острого ноцицептивного воздействия.

Животных содержали в стандартных условиях в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии при свободном доступе к воде и пище в условиях естественного света при температуре 22-23°C. Все опыты проведены в зимне-весенний период. Исследования проведены в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 199н (Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики). На протяжении всего периода исследований животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии №1700-ст, от 20 ноября 2014 г.). Исследование одобрено комиссией по биоэтике Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики (Луганск, кв.50-летия Оборона Луганска, 1Г), протокол №6 от 1.11.2021 г.

Определение антиноцицептивной активности оригинальных производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида проводилось с помощью двух тестов, согласно руководству по доклиническому исследованию лекарственных средств [8]:

а) горячей пластины: животных помещали на разогретую в среднем до 52°C металлическую пластину, окруженную цилиндрической стенкой. Регистрировалось время с момента помещения на горячую поверхность животного до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию в виде прыжков, отдергиваний и облизываний задних лап;

б) иммерсии хвоста: эксперимент основан на спинальном флексорном рефлекс в ответ на погружение хвоста крысы в горячую воду, нагретую в среднем до 50-53°C, с измерением временного промежутка латентного периода реакции.

Восемь образцов оригинальных вновь синтезированных производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида вводили внутриастрально в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до проведения соответствующих тестов по исследованию анальгетической активности. Структура и химическое строение образцов новых гетероциклических соединений представлены на рис. 1. В качестве препарата сравнения в референтной группе был использован эталонный для доклинических исследований препарат метамизол натрия в дозе 7 мг/кг. Критерием анальгезирующего эффекта принято считать достоверное увеличение латентного периода реакции после введения исследуемых веществ.

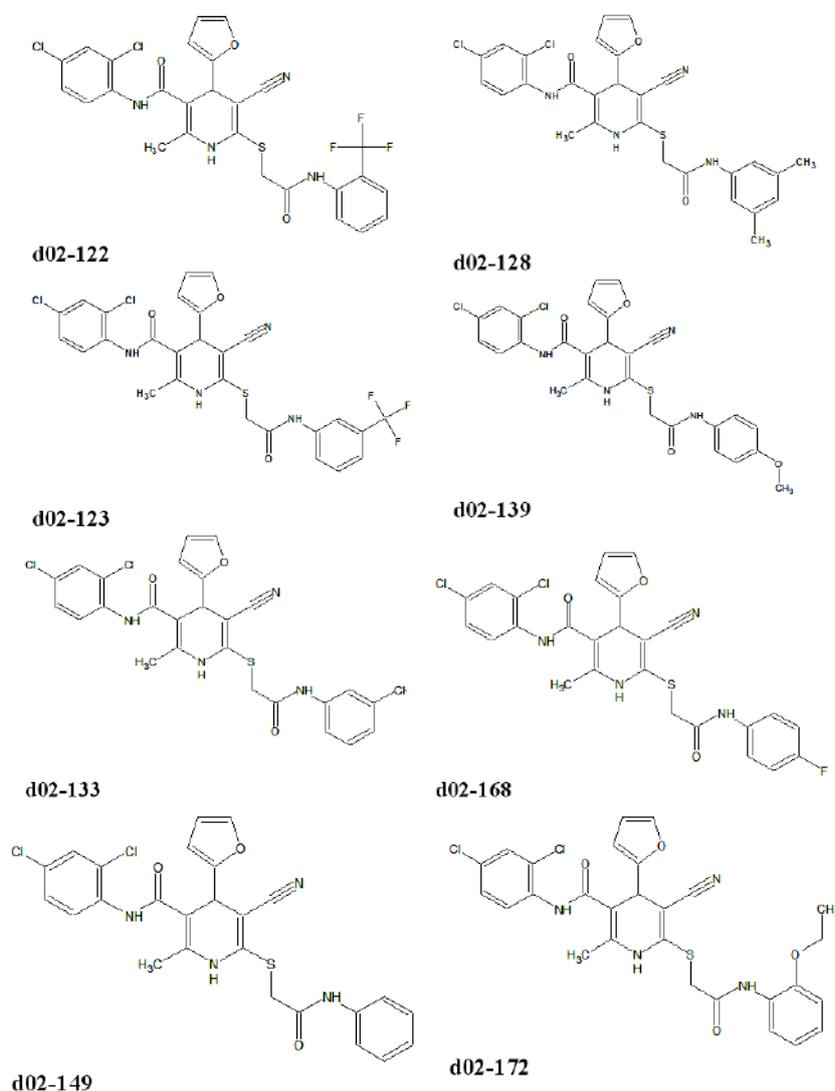


Рис. 1. Структура и химическое строение производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида

Антиноцицептивная активность оценивалась по увеличению латентного периода реакции, соответственно показателя  $\alpha$ , сек. Статистическая обработка полученных результатов в результате экспериментов производилась по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определялось медианное значение показателя  $\alpha$ , сек, в онлайн-ресурсе [Калькулятор среднее мода медиана – Режим доступа: <https://calculators.vip/ru/srednee-i-mediannoe-znachenie-chisel/>]. Сравнение выборок образцов с данными референтной группы производилось по непараметрическому U-

критерию Манна-Уитни в онлайн-ресурсе [Расчет критерия Манна-Уитни (онлайн-калькулятор)]. Режим доступа: <https://medstatistic.ru/calculators/calcmann.html>].

## Результаты исследования и их обсуждение

Исходя из концепции целесообразности деления боли на ноцицептивную и невропатическую, важно отметить, что первая из них вызвана активацией ноцицепторов при тканевом повреждении и соответствует степени тканевой деструкции и длительности заживления (острая боль). В проведенном нами экспериментальном исследовании моделируются термически вызванные состояния острой боли, для оценки степени выраженности которых используются двигательные рефлекторные реакции. Трафик болевых импульсов и составляет суть организации ноцицептивной системы. Замедление передачи импульса при применении анальгетических средств тормозит простейший ответ на болезненный стимул, происходящий рефлекторно.

Сравнивая полученные данные у крыс контрольной группы с количественными значениями изменений двигательных рефлекторных реакций в обоих тестах у крыс, получавших метамизол натрия и новые гетероциклические соединения из ряда дериватов цианотиоацетамида, можно отследить степень антиноцицептивной активности последних.

Результаты исследований анальгетической активности восьми оригинальных дериватов  $\alpha$ -цианотиоацетамида в тесте горячей пластины представлены в табл. 1. На основе анализа данных установлено, что медианное время до начала подпрыгиваний с поверхности горячей пластины у крыс контрольной группы составило 17 с. Производное цианотиоацетамида с лабораторным шифром d02-128 показало значения длительности периода пребывания животных на пластине ниже зарегистрированного в контрольной группе – 15,5 с.

Таблица 1. Результаты статистического анализа показателей анальгетической активности в тесте горячей пластины новых производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида

Значения а, сек, Ме для референтной группы	Значения а, сек для опытных групп	Медианное значение Ме, сек	U-критерий Манна-Уитни		Статистическая значимость различий (да/нет)
			Расчётный	Критический	
21, 27, 25, 18, 60, 40, 25, 37, 41, 35 Ме = 31 сек	Контрольная 22, 17, 18, 20, 10, 17, 17, 18, 15, 14	17,0	4,0	27,0	да
	d02-128 (5 мг/кг) 13, 20, 21, 17, 14, 18, 9, 11, 10, 19	15,5	4,0		да
	d02-172(5 мг/кг) 26, 35, 27, 25, 32, 28, 27, 30, 29, 34	28,5	46,5		нет
	d02-122(5 мг/кг) 8, 30, 34, 93, 63, 44, 38, 53, 48, 36	41,0	30,0		нет
	d02-133 (5 мг/кг) 33, 35, 64, 70, 48, 36, 51, 62, 36, 49	48,5	22,5		да
	d02-123 (5 мг/кг) 61, 93, 38, 42, 50, 36, 47, 42, 53, 32	44,5	17,0		да
	d02-168(5 мг/кг) 35, 42, 63, 63, 38, 44, 57, 45, 61, 52	48,5	12,5		да
	d02-149 (5 мг/кг) 69, 65, 50, 78, 64, 53, 61, 58, 51, 48	59,5	5,0		да
	d02-139(5 мг/кг) 95, 96, 90, 78, 89, 61, 58, 74, 98, 68	83,5	1,0		да

Предварительное введение метамизола натрия увеличивает латентный период до возникновения ноцицептивной реакции до 31 с, что на 82% выше в сравнении с контрольной группой.

У животных шести опытных групп, получавших различные образцы производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида, зарегистрировано достоверное увеличение латентного периода реакции, подтверждающее наличие болеутоляющей активности веществ, в сравнении с контрольной группой. Выявлено, что наиболее выраженной обезболивающей активностью обладают производные  $\alpha$ -цианотиоацетамида с лабораторными шифрами d02-149 и d02-139.

Образец с лабораторным шифром d02-139 увеличивает латентное время в сравнении с референтной группой в 2,7 раза, а d02-149 в 1,9 раза соответственно. Образец d02-168 увеличивает в 1,5 раза время пребывания животных на поверхности разогретой металлической пластины в сравнении с показателем с крыс, получавших метамизол натрия, а образцы d02-123 в 1,4 и d02-133 в 1,6 раза, соответственно, при равных условия проведения исследований.

Введение через желудочный зонд соединения с шифром d02-122 способствовало увеличению времени до характерного облизывания задних лап опытных крыс на горячей пластине в 1,3 раза в сравнении с референтной группой. Образец с шифром d02-172 в тесте горячей пластины увеличил в 1,7 раза время пребывания исследуемых лабораторных крыс на разогретой до 52°C металлической пластине в сравнении с контрольной группой. Результаты исследований антиноцицептивной активности новых синтезированных производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида в тесте тепловой иммерсии хвоста представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты статистического анализа показателей аналгетической активности в тесте тепловой иммерсии хвоста вновь синтезированных производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида

Значения а, сек, Ме для референтной группы	Значения а, сек для опытных групп	Медианное значение Ме, сек	U-критерий Манна-Уитни		Статистическая значимость различий (да/нет)
			Расчётный	Критический	
Метамизол натрия, (7 мг/кг) 19, 15, 19, 14, 18, 14, 14, 15, 14, 17 Ме = 15 сек	Контрольная 12, 11, 12, 8, 8, 9, 9, 10, 12, 11	10,5	0,0	27,0	да
	d02-128 (5 мг/кг) 5, 5, 17, 10, 20, 17, 15, 9, 19, 19	16,0	46,0		нет
	d02-172(5 мг/кг) 4, 35, 24, 24, 45, 26, 32, 19, 15, 20	24,0	16,0		да
	d02-122(5 мг/кг) 26, 29, 37, 19, 51, 50, 12, 28, 16, 21	28,5	15,0		да
	d02-133 (5 мг/кг) 16, 5, 5, 10, 18, 22, 7, 18, 15, 16	15,5	42,0		нет
	d02-123 (5 мг/кг) 19, 15, 19, 27, 30, 19, 25, 15, 22, 28	20,5	13,0		да
	d02-168(5 мг/кг) 20, 36, 19, 20, 13, 22, 31, 20, 32, 17	20,0	14,5		да
	d02-149 (5 мг/кг) 19, 34, 13, 12, 12, 10, 14, 22, 12, 15	13,5	36,0		нет
	d02-139(5 мг/кг) 15, 15, 11, 8, 23, 17, 13, 10, 17, 20	15,0	43,0		нет

В контрольной группе медианное значение времени отдергивания хвоста составляет 10,5 с. У крыс референтной группы, получавших с целью фармакокоррекции болевого синдрома метамизол натрия, данное значение увеличилось до 15 с.

Показатель медианного времени отдергивания хвоста из сосуда с горячей водой, нагретой до 50-53°C у крыс, получавших производные  $\alpha$ -цианотиоацетамида с лабораторными шифрами d02-133, d02-128 и d02-139 составляет по группам 15,5; 16 и 15 с, соответственно, что в 1,5 раза больше значения, зафиксированного в контрольной группе, однако сопоставимо со временем в группе с фармакокоррекцией метамизолом натрия.

Гетероциклическое соединение производное  $\alpha$ -цианотиоацетамида с шифром d02-149 в спектре своей фармакологической активности проявляет антиноцицептивные свойства, не превосходящие таковые значения в референтной группе.

Анализируя полученные экспериментальные данные в соотношении с показателями, зафиксированными в группе сравнения, установлено, что образцы d02-123, d02-168 и d02-172 эффективнее метамизола натрия в 1,3-1,6 раза. Максимально выраженные болеутоляющие свойства в тесте тепловой иммерсии хвоста проявляет образец с шифром d02-122. Данное производное  $\alpha$ -цианотиоацетамида увеличивает латентный период времени отдергивания хвоста в сравнении с контрольной группой в 2,7 раза (до 28,5 с), а в сравнении с метамизолом натрия его эффективность

возрастает в 1,9 раза. На протяжении экспериментов наблюдалась адекватная поведенческая активность в динамике у животных всех исследуемых групп. Выявлено, что крысы всех опытных групп визуально по поведенческой активности не отличались от крыс контрольной группы.

Обсуждая полученные результаты, следует заметить, что в ранее проведенных исследованиях в Луганском государственном медицинском университете имени Святителя Луки были обнаружены другие биологически активные вещества сходной химической структуры среди производных цианотиоацетамида. При этом выявлена низкая степень их острой пероральной токсичности и особенности влияния на слизистую оболочку желудка и структуру печени, что создает предпосылки для дальнейших прицельных доклинических исследований [6, 7, 9].

В последние годы весьма популярным направлением дизайна лекарственных средств является синтез так называемых гибридных, или мультимодальных молекул [7]. Данная концепция основана на соединении в одной молекуле фрагментов с различным фармакотерапевтическим профилем, связанных непосредственно либо через гибкий спейсер. Следствием такой «конъюгации» может быть усиление действия препарата за счет более эффективного связывания с протеевой мишенью, возникновение новых видов активности, устранение побочных эффектов или снижение резистентности к препарату. Синтезированные на базе НИЛ «ХимЭкс» новые соединения несут фармакофорные фрагменты 1,4-дигидропиридина, с одной стороны, и фармакофорный фурилльный (5-метилфурилльный) остаток – с другой.

Полученные экспериментальные данные дают повод предположить наличие в спектре фармакодинамических эффектов новых дериватов цианотиоацетамида анальгетической активности. Они могут быть согласованы с данными виртуального биоскрининга. Так, основными потенциальными биологическими мишенями для всех этих образцов являются аденозиновые и каннабиоидные рецепторы, коагуляционный фактор X, простаноидные рецепторы и циклооксигеназа-2.

Соединения с лабораторными шифрами d02-149 и d02-139 по результатам виртуального биоскрининга способны воздействовать на простаноидные рецепторы типов EP1 и EP4, каннабиоидные рецепторы типов CB1 и CB2, ЦОГ-2, что может объяснять их болеутоляющую активность. Это согласуется с данными Henderson Redmond A. N., Lulek C. F., Morgan D. J. [14]. Также изучаемые новые гетероциклические соединения могут проявлять антикоагулянтную активность вследствие влияния на коагуляционный фактор X. А об антиноцицептивных свойствах последних указывают в своей работе Хомутов А.Е. с соавт. [13].

Производное 1,4-дигидропиридина d02-141 способно воздействовать на ангиотензиновые рецепторы 1A и 1B, коагуляционный фактор X, ЦОГ-2, простаноидные EP4 рецепторы. Образцы d02-122 и d02-133 могут влиять на активность ЦОГ-2, простаноидные EP1 и каннабиоидные CB2 рецепторы, что увеличивает вероятность проявления обезболивающей активности.

## Выводы

1. Проведена оценка влияния восьми новых производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида на двигательные и рефлекторные реакции в тестах горячей пластины и тепловой иммерсии хвоста на белых крысах. Установлено наличие выраженной антиноцицептивной активности у образцов с лабораторными шифрами d02-149 и d02-139, при применении их в дозе 5 мг/кг в классическом тесте горячей пластины и у образца с лабораторным шифром d02-122 в тесте тепловой иммерсии хвоста. Они эффективнее метамизола натрия по анальгетической активности в 1,3-1,9 раза.
2. Перспективами дальнейших исследований является реализация экспериментов по подтверждению антиноцицептивной активности производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида в других классических тестах, выявление антиэкссудативных свойств у данных соединений, а также изучение их острой и хронической пероральной токсичности.

## Литература (references)

1. Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Доценко В.В. Синтез и анальгетическая активность новых гетероциклических производных цианотиоацетамида // Российский журнал общей химии. – 2021. – Т.91, №2. – С. 154-166. [Bibik I.V., Bibik E.Yu., Docenko V.V. *Rossijskij zhurnal obshhej himii*. Russian Journal of General

- Chemistry. – 2021. – V.91, N2. – P. 154-166. (in Russian)]
2. Буткевич И.П., Михайленко В.А. Различия в пренатальном влиянии флуоксетина и буспирона на адаптивное поведение молодых крыс // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2018. – Т.104, №4. – С. 440-451. [Butkevich I.P., Mihajlenko V.A. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. IM Sechenova*. Russian Physiological Journal named after NAMED AFTER Sechenov. – 2018. – V.104, N4. – P. 440-451. (in Russian)]
  3. Головки А.И. О биологической активности дизайнерских наркотиков из группы синтетических опиоидов // Успехи современной биологии. – 2020. – Т.140, №5. – С. 464-477. [Golovko A.I. *Uspehi sovremennoj biologii*. Successes of modern biology. – 2020. – V.140, N5. – P. 464-477. (in Russian)]
  4. Колик Л.Г. Влияние производных аминоадамтана на индуцированную морфином анальгезию у мышей // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т.54, №4. – С. 15-19. [Kolik L.G. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. Chemical and Pharmaceutical Journal. – 2020. – V.54, N4. – P. 15-19. (in Russian)]
  5. Колик Л.Г. Экспериментальная оценка анксиолитических и анальгетических свойств нового производного линейных метоксифенилтриаалканов с кардиотропной активностью // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т.170, №12. – С. 752-758. [Kolik L.G. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2020. – V.170, N12. – P. 752-758. (in Russian)]
  6. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю. Новые 4-(2-Фурил)-1,4-дигидроникотинонитрилы и 1,4,5,6-тетрагидроникотинонитрилы: синтез, структура и анальгетическая активность // Российский журнал общей химии. – 2021. – Т.91, №9. – С. 1646-1660. [Krivokolysko D.S., Docenko V.V., Bibik E.Yu. *Rossijskij zhurnal obshhej himii*. Russian Journal of General Chemistry. – 2021. – V.91, N9. – P. 1646-1660. (in Russian)]
  7. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Мязина А.В. и др. Синтез, строение и анальгетическая активность этиловых эфиров 4-({4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-ил} карбоксамидо) бензойной кислоты // Журнал общей химии. – 2022. – №1(92). – С. 72-91. [Krivokolysko D.S., Docenko V.V., Bibik E.Yu., Mjazina A.V. i dr. *Zhurnal obshhej himii*. Journal of General Chemistry. – 2022. – N1(92). – P. 72-91. (in Russian)]
  8. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. – 200-202 с. [Mironov A. *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv*. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines.- Moscow: Grif i K., 2012. 9. Мязина, А.В. Структурные изменения желудка после приема НПВС и новых производных 1,4-дигидропиридинов // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2022. – Т.20, №2. – С. 10-18. [Mjazina, A. *Morfologicheskij al'manah imeni V. G. Koveshnikova*. Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov. – 2022. – V.20, N2. – P. 10-18. (in Russian)]
  9. Надорова А.В., Чернякова И.В., Колик Л.Г. Влияние селанка на морфин-индуцированную анальгезию в опытах *in vivo* // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2022. – №1. – С. 30-35. [Nadorova A.V., Chernjakova I.V., Kolik L.G. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. – 2022. – N1. – P. 30-35. (in Russian)]
  10. Соколов А.Ю. Роль дофамина в механизмах формирования первичных головных болей // Нейрохимия. – 2018. – Т.35, №4. – С. 323-337. [Sokolov A.Yu. *Nejrohimiya*. Neurochemistry. – 2018. – V. 35, N4. – P. 323-337. (in Russian)]
  11. Туманянц К.Н., Чуян Е.Н. Роль опиоидной системы в механизмах антиноцицептивного действия ослабленного электромагнитного поля // Евразийский Союз Ученых. – 2019. – №7-2(64). – С. 23-28. [Tumanjanc K.N., Chujan E.N. *Evrazijskij Sojuz Uchenyh*. Eurasian Union of Scientists. – 2019. – N7-2 (64). – P. 23-28. (in Russian)]
  12. Хомутов А.Е., Пурсанов К.А., Боброва З.В. Гиперсенсибилизация гепарином дофаминергических рецепторов, индуцированных галоперидолом, на спинальном и супраспинальном уровне // Биологический журнал. – 2019. – №4. – С. 8-11. [Homutov A.E., Pursanov K.A., Bobrova Z.V. *Biologicheskij zhurnal*. Biological journal. – 2019. – N4. – P. 8-11. (in Russian)]
  13. Henderson Redmond A., Lulek C., Morgan D. The Role of Cannabidiol (CBD) in a Cisplatin Induced Model of Chronic Neuropathic Pain // The FASEB Journal. – 2022. – V. 36.

### Информация об авторе

Олейник Ирина Сергеевна – ассистент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Государственного учреждения Луганской Народной Республики РФ «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки». E-mail: irina.oleynik.0511@gmail.com

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

Поступила 12.06.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 615.065

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.3 EDN: BAKTFZ

**ВЛИЯНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ НА МЕХАНИЧЕСКУЮ ПРОЧНОСТЬ ГРУДНОЙ АОРТЫ И СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ МАГНИЯ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВ**© Изможерова Н.В.<sup>1</sup>, Зайцев Д.В.<sup>2,3</sup>, Бахтин В.М.<sup>1</sup><sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3<sup>2</sup>Уральский государственный горный университет, 620144, Екатеринбург, ул. Куйбышева, 30<sup>3</sup>Уральский Федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19*Резюме*

**Цель.** Оценить взаимосвязь между прочностью грудной аорты лабораторных кроликов при одноосном растяжении и уровнем сывороточного магния на фоне применения ципрофлоксацина и левофлоксацина.

**Методика.** 20 кроликов «Советская шиншилла» в возрасте 5 месяцев были рандомизированы на три группы: группа 1 (6 животных, получали плацебо в течение 14 суток), группа 2 (7 животных, получали ципрофлоксацин 150 мг/кг в течение 14 суток), группа 3 (7 животных, получали левофлоксацин 150 мг/кг в течение 14 суток). На 15 сутки животные выведены из эксперимента, выделенные образцы грудной аорты подвергнуты механическому испытанию на одноосное растяжение. Определялись предел прочности образца, максимальная деформация, модуль упругости и работа разрушения; проанализирован уровень магния в сыворотке крови.

**Результаты.** Применение ципрофлоксацина не изменяло показатели прочности образцов. В группе левофлоксацина было зафиксировано значимое снижение работы, требуемой для разрушения образца аорты ( $21,1 \pm 10,2$  мДж против  $46,6 \pm 17,4$  мДж в контрольной группе,  $p=0,011$ ). Сывороточный уровень магния не изменялся при использовании обоих фторхинолонов ( $p>0,050$  для обоих препаратов). Зависимость концентрации магния и прочности аорты обнаружена только в контрольной группе, при использовании фторхинолонов она не выявлялась.

**Заключение.** Левофлоксацин показал наиболее существенное повреждающее воздействие на прочностные свойства стенки грудной аорты. Исследованные препараты не снижали содержание сывороточного магния. Вероятно, фторхинолоны способствуют перераспределению магния из тканей в кровь, в результате чего наблюдается нормальное содержание  $Mg^{2+}$  в сыворотке, но возникает нарушение его обмена в стенке аорты.

**Ключевые слова:** аорта, фторхинолоны, левофлоксацин, ципрофлоксацин, механическое испытание, одноосное растяжение, магний

**FLUOROQUINOLONES EFFECT ON THORACIC AORTA MECHANICAL STRENGTH AND SERUM MAGNESIUM IN LABORATORY RABBITS**Izmozherova N.V.<sup>1</sup>, Zaytsev D.V.<sup>2,3</sup>, Bakhtin V.M.<sup>1</sup><sup>1</sup>Ural State Medical University, 3, Repina St., 620028, Yekaterinburg, Russia<sup>2</sup>Ural State Mining University, 30, Kujbisheva St., 620144, Yekaterinburg, Russia<sup>3</sup>Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, 19, Mira St., 620002, Yekaterinburg, Russia*Abstract*

**Objective.** Evaluation of the relationship between laboratory rabbits thoracic aorta strength under uniaxial stretching and serum magnesium level against background of ciprofloxacin and levofloxacin.

**Methods.** 20 rabbits "Soviet chinchilla" at the age of 5 months were randomized into three groups: group 1 (6 animals received placebo for 14 days), group 2 (7 animals received ciprofloxacin 150 mg/kg for 14 days), group 3 (7 animals received levofloxacin 150 mg/kg for 14 days). On the 15th day, the animals were withdrawn from the experiment, thoracic aorta samples were subjected to mechanical test for uniaxial tension. Sample tensile strength, maximum deformation, elasticity modulus, and destruction work were determined. Serum magnesium level was analyzed.

**Results.** Ciprofloxacin use did not change aorta strength. In levofloxacin group, there was significant decrease in aorta destruction work ( $21.1 \pm 10.2$  mJ versus  $46.6 \pm 17.4$  mJ in control group,  $p = 0.011$ ). Serum magnesium levels did not change with both of fluoroquinolones ( $p > 0.050$  for both drugs). The dependence of magnesium concentration and aortic strength was found only in the control group; it was not detected when using fluoroquinolones.

**Conclusion.** Levofloxacin showed the most dramatic damaging effect on thoracic aortic wall strength properties. Studied drugs did not reduce serum magnesium levels. Fluoroquinolones, most probably, contribute to the magnesium redistribution from tissues to blood, resulting in a normal content of  $Mg^{2+}$  in serum, but there is its metabolism violation in the aortic wall.

*Keywords:* aorta, fluoroquinolones, levofloxacin, ciprofloxacin, mechanical testing, uniaxial tension, magnesium

## Введение

Препараты группы фторхинолонов обладают широким спектром антибактериальной активности, однако их применение ассоциируется с большим количеством нежелательных реакций. В последние 10 лет стали появляться сообщения об ассоциации применения фторхинолонов с риском аневризмы и диссекции аорты [2, 8]. Данные поражения развиваются относительно нечасто (1,1% назначений), однако разрыв аорты приводит к летальному исходу в 50-80% случаев [2], что обуславливает высокую актуальность исследования механизмов развития этих нежелательных реакций.

Класс-специфическим свойством фторхинолонов является способность образовывать комплексные соединения с ионами магния [6, 7]. Магний – эссенциальный для соединительнотканых структур элемент, участвующий в процессах стабилизации нуклеиновых кислот, активации синтеза белка, контроля митотической активности клеток [5]. Высказаны предположения о том, что в основе механизма фторхинолон-ассоциированного поражения сухожилий и хрящей лежит нарушение обмена магния в тканях за счёт образования прочных комплексных соединений [6, 7]. Возможно, поражение стенки аорты при терапии фторхинолонами так же обусловлено нарушением обмена магния. В современной клинической практике наиболее часто используются ципрофлоксацин и левофлоксацин [3], поэтому анализ их свойств наиболее актуален. В литературе описаны модели индуцированной фторхинолонами аневризмы аорты на лабораторных животных, однако не было найдено исследований прочностных характеристик аорты на фоне применения данных препаратов.

Цель исследования – оценить взаимосвязь между прочностью грудной аорты лабораторных кроликов при одноосном растяжении и уровнем сывороточного магния на фоне применения ципрофлоксацина и левофлоксацина.

## Методика

Исследование выполнено на 20 лабораторных кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» в возрасте 5 месяцев. Методом рандомизации в закрытых конвертах животные были разделены на 3 группы: группа 1 (контроль, 6 кроликов) – животные перорально получали раствор-носитель в течение 14 дней; группа 2 (ципрофлоксацин, 7 кроликов) – животные перорально получали ципрофлоксацин в дозе 150 мг/кг/сут в течение 14 дней; группа 3 (левофлоксацин, 7 кроликов) – животные перорально получали левофлоксацин в дозе 150 мг/кг/сут в течение 14 дней.

Эквивалентная доза обоих фторхинолонов для человека (ЭДЧ) составляет  $\sim 48,3$  мг/кг/сут, что в  $\sim 7$  раз выше средних терапевтических доз ципрофлоксацина и левофлоксацина (для человека с массой тела 70 кг – 7,1 мг/кг/сут). Токсические дозы использованы для эффективного экспериментального моделирования повреждающего эффекта препаратов на аорту. Подобный подход применялся в ряде исследований других авторов, например, Förster и др. использовали офлоксацин у крыс в суточной дозе 600 мг/кг в течение 28 дней [6] (ЭДЧ = 96,8 мг/кг, средняя терапевтическая доза – 5,7 мг/кг/сут).

Для введения препаратов были разработаны композиции на основе водного раствора-носителя, содержащего 10 мг/мл гидроксипропилметилцеллюлозы марки Metolose 60SH (вязкость 4000, производитель Shin-Etsu Chemical, Япония) для достижения оптимальной вязкости и 100 мг/мл

сахарозы для маскировки горького вкуса фторхинолонов. Кролики контрольной группы получали только раствор-носитель. Композиции для животных групп 2 и 3 включали 150 мг/мл ципрофлоксацина или левофлоксацина соответственно, использованы измельчённые таблетки «Цифран®» (производитель Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд, Индия), и таблетки «Леволет® Р», содержащие 500 мг левофлоксацина (производитель Д-р Редди`с Лабораторис Лтд, Индия). Суточный объём препарата рассчитывался на массу тела животного (1 мл/кг/сут). Композиции вводились глубоко в полость рта на корень языка с помощью интродьюсера.

Выведение кроликов из эксперимента осуществлялось на 15 день внутривенной инъекцией 2 мл раствора лидокаина 100 мг/мл в условиях наркоза (0,2 мл раствора «Золетил® 100» внутривенно (тилетамин 50 мг/мл и золазепам 50 мг/мл, производитель Virbac Sante Animale, Франция) и 0,2 мл раствора «Ксила®» внутривенно (ксилазина гидрохлорид 20 мг/мл, производитель Interchemie, Нидерланды). При аутопсии у животного вскрывалась брюшная полость и грудная клетка. Нисходящая часть грудной аорты на протяжении 5-6 см отделялась от клетчатки, межрёберные артерии пересекались скальпелем. Повреждение и механическая деформация выделяемого фрагмента не допускались. Аорта немедленно помещалась в раствор натрия хлорида 0,9%, после чего в этот же день подвергалась механическому испытанию.

Механические испытания на одноосное растяжение выполняли на разрывной машине Shimadzu AG-X 50kN (производитель Shimadzu, Япония). Исследуемый образец закреплялся между пневматическими клиновыми захватами машины с помощью абразивных вкладок во избежание выскальзывания образцов из захватов во время испытания. Начальная длина образца между захватами – 30 мм. Скорость перемещения траверсы была 1 мм/мин.

В ходе эксперимента строили график зависимости силы, прикладываемой к образцу от относительной деформации (удлинения), по которому определяли следующие параметры: предел прочности (максимальная нагрузка, выдерживаемая образцом без разрушения); максимальная деформация (относительное удлинение при достижении образцом предела прочности); модуль упругости (определялся по максимальному наклону деформационной кривой на линейном участке при начале деформирования образца); работа разрушения (энергия, которую необходимо затратить для разрыва тканей, определялась как площадь под графиком от начала нагружения до точки максимального напряжения – предела прочности).

О характере деформационного поведения тканей аорты при растяжении судили по форме кривой зависимости силы от деформации. Прямолинейное нарастание силы в образце по мере растяжения с последующим резким её падением в момент разрыва говорило о том, что деформация образца была упругой. Нелинейный ступенчатый рост силы и последующее плавное её снижение указывали на возникновение микроразрывов, говорящих о наличии в образце участков со сниженной прочностью.

Сывороточный уровень магния анализировался колориметрически с использованием набора реактивов «Магний-Ново» (производитель Вектор-Бест, Россия) на спектрофотометре СФ-56 (производитель ЛОМО, Россия).

Обработка данных проведена с использованием программы Statistica 13 (лицензия №JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm s$ ). Для оценки значимости различий использован дисперсионный анализ, парные сравнения с контролем выполнены по критерию Даннета. Для анализа различия качественных признаков использован двусторонний точный критерий Фишера. Корреляции анализировались по критерию Пирсона. Различие взаимосвязи прочности аорты и сывороточного магния между тремя исследованными группами животных исследовалось с помощью ковариационного анализа. Группа рассматривалась как дискретный предиктор, концентрация магния – как ковариата, переменными отклика были параметры прочности аорты. Различия и корреляции считали значимыми при  $p < 0,050$ .

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на заседании №8 от 25.10.2019.

## Результаты исследования

При макроскопическом исследовании образцов аорт не было обнаружено формирования аневризм или участков диссекции. На рис. 1 приведены примеры графиков зависимости силы, прикладываемой к образцу аорты, от величины деформации.

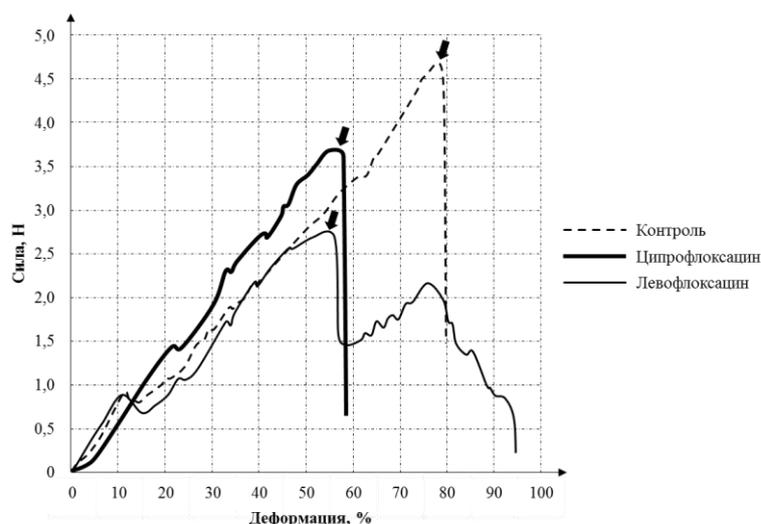


Рис. 1. Графики зависимости силы упругости от деформации для образцов, предел прочности которых максимально близок к медиане по группе. Стрелками указаны точки полного разрушения образцов

Графики, характеризующие деформационное поведение всех 6 образцов контрольной группы, имели типичный вид: по мере растяжения напряжение в тканях практически линейно росло до точки разрушения образца, а далее резко снижалось, что говорит о том, что деформация в тканях контрольных животных была упругой. В группе ципрофлоксацина один образец из 7 характеризовался гетерогенностью прочностных свойств (сравнение с контролем:  $p=1,000$ , двусторонний точный критерий Фишера). В группе левофлоксацина 5 из 7 образцов демонстрировали микроразрывы. Графики характеризовались нелинейным ступенчатым нарастанием силы и её плавным снижением после достижения предела прочности (сравнение с контролем:  $p=0,021$ , двусторонний точный критерий Фишера). Результаты механических испытаний аорты и сывороточные уровни магния животных приведены в табл. 1.

Таблица 1. Прочность аорты и сывороточные уровни магния

Параметр	Контроль N=6	Ципрофлоксацин N=7	Левофлоксацин N=7	p(КЦЛ)*	p(КЦ)*	p(КЛ)*
Предел прочности, Н	5,4±3,1	3,9±1,3	2,8±1,3	0,093	0,309	0,057
Максимальная деформация, %	65,0±13,4	65,6±23,2	46,0±13,8	0,093	0,996	0,121
Модуль упругости, МПа	14,9±13,7	9,6±3,6	10,2±6,3	0,501	0,445	0,521
Работа разрушения, мДж	46,6±17,4	39,6±15,6	21,1±10,2	0,015**	0,597	0,011**
Сывороточный магний, ммоль/л	1,2±0,3	1,0±0,2	1,0±0,1	0,336	0,278	0,324

Примечания: \* – p(КЦЛ), p(КЦ), p(КЛ) – статистическая значимость различий признака между тремя группами, группами контроля и ципрофлоксацина, контроля и левофлоксацина соответственно; \*\* – статистически значимые при  $p<0,050$  различия

Показатели прочности нисходящей части грудной аорты животных группы контроля и ципрофлоксацина не различались статистически значимо. Применение левофлоксацина ассоциировалось со значимым снижением работы разрушения тканей аорты при продольном растяжении (снижение на 54,7% в сравнении с контролем). Наблюдалась тенденция к уменьшению предела прочности аорты, не достигшая статистической значимости. Модуль упругости, характеризующий жёсткость тканей, не различался по сравнению с контрольной

группой. Применение обоих фторхинолонов не изменяло содержание магния в сыворотке крови. В табл. 2 представлены коэффициенты корреляции концентрации  $Mg^{2+}$  и параметров прочности.

Таблица 2. Корреляции параметров прочности аорты с сывороточной концентрацией магния

Параметр прочности аорты	Контроль N=6	Ципрофлоксацин N=7	Левифлоксацин N=7
Предел прочности, Н	R = 0,985*	R = 0,470	R = -0,309
Максимальная деформация, %	R = -0,136	R = 0,428	R = -0,109
Модуль упругости, МПа	R = 0,988*	R = 0,301	R = -0,343
Работа разрушения, мДж	R = 0,940	R = 0,926*	R = -0,285

Примечание: \* – значимые при  $p < 0,050$  корреляции

Предел прочности контрольных кроликов тесно коррелировал с сывороточным содержанием магния, но у животных, получавших фторхинолоны, такая ассоциация отсутствовала. Аналогичный результат был получен при анализе модуля упругости. Имелась тенденция к формированию значимой ассоциации работы разрушения аорты животных контрольной группы с сывороточным уровнем магния, в группе ципрофлоксацина наблюдалась значимая ассоциация; применение левифлоксацина приводило к отсутствию такой связи. Максимальная деформация аорты не зависела от содержания магния в сыворотке ни в одной из групп.

Ковариационный анализ продемонстрировал статистически значимое воздействие группы и сывороточного содержания магния на предел прочности аорты (табл. 3). Выявленное взаимодействие факторов подтверждает различный характер взаимосвязи предела прочности аорты и уровня магния сыворотки в исследованных группах. Максимальная деформация аорты не ассоциировалась ни с содержанием магния в сыворотке крови, ни с использованием фторхинолонов, а ковариационная модель была незначима и не позволяла объяснить наблюдаемые данные. Модуль упругости аорты определялся только группой, но не сывороточным уровнем магния. Оба фактора взаимодействовали между собой, модель была значима и объясняла значительную долю данных. Работа разрушения аорты зависела только от уровня магния в сыворотке, построенная модель хорошо согласовывалась с данными.

Таблица 3. Ковариационный анализ прочности аорты

Параметр прочности аорты	Значимость воздействия группы (p)	Значимость воздействия сывороточного магния (p)	Значимость взаимодействия факторов (p)	Коэффициент детерминации модели, значимость ( $R^2$ ; p)
Предел прочности, Н	0,013*	0,035*	0,006*	0,823; $< 0,001^{**}$
Максимальная деформация, %	0,762	0,739	0,576	0,371; 0,333
Модуль упругости, МПа	0,011*	0,099	0,006*	0,770; 0,003**
Работа разрушения, мДж	0,165	0,036*	0,071	0,818; $< 0,001^{**}$

Примечания: \* – значимое влияние фактора при  $p < 0,050$ ; \*\* – статистически значимая модель при  $p < 0,050$

## Обсуждение результатов исследования

Повреждение стенки аорты под действием левифлоксацина характеризовалось ступенчатостью упругого ответа ткани на растяжение, говорящей о формировании микроразрывов в участках пониженной прочности. Основным звеном патогенеза аневризмы и диссекции аорты считается дегенерация промежуточной оболочки, включающая потерю гладкомышечных клеток и фрагментацию эластических волокон, связывающих концентрически расположенные пластинчатые единицы промежуточной оболочки (media) [4]. Микроскопическая гетерогенность тканей может вызвать неоднородный ответ гладкомышечных клеток при деформации, что имеет решающее значение в нарушении механического гомеостаза стенки аорты [9] и способствует формированию аневризмы и диссекции.

Медиана предела прочности аорты кроликов, получавших левифлоксацин, снизилась на треть по сравнению с контролем. Подобное снижение предела прочности на 29% показано для стенок

аневризмы восходящей аорты при одноосном продольном растяжении в работе Vorp D.A. и соавт. [10]. Вероятно, ткани аорты под действием левофлоксацина становятся менее прочными даже в отсутствие макроскопически определяемых признаков формирования аневризм или участков диссекции. В связи с этим при использовании фторхинолонов необходима настороженность в отношении рисков повреждения аорты, особенно при имеющемся её поражении. В работе возникновение аневризм ассоциировалось с повышением жёсткости стенки аорты и снижением её эластичности. Между тем, в настоящей работе не было получено значимого изменения модуля упругости тканей аорты при использовании обоих фторхинолонов. Упругий ответ стенки аорты определяется количеством и организацией эластических и коллагеновых волокон [4]. На ранних стадиях повреждения фибриллярного компонента соединительной ткани активируется репаративный процесс, сопровождающийся первоначальным повышением синтеза коллагеновых волокон [4]. В связи с этим в разные моменты времени от начала повреждения фторхинолоном стенка аорты может демонстрировать разнообразное поведение, что объясняет несоответствие изменения модуля жёсткости в настоящем исследовании и работе [10].

Полученные различия свойств исследованных препаратов соответствуют данным крупного исследования базы данных системы контроля неблагоприятных явлений Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств, где терапия левофлоксацином увеличивала шансы возникновения аневризмы аорты в 5,03 раза в сравнении с цефуроксимом (95% доверительный интервал 3,97-6,38), а ципрофлоксацином – в 2,31 раза (95% доверительный интервал 1,62-3,29) [8].

Уровень магния в сыворотке крови не изменялся под действием ципрофлоксацина и левофлоксацина, что может быть объяснено существованием в организме механизмов стабилизации его содержания в крови [1]. В работах других авторов также показано отсутствие снижения сывороточного содержания магния под действием фторхинолонов [6, 7]. Между тем, сывороточная концентрация магния не может служить отражением его уровня в тканях, т. к. в крови содержится около 1% всего организменного пула  $Mg^{2+}$  [1].

Обнаруженная тесная корреляция сывороточного содержания магния и некоторых параметров прочности аорты контрольных животных хорошо согласуется с описанной ролью магния в поддержании функций соединительной ткани [5]. У получавших фторхинолоны кроликов такая связь отсутствовала. Вероятно, за счёт образования прочных комплексных соединений фторхинолоны способствуют перераспределению магния из тканей в кровь, в результате чего наблюдается нормальное содержание  $Mg^{2+}$  в сыворотке, но возникает нарушение его обмена в соединительнотканых структурах, в т.ч. стенке аорты.

## Заключение

Левофлоксацин показал наиболее существенное повреждающее воздействие на прочностные свойства стенки грудной аорты, что соответствует данным крупных фармакоэпидемиологических исследований. Терапия левофлоксацином может снизить прочность стенки аорты даже в отсутствие признаков формирования аневризмы или участков диссекции. Использование ципрофлоксацина и левофлоксацина не сопровождалось снижением сывороточных уровней магния, но способствовало потере взаимосвязи прочности аорты и уровня  $Mg^{2+}$  в крови, что можно объяснить нарушением обмена магния в стенке аорты.

Таким образом, при назначении фторхинолонов следует сохранять настороженность в отношении рисков повреждения аорты, особенно у пациентов с имеющимся её заболеванием или нарушением обмена магния.

## Литература (references)

1. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. О диагностике дефицита магния. Часть 1. // Архив внутренней медицины. – 2014. – Т.2, №16. – С. 5-10. [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.YU. i dr. *Arhiv" vnutrennei meditsiny*. Archive of Internal Medicine. – 2014. – V.2, N16. – P. 5-10. (in Russian)]
2. Изможерова Н.В., Попов А.А., Бахтин В.М., Маркова Е.В. Поражение аорты при терапии фторхинолонами // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – Т.9, №2. – С. 69-74. [Izmozherova N.V., Popov A.A., Bakhtin V.M., Markova E.V. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. Safety and Risk of Pharmacotherapy. – 2021. – V.9, N2. – P. 69-74. (in Russian)]

3. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2017. – Т.19, №3. – С. 208-213. [Ushkalova E.A., Zyryanov S.K. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2017. – V.19, N3. – P. 208-213. (in Russian)]
4. Cocciolone A.J., Hawes J.Z., Staiculescu M.C. et al. Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. – 2018. – V.315, N2. – P. H189-H205.
5. de Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Magnesium in man: implications for health and disease // Physiological reviews. – 2015. – V.95, N1. – P. 1-46.
6. Förster C., Schwabe R., Lozo E. et al. Quinolone-induced arthropathy: exposure of magnesium-deficient aged rats or immature rats, mineral concentrations in target tissues and pharmacokinetics // Archives of Toxicology. – 1997. – V.72, N1. – P. 26-32.
7. Lozo E., Riecke K., Schwabe R., Vormann J., Stahlmann R. Synergistic effect of ofloxacin and magnesium deficiency on joint cartilage in immature rats // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2002. – V.46, N6. – P. 1755-1759.
8. Meng L., Huang J., Jia Y. et al. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system // International journal of clinical practice. – 2019. – V.73, N5. – P. e13331.
9. Sugita S., Matsumoto T. Heterogeneity of deformation of aortic wall at the microscopic level: contribution of heterogeneous distribution of collagen fibers in the wall // Bio-medical materials and engineering. – 2013. – V.23, N6. – P. 447-461.
10. Vorp D.A., Schiro B.J., Ehrlich M.P. et al. Effect of aneurysm on the tensile strength and biomechanical behavior of the ascending thoracic aorta // The Annals of thoracic surgery. – 2003. – V.75, N4. – P. 1210-1214.

### Информация об авторах

*Изможерова Надежда Владимировна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный клинический фармаколог Минздрава Свердловской области. E-mail: nadezhda\_izm@mail.ru

*Зайцев Дмитрий Викторович* – доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой физики Уральского государственного горного университета, доцент кафедры физики конденсированного состояния и наноразмерных систем Института естественных наук и математики Уральского Федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина. E-mail: zaytsev@m.ursmu.ru

*Бахтин Виктор Михайлович* – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bakhtin.v95@mail.ru

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

Поступила 13.03.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 616-001.17-085.262-036.84-053.2

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.4 EDN: BOUSEP

**ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА СИМПРАЗОЛ® (ОРНИДАЗОЛ+ЦИПРОФЛОКСАЦИН) У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЯМИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ**© Теплова Н.В.<sup>1</sup>, Ромашов О.М.<sup>1,2</sup>, Умуткузина Д.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117513 Россия, Москва, ул. Островитянова, 1<sup>2</sup>Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, Москва, 108814, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3*Резюме*

**Цель.** Оценить клиническую и микробиологическую эффективность комбинированного препарата Симпразол® (орнидазол+ципрофлоксацин) у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей.

**Методика.** В проспективном исследовании, проведенном в многопрофильном стационаре в период с февраля по май 2023 года, изучались пациенты с гнойными ранами кожи и мягких тканей различного генеза и локализации. В клиническое исследование не включались пациенты с крайней степенью тяжести инфекционного процесса, с декомпенсацией сердечно-легочной системы. Оценивалась резистентность и чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам у пациентов с точками анализа через 7 или 14 дней. В группу включались пациенты с чувствительными штаммами к ципрофлоксацину.

**Результаты.** В исследовании приняло участие 60 пациентов в рамках комплексного хирургического лечения (стационар). Проведенные клинико-лабораторные исследования показали, что комбинированный препарат, состоящий из Ципрофлоксацина и Орнидазола, проявляет высокую клиническую и бактериологическую эффективность (95% и 96,7% случаев, соответственно) при лечении больных с гнойными ранами кожи и мягких тканей аэробной и анаэробной этиологии при условии чувствительности возбудителя к Ципрофлоксацину и вне зависимости от наличия анаэробного компонента. Переносимость препарата в 99% случаев была хорошей, и нежелательных лекарственных реакций отмечено не было.

**Заключение.** Комбинированный препарат Симпразол®, содержащий в составе 500 мг ципрофлоксацина и 500 мг орнидазола, обладает широким спектром действия и оригинальными механизмами воздействия на микробов. Он является эффективным и безопасным препаратом при лечении инфекций кожи и мягких тканей как с клинической, так и с микробиологической точек зрения.

*Ключевые слова:* инфекции кожи и мягких тканей, антибиотикотерапия, орнидазол+ципрофлоксацин, клиническая и микробиологическая эффективность

**CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL EFFICACY OF SIMPRAZOL® (ORNIDAZOLE + CIPROFLOXACIN) IN PATIENTS WITH SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS**Teplova N.V.<sup>1</sup>, Romashov O.M.<sup>1,2</sup>, Umutkuzina D.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russia<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 40,8-3 Sosnenski val, Moscow, Russia*Abstract*

**Objective.** To evaluate the clinical and microbiological efficacy of the combined preparation Simprazol® (ornidazole+ciprofloxacin) in patients with skin and soft tissue infections.

**Methods.** In a prospective study conducted in a multidisciplinary hospital in the period from February to May 2023, patients with purulent wounds of skin and soft tissues of various genesis and localization were studied. Patients with extreme severity of the infectious process, decompensation of the cardiopulmonary

system were not included in the clinical study. Resistance and sensitivity of isolated strains to antibiotics were evaluated in patients with analysis points after 7 or 14 days. Patients with sensitive strains to ciprofloxacin were included.

**Results.** The study involved 60 patients within the framework of complex surgical treatment (hospital). Clinical and laboratory studies showed that the combined preparation consisting of ciprofloxacin and ornidazole showed high clinical and bacteriological efficacy (95% and 96.7% of cases, respectively) in the treatment of patients with purulent wounds of skin and soft tissues of aerobic and anaerobic etiology, provided the pathogen was sensitive to ciprofloxacin and regardless of the presence of an anaerobic component. Tolerability of the drug in 99% of cases was good and no adverse drug reactions were noted.

**Conclusions.** The combined preparation Simprazol® containing 500 mg ciprofloxacin and 500 mg ornidazole has a wide spectrum of action and original mechanisms of action on microbes. It is an effective and safe drug in the treatment of skin and soft tissue infections from both clinical and microbiological points of view.

*Keywords:* skin and soft tissue infections, antibiotic therapy, ornidazole+ciprofloxacin, clinical and microbiologic efficacy

## Введение

Инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (ИКМТ) представляют серьезную проблему, стоящую перед медицинским сообществом [1]. Терапевтическая (антибактериальная) стратегия при этих заболеваниях до сих пор требует уточнения. Это связано с тем, что последние 20 лет необдуманное и зачастую неправильное использование антимикробных химиопрепаратов не только в системе здравоохранения, но и за его пределами (в том числе чрезмерное потребление антибиотиков людьми не являющимися профессионалами в области медицины), привело к стремительному росту числа устойчивых штаммов бактерий ко многим классам антибиотиков, которые ранее эффективно использовались в терапии этих инфекций [2]. В первую очередь это касается фторхинолонов. В результате отмечается ежегодно растущая летальность во всем мире от инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Подтверждение этому факту можно найти в многочисленных работах, опубликованных авторами и научными медицинскими сообществами по всему миру. В одной из таких работ указывается, что на сегодня более 700 000 смертей ежегодно происходят по причине устойчивых инфекций. Если не будут предприняты стратегические меры по сдерживанию антибиотикорезистентности, то к 2050 г. эта тенденция приведет к возможным 10 миллионам ежегодных смертей [4].

Цель: изучение начального микробиологического пейзажа пациентов с ИКМТ отделения гнойной хирургии стационара, а также определение степени эффективности антибактериальной терапии комбинированным препаратом, содержащим препарат из группы фторхинолонов и Орнидазол – Симпразол® (орнидазол 500 мг+ципрофлоксацин 500 мг) [3, 5].

## Методика

Проспективное исследование проводилось в период с февраля по май 2023 г. в многопрофильном стационаре. В исследование были включены 60 больных (18 женщин и 42 мужчины в возрасте от 18 до 75 лет), находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии. Все пациенты имели гнойные раны кожи и мягких тканей различного происхождения и локализации, осложненные аэробной или анаэробной (неклостридиальной) инфекцией. В клиническое исследование не включались больные с крайней степенью тяжести инфекционного процесса, с декомпенсацией сердечно-легочной системы. До начала лечения изучаемым препаратом предшествовало клинико-лабораторное обследование больных: микробиологическое исследование отделяемого из раны с определением чувствительности. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антимикробным препаратам аэробной микрофлоры проводили согласно методическим рекомендациям [6, 8]. В исследование включались пациенты, у которых при микробиологическом исследовании возбудители инфекции были чувствительны к ципрофлоксацину.

Распространение гнойного процесса и наличие интоксикации являлись основанием выполнения у всех больных экстренного оперативного вмешательства. После промывания послеоперационной раны раствором антисептиков и ее дренирования больным назначали дезинтоксикационную терапию и изучаемый комбинированный препарат. Также назначалась сопроводительная терапия сопутствующего соматического заболевания.

Суточная доза препарата Симпразол® (орнидазол 500 мг + ципрофлоксацин 500 мг) составляла 2 таблетки, назначаемых с интервалом 12 часов. В 18 случаях при тяжелом течении инфекционного процесса использовался метод ступенчатой терапии – вначале применялся внутривенно ципрофлоксацин и метронидазол в течение времени нахождения больного в стационаре, а в последующем – лечение продолжали комбинированным препаратом Симпразол®. Общая длительность лечения зависела от выраженности гнойного процесса и интоксикации и колебалась от 7 до 14 дней. В конце лечения проводилась оценка клинической и бактериологической эффективности препарата. Критериями отмены антибиотикотерапии стали: адекватная хирургическая санация очага инфекции; улучшение состояния пациента (нормализация ЧСС, АД, уменьшение местных симптомов воспаления и др.); температура тела  $\leq 37,0-37,2^{\circ}\text{C}$  в течение 24-48 часов; снижение в динамике лейкоцитоза и маркеров воспаления (прокальцитонина, С-реактивного белка) [7].

## Результаты

В проведенном исследовании 43,3% случаях встречались острые гнойные заболевания мягких тканей (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных по клиническим группам заболевания

Нозология	Количество человек	% соотношение
Синдром «диабетической стопы»	3	5%
Послеоперационные гнойные раны мягких тканей	6	10%
Посттравматические раны (рваная рана, укушенная рана)	3	5%
Острые гнойные заболевания мягких тканей (флегмона, постинъекционные гнойные инфильтраты)	26	43,3%
Хронические гнойные процессы (трофические язвы)	10	16,7%
Абсцессы различной локализации	12	20%

Чаще всего наблюдаемые пациенты были отягощены сердечно-сосудистым анамнезом и имели ряд хронических заболеваний (рис.).



Рис. Сопутствующие заболевания у пациентов с ИКМТ

Результаты анализа структуры микроорганизмов, выделенных из крови и из раневого отделяемого, до начала антимикробной терапии представлены в табл. 2.

Таблица 2. Структура микроорганизмов, выделенных из раневого отделяемого у пациентов с ИКМТ в период с февраля по май 2023 года до начала антибиотикотерапии

Возбудитель	Количество штаммов
<i>Staphylococcus aureus</i>	46
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4
<i>Proteus mirabilis</i>	2
<i>Proteus vulgaris</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Escherichia coli</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Streptococcus pyogenes</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Streptococcus sanguis</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1

Из результатов микробиологического посева очевидно, что соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов далеко не одинаково: преобладают грамположительные патогены, в основном стафилококки, также встречаются коллаборации с грамотрицательной флорой. Все выделенные до начала лечения микроорганизмы были чувствительны к ципрофлоксацину.

После окончания лечения комбинированным препаратом аэробные микроорганизмы не выделялись у 58 из 60 больных (по результатам микробиологического посева – «нет роста»). Таким образом, положительный бактериологический результат (полная, частичная или предполагаемая элиминация возбудителя) достигнута в 96,7% случаев. У одного пациента на фоне приема Симпразола зарегистрирован побочный эффект в виде тошноты, боли в эпигастрии, которые после окончания лечения не наблюдались.

## Обсуждение результатов исследования

На сегодняшний день нет стройной и главное изначально 100% эффективной схемы лечения ИКМТ. Это связано со многими причинами, в том числе отсутствием «свежих» клинических рекомендаций, развитием осложнений, нарастающим многообразием полирезистентной флоры, главным образом у «хронических» пациентов, полученной из других стационаров.

Одним из основных документов при проведении антибиотикотерапии были Российские национальные рекомендации по лечению данного типа инфекций [8]. Так, пациентам с неосложненными ИКМТ в качестве эмпирической терапии рекомендовались β-лактамы антибиотики из группы пенициллинов и цефалоспоринов, альтернативными препаратами являлись линкозамиды и фторхинолоны, при MRSA инфекциях – гликопептиды, линезолид, даптомицин, тигециклин. При осложненных некротизирующих инфекция рекомендованы антибиотики, активные против и грамположительной, и грамотрицательной флоры, в том числе анаэробов. При данных обстоятельствах могут быть назначены цефалоспорины III-V поколения, фторхинолоны с препаратами, активными в отношении анаэробных микроорганизмов (метронидазол, клиндамицин).

У исследуемых пациентов присутствовал дополнительный фактор риска в виде некротизирующей инфекции мягких тканей, наличия сопутствующих хронических заболеваний, колонизации полирезистентными грамотрицательными патогенами. В этом случае рекомендовалась комбинированная эмпирическая антимикробная терапия. Было принято решение использовать «локальные» протоколы на основе «минимизации расходов и широкого спектра антибиотика». Таким образом, модифицировав гайдлайны с целью повысить эффективность проводимой эмпирической антибактериальной терапии, снизить количество осложнений, добиться уменьшения доли антибиотикорезистентных микроорганизмов, ограничить использование малоэффективных антибиотиков в стационаре, была выбрана данная комбинация – ципрофлоксацин+орнидазол.

Проведенные клинико-лабораторные исследования показали, что комбинированный препарат, состоящий из ципрофлоксацина и орнидазола проявляет высокую клиническую и бактериологическую эффективность при лечении больных с гнойными ранами кожи и мягких тканей аэробной и анаэробной этиологии.

## Заключение

В структуре микробного пейзажа ИКМТ стационара, доминирует грамположительная микрофлора, при этом доля «проблемных» высокорезистентных возбудителей при данном типе инфекции невелика: большая часть – чувствительна к фторхинолонам.

Следует проводить микробиологический мониторинг не только при поступлении пациента, но и постоянной основе в отделениях, что играет огромную роль при рациональном назначении антимикробной терапии после поступления пациента в стационар.

Касаемо использования антибактериальной терапии, рекомендованной в различных руководствах по эмпирическому лечению ИКМТ, важно отметить, что к рекомендациям различного уровня сегодня необходимо отнестись критически. Они отталкиваются от международных данных и основываются на большом количестве клинических наблюдений и микробиологических исследований. Акцент необходимо ставить именно на локальных данных антибиотикорезистентности, и что важно – от несанкционированного лечения пациентами: от них зависит как стартовая терапия ИКМТ, так и тактика смены антибиотика при неэффективности терапии на определенном этапе (как до, так и на внутриспитальном). В данном исследовании мы получили хорошую эффективность проверенного временем антибиотика с необходимым по ситуации «дополнением» на анаэробный компонент.

Таким образом, препарат Симпразол®, состоящий из ципрофлоксацина и орнидазола, проявил высокую клинико-бактериологическую эффективность и безопасность при лечении больных с гнойными ранами кожи и мягких тканей аэробной и анаэробной этиологии. С учетом результатов полученных данных модернизировалась схема лечения антибактериальной терапии при поступлении пациента в стационар в зависимости от его внегоспитальной маршрутизации, также оптимизировались схемы лечения при уже назначенной терапии иными препаратами.

## Литература (references)

1. Багненко С.Ф. и др. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации // М.«Боргес». – 2009. – 89 с. – 2015. [Bagnenko S. F. Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations M. "Borges". – 2009. – 89 pp. – 2015. (in Russian)]
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симпразол®. [Instruction for medical use of Simprazol®. (in Russian)]
3. Калюк А.Н. Методические рекомендации "Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии" // Утверждены Министерством здравоохранения РСФСР от. – 1991. – Т.19. [Kalyuk AN Methodological recommendations "Methods of bacteriologic study of opportunistic microorganisms in clinical microbiology". Approved by the Ministry of Health of the RSFSR of. – 1991. – V.19. (in Russian)]
4. Карпов О.Э. и др. Протокол эмпирической антимикробной терапии стационара ФГБУ «НМХЦ им. НИ Пирогова» Минздрава России (четвертая редакция, 2018 год) // Медицинский алфавит. – 2019. – Т.1. – №16. – С. 58-71. [Karpov O. E. Protocol of empirical antimicrobial therapy of the inpatient department of Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Russia (fourth edition, 2018) // Medical Alphabet. – 2019. – V.1. – N16. – P. 58-71. (in Russian)]
5. Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г., Карпов И.А. Инфекции кожи и мягких тканей: подходы к антибактериальной терапии // Клиническая инфектология и паразитология. – 2021. – Т.10. – №1. – С. 74-87. [Kachanko E.F., Kozachenko M.G., Karpov I.A. Infections of skin and soft tissues: approaches to antibacterial therapy // Clinical Infectology and Parasitology. – 2021. – V.10. – N1. – P. 74-87. (in Russian)]
6. Кисиль О.В., Габриэлян Н.И., Малеев В.В. Устойчивость к антибиотикам – что можно сделать? // Терапевтический архив. – 2023. – Т.95. – №1. – С. 90-95. [Kisil O.V., Gabrielyan N.I., Maleev V.V. Antibiotic resistance - what can be done? Therapeutic Archive. – 2023. – V. 95. – N1. – P. 90-95. (in Russian)]
7. Руководства по клинической лабораторной диагностике. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам // Утверждены. 2015 год. [Guidelines for clinical

- laboratory diagnostics. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents // Approved. 2015. (in Russian)]
8. Теплова Н.В., Ромашов О.М. Перспективы применения комбинированных антибактериальных препаратов. Симпразол®: когда целое больше суммы // Медицинский алфавит. – 2023. – №6. – С. 29-32. [Teplova N.V., Romashov O.M. Prospects for the use of combined antibacterial drugs. Simprazol®: when the whole is greater than the sum // Medical Alphabet. – 2023. – №6. – P. 29-32. (in Russian)]
  9. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. May 2016. – 2020.

### **Информация об авторах**

*Теплова Наталья Вадимовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии им. Ю.Б.Белоусова ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

*Ромашов Олег Михайлович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: okrugfarm@mail.ru

*Умуткузина Динара Анисовна* – врач-стажер Российской детской клинической больницы. E-mail: dinara.um@gmail.com.

Исследование выполнено в рамках многоцентрового исследования «Здоровье» 2023 при поддержке компании ПанБиоФарм.

Поступила 15.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 618.15-002-085 : 615.03

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.5 EDN: CGLDVQ

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА**

© Пилецкая У.В., Макаров К.Ю., Карабинцева Н.О., Соколова Т.М., Тихомирова Ю.И.

*Новосибирский государственный медицинский университет, Россия, 630091, Новосибирск, ул.Красный пр-т, 52**Резюме*

**Цель.** Оценка фармакоэкономической целесообразности лечения бактериального вагиноза (БВ) комбинацией препарата поливалентного бактериофага с противоиными средствами.

**Методика.** Для оценки эффективности фармакотерапии использовались суррогатные и конечные точки. При проведении фармакоэкономического анализа был рассчитан интегральный показатель эффективности. Для определения стоимости лечения БВ был использован метод определения стоимости болезни. Параллельно с оценкой эффективности лечения определяли общие затраты в каждой группе для дальнейшего вычисления коэффициента стоимость-эффективность.

**Результаты.** Наибольшая эффективность фармакотерапии по всем показателям наблюдается в группе пациенток, получавших комбинированную терапию с препаратом «Фагогин», максимальная эффективность – в подгруппе пациенток, получавших лечение препаратами «Эльжина» и «Фагогин». В этой группе пациенток также не наблюдались побочные эффекты антибактериальной терапии. Рецидивы возникали реже в группах пациенток, получавших комбинированную терапию с «Фагогином». Стоимость фармакотерапии БВ оказалась наименьшей при использовании лекарственного препарата «Эльжина» в сочетании с «Фагогином». Фармакоэкономически эффективной комбинацией препаратов для терапии БВ по результатам исследования является совместное применение препаратов «Эльжина» и «Фагогин».

**Заключение.** Наименьшие затраты для достижения эффективной терапии характерны для группы пациенток, получавших комбинированную терапию с препаратом поливалентным бактериофагов «Фагогин». Наиболее фармакоэкономически эффективной комбинацией препаратов для терапии БВ показало совместное назначение препаратов «Эльжина» и «Фагогин».

*Ключевые слова:* бактериальный вагиноз, антибактериальная терапия, эффективность, фармакоэкономика

**PHARMACOECONOMICAL ANALYSIS OF COMBINED ANTI-INFECTIVE THERAPY OF BACTERIAL VAGINOSIS**

Piletskaya U.V., Makarov K.Yu., Karabintseva N.O., Sokolova T.M., Tihomirova Yu.I

*Novosibirsk State Medical University, Krasnyi prospect St, 52, Russia, 630091, Novosibirsk**Abstract*

**Objective.** Evaluation of the pharmacoeconomical feasibility of treating bacterial vaginosis with a combination of a polyvalent bacteriophage drug with anti-infective agents.

**Methods.** Surrogate and endpoints were used to assess the effectiveness of pharmacotherapy. During the pharmacoeconomic analysis, an integral indicator of effectiveness was calculated. To determine the cost of treating BV, the method of determining the cost of the disease was used. In parallel with the evaluation of the effectiveness of treatment, the total costs in each group were determined for further calculation of the cost-effectiveness ratio.

**Results.** The highest efficiency of pharmacotherapy in all respects is observed in the group of patients who received combination therapy with Fagogin, the maximum efficiency – in the subgroup of patients treated with Elzhina and Fagogin. In this group of patients, side effects of antibiotic therapy were also not observed. Relapses occurred less frequently in groups of patients receiving combination therapy with Fagogin. The cost of BV pharmacotherapy was the lowest when using Elzhina in combination with Fagogin, the highest was in the group using Hexicon and Femilexem. According to the results of the

study, the most pharmacoeconomically effective combination of drugs for the treatment of BV is the combined use of Elzhina and Fagogin.

**Conclusions.** The lowest costs for achieving effective therapy are typical for the group of patients who received combination therapy with the Fagogin polyvalent bacteriophage preparation. The most pharmacoeconomically effective combination of drugs for the treatment of BV was shown by the joint administration of Elzhina and Fagogin.

*Keywords:* bacterial vaginosis, antibacterial therapy, efficacy, pharmacoeconomics

## Введение

Одно из доминирующих мест среди гинекологических инфекционно-воспалительных заболеваний занимает бактериальный вагиноз (БВ). Заболевание имеет высокую социальную и экономическую значимость в связи с тем, что встречается у женщин детородного возраста [2, 6]. Нередко БВ вызывает бесплодие, угрозу выкидыша и преждевременных родов, несвоевременное излитие околоплодных вод, внутриутробное инфицирование плода, воспалительные процессы в послеродовом периоде, развитие цервикальных неоплазий [6]. Для БВ характерна высокая частота рецидивов. По различным данным, заболевание после первого эпизода рецидивирует как минимум у 25% женщин. Через 3 месяца после лечения она составляет 15-30%, а через 6-8 месяцев достигает 75-80%. Тактика ведения рецидивирующего БВ остается во многом неопределенной [8, 12, 22].

Несмотря на наличие ряда пероральных и интравагинальных антибактериальных препаратов для лечения БВ лечение этого состояния остается сложной задачей. Рецидивирующий БВ встречается более чем у 50% пациентов, получающих рекомендованное лечение [23]. Примерно у 10-15% женщин общепринятые схемы лечения не обладают первичной эффективностью. Первичная неэффективность стандартных схем терапии с использованием препаратов метронидазола и клиндамицина составляет 10-15%, рецидивы в течение года после использования данных препаратов достигают 69% [16]. Рецидив бактериального вагиноза после терапии комбинированным антибактериальным препаратом «Эльжина» определялся в 5 раз реже, чем при санации влагалища антисептическим препаратом [3, 11].

В настоящее время принята тактика двухэтапного лечения БВ. На первом этапе применяют антибактериальные препараты – антибиотики и антисептики. Наиболее эффективно лечение метронидазолом и клиндамицином. Однако, многие из этих препаратов, обладают широким спектром антибактериального воздействия и подавляют рост всех представителей влагалищного биотопа, в том числе лактобактерий. Второй задачей терапии БВ на первом этапе является восстановление нормальных биофизических и биохимических параметров микроэкологии влагалища, а именно: восстановление pH влагалищной среды. В этой связи большое значение имеют препараты, восстанавливающие микробиоценоз влагалища [7, 24].

Высокоспецифичной антибактериальной терапией является назначение бактериофагов – антибактериальных вирусов, препараты которых имеют хорошие перспективы в качестве альтернативы химиотерапевтической антибактериальной терапии. В отличие от антибиотиков они обладают строгой селективностью действия, не подавляют нормальную микрофлору, стимулируют факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно значимо при лечении хронических воспалительных заболеваний или бактерионосительства. Лечебно-профилактические бактериофаги содержат поликлональные вирулентные бактериофаги широкого диапазона действия, активные, в том числе, и в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам [1]. Фаготерапия может успешно сочетаться с назначением антибиотиков [13, 21]. К преимуществам фаготерапии можно отнести строгую специфичность, быстрое наступление клинического эффекта, активность в отношении антибиотикоустойчивых микроорганизмов, избирательное воздействие в инфекционном очаге, в том числе защищенном биопленками, способность к самовоспроизводству и саморегуляции бактериофагов, безопасность и отсутствие противопоказаний, возможность совместного применения с антибактериальными препаратами [10]. Комбинации из бактериофагов и антибиотиков, увеличивающие эффективность лечения, появляется синергизм, приводящий к быстрой эрадикации патогенных бактерий при использовании сублетальных концентраций антибиотиков и фага, часто с увеличением вирулентности фагов. Комбинация бактериофага с антибиотиком может профилактировать образования резистентных бактерий. [5] Частота рецидивов воспалительных заболеваний влагалища на фоне БВ снижается при терапии антибиотиками и фагами (в 3 раза реже рецидивы возникают через 3 и 6 месяцев после лечения по сравнению с лечением только

антибактериальными препаратами, в 2 раза – через 12 месяцев) [14]. Поликомпонентные препараты бактериофагов наиболее удобны в клинической практике врача акушера-гинеколога, принимая во внимание постоянное существование смешанных бактериальных ассоциаций [4, 17]. К таким препаратам относится средство в гелевой форме «Фагогин», включающий 40 видов бактериофагов, активных к патогенным штаммам: *Staphylococcus aureus* spp., *Hafnia alvei*, *Gardnerella vaginalis*, *Campylobacter* spp., *Haemophilus* spp., *Actinomyces* spp., *Pseudomonas aeruginosa* spp., *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Bacteroides* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli* spp., *Neisseria gonorrhoeae*. Антибактериальное средство Фагогин предназначено для профилактики вульвовагинальных инфекций и инфекционных заболеваний половых органов, а также является средством интимной гигиены. Использование средства Фагогин как средства профилактики особенно актуально у беременных для снижения риска манифестации и рецидивирования персистирующих инфекций.

Целью исследования явилась оценка фармакоэкономической целесообразности лечения бактериального вагиноза комбинацией препарата поливалентного бактериофага с противoinфекционными средствами.

## Методика

В соответствии с поставленными целью и задачами в работе были использованы следующие методы: клинический, фармакоэкономический, статистический. Фармакоэкономическое исследование выполнялось в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 163 от 27.05.2002 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002» [9].

Проспективное исследование эффективности лечения БВ монотерапией антибактериальными препаратами и комбинацией их с препаратом поливалентного бактериофага проводилось на базах ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №1» г. Новосибирска (женской консультации Центрального района), клиники «Медицинский консультативный центр» ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ИХБФМ СО РАН.

На проведение фармакоэкономического анализа было получено заключение этического комитета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие. Этическая экспертиза, выполненная на базе НГМУ (протокол № 75/2016 от 16 марта 2017 г.). До начала исследования пациенты были рандомизированы. Все пациентки были разделены на 2 группы по 120 человек. I группу (n=120) составили пациентки, в лечении которых использовались препараты с антибактериальной активностью для местного применения в сочетании с препаратом, содержащим лактобактерии «Лактожиналь». II группу (n=120) составили пациентки в лечении которых в дополнение к основным препаратам с антибактериальной активностью применялся гель с бактериофагами – препарат поливалентного бактериофага «Фагогин».

Критериями включения пациенток в группы являлись: возраст 18-45 лет; обращение в женскую консультацию с жалобами на патологические выделения из половых путей; наличие БВ, подтвержденного критериями Амсея при первичном приеме. У всех пациентов клинико-лабораторное и инструментальное обследование выполнялось в соответствии с действующими на момент проведения исследования стандартами и клиническими рекомендациями.

Основными параметрами эффективности антибактериальной терапии являлись: 1) исчезновение клинических и лабораторных проявлений БВ: пенистых выделений, значение рН влагалищного экссудата < 4,5; отрицательный результат аминного теста; отсутствие «ключевых» клеток по результатам бактериоскопии; 2) развитие побочных реакций или осложнений БВ во время медикаментозной терапии.

Для оценки эффективности использовались перечисленные ранее суррогатные точки – показатели, отражающие прямые и опосредованные клинико-лабораторные эффекты, а также конечные точки (показатели) отражающие изменение показателей здоровья на уровне групп больных.

Обработка полученных данных проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 (описательная статистика), IBM SPSS Statistics 19.

Для определения стоимости лечения БВ был использован метод определения стоимости болезни (cost of illness – СБ). Формула для расчета СБ равна сумме прямых затрат. Стоимость медицинских услуг взяты из тарифов ФОМС [18]. Для определения затрат на приобретение ЛП

использовали данные электронного портала arтека.ru. Непрямые медицинские затраты (оплата листа временной нетрудоспособности) при проведении расчетов не учитывались.

Параллельно с оценкой эффективности лечения определяли общие затраты в каждой группе для дальнейшего вычисления коэффициента стоимость-эффективность (cost-effectiveness ratio – CER).

$$CER = \frac{DC}{Ef}, \text{ где}$$

CER – соотношение «затраты-эффективность» (затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые затраты (direct costs); Ef – эффективность лечения (effectiveness). В качестве критерия Ef использовался интегральный показатель отражающий изменения критериев эффективности (% вылеченных пациенток) и безопасности исследуемых схем антибактериальной терапии БВ [20].

## Результаты исследования и их обсуждение

Пациентки были разделены на две группы по 120 человек. Каждая группа подразделялась на четыре подгруппы численностью по 30 человек.

Первую группу составили пациентки, лечение которых проводилось с применением местных антибактериальных препаратов и препаратом лактобактерий. Подгруппы были сформированы следующим образом: Ia (n=30): лечение метронидазолом в гелевой форме (0,75%) интравагинально по 5 мл 1 раз в сутки в течение 5 дней далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней; Ib (n=30): клиндамицином – вводили крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней; Ic (n=30) проводили санацию хлоргексидина биглюконатом, 16 мг по 1 вагинальной табл. 2 раза в сутки, в течение 10 дней, далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней; Id (n=30) – были санированы препаратом орнидазола 500 мг, неомицина 65000 ЕД, преднизолона 3 мг, эконазола 100 мг. 1 таблетке во влагалище 1 раз в сутки в течение 9 дней («Эльжина») далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней.

Вторая группа пациенток получала лечение антибактериальными препаратами в комбинации с препаратом поливалентного бактериофага («Фагогин»). Распределение по подгруппам осуществлялось аналогичным образом: Ia (n=30) – лечение метронидазолом в гелевой форме (0,75%) интравагинально по 5 мл 1 раз в сутки в течение 5 дней совместно с препаратом «Фагогин» для местного применения на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней; Ib (n=30) – клиндамицином вводили крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней совместно с препаратом «Фагогин» на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней; Ic (n=30) проводили санацию хлоргексидина биглюконатом, 16 мг по 1 вагинальной табл. 2 раза в сутки, в течение 10 дней совместно с препаратом «Фагогин» для местного применения на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней; Id (n=30) – были санированы препаратом орнидазола 500 мг, неомицина 65000 ЕД, преднизолона 3 мг, эконазола 100 мг («Эльжина»). 1 таблетке во влагалище 1 раз в сутки в течение 6 дней совместно с препаратом «Фагогин» на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 28,86±7,20 (от 18 до 45 лет). На момент обращения в женскую консультацию им был поставлен диагноз БВ на основании наличия пенистых выделений, pH >4,5, положительного аминного теста, наличия ключевых клеток (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с БВ

Критерий	Группы							
	Ia	Ib	Ic	Id	IIa	IIb	IIc	IId
Пенистые выделения, %	100	100	100	100	100	100	100	100
pH >4,5, %	100	100	100	100	100	100	100	100
Положительный аминный тест, %	93,33	100	63,33	93,33	93,33	96,67	93,33	100

Наличие ключевых клеток, %	90	93,33	93,33	100	93,33	93,33	86,67	100
----------------------------	----	-------	-------	-----	-------	-------	-------	-----

При проведении исследования, в результате комбинированной фармакотерапии у пациенток наблюдалось улучшение состояния к 15 дню по всем целевым показателям (табл. 2). Наибольшая эффективность по всем показателям наблюдается в группе пациенток, получавших комбинированную терапию с препаратом «Фагогин», максимальная эффективность – в подгруппе с препаратами «Эльжина» и «Фагогин».

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с БВ после лечения (15 день после санации)

Критерий	Ia	Ib	Ic	Id	IIa	IIb	IIc	IIId
Пенистые выделения, %	30*	33,33*	33,33*	26,67*	30*,**	13,33*,**	30*,**	0*,**
pH >4,5, %	53,33*	53,33*	56,67*	30*	30*,**	13,33*,**	30*,**	3,33*,**
Положительный аминный тест, %	36,67*	33,33*	30*	30*	13,33*,**	13,33*,**	30*,**	0*,**
Наличие ключевых клеток, %	33,33*	23,33*	30*	20*	13,33*,**	6,67*,**	30*,**	0*,**
Клинико-лабораторный показатель эффективности	61,67	64,17	62,5	73,33	78,33	89,83	70	96,67
% пациенток без рецидивов в течение года	53,33*	66,67*	56,67*	86,67*	83,33*,**	86,67*	83,33*	93,33*,**

Примечание: \* – p<0.05 по сравнению с группами Ia- IIId (до лечения), \*\* – p<0.05 по сравнению с группами Ia- Id (после лечения)

При проведении комбинированной терапии БВ наблюдалось развитие вульвовагинального кандидоза, вагинита, жжения и сукровичных выделений (табл. 3). Не проявлялись побочные эффекты только в подгруппе IIId (комбинированное лечение «Эльжиной» и гелем бактериофага). Вульвовагинальный кандидоз проявлялся в группах Ia-Ic, IIa-IIc, вагинит и жжение – во всех группах, кроме IIId, и сукровичные выделения фиксировались в группах Ic-Id. Таким образом, включение поливалентного препарата бактериофага, в целом, приводит к уменьшению проявлений побочных эффектов фармакотерапии.

Таблица 3. Побочные эффекты при проведении фармакотерапии БВ

Побочные эффекты	Ia	Ib	Ic	Id	IIa	IIb	IIc	IIId
Вульвовагинальный кандидоз, %	23,33	13,33	16,67	0	20*	10*	20*	0
Вагинит, %	6,67	10	10	3,33	3,33*	10	6,67*	0*
Жжение, %	23,33	13,33	16,67	6,67	20*	10*	20*	0*
Сукровичные выделения из влагалища, %	0	0	3,33	3,33	0	0	0	0

Коррекцию побочных эффектов проводили следующим образом: для лечения вульвовагинального кандидоза назначали ливарол по 1 свече на ночь №5, вагинита - полижинакс по 1 капсуле на ночь №12. При наблюдении за пациентками в течение года было установлено развитие рецидивов во всех исследуемых группах. Рецидивы возникали реже во второй группе пациенток (IIa-IId), получавших комбинированную терапию с «Фагогином». В группе IIId – количество пациенток с рецидивами составляло 6,67%, в то время как в группах Ia-Ic – 33,33-46,67%. Терапию рецидивов проводили в группах Ia-Id «Тержином» по 1 таблетке во влагалище на ночь 10 дней, далее «Лактожиналем» по 1 капсуле во влагалище 2 раза в день 7 дней; в группах IIa-IIc назначали «Тержинан» по 1 таблетке во влагалище на ночь 10 дней с препаратом поливалентного бактериофага для местного применения на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Для проведения фармакоэкономического анализа был рассчитан интегральный показатель эффективности, в который вошли результаты терапии – объективные параметры эффективности: доля пациенток, у которых было достигнуто клиническое улучшение и доля пациенток, у которых не наблюдались рецидивов (табл.4). Наиболее клинически эффективным является лечение БВ

комбинированной терапией препаратами «Эльжина» и «Фагогин», а также «Клиндамицином» и «Фагогином».

Таблица 4. Интегральный показатель эффективности фармакотерапии БВ

Показатель	Группы							
	Ia	Ib	Ic	Id	IIa	IIb	IIc	IID
Клинико-лабораторный показатель эффективности	61,67	64,17	62,5	73,33	78,33	89,83	70	96,67
% пациенток без рецидивов в течение года	53,33	66,67	56,67	86,67	83,33	86,67	83,33	93,33
Интегральный показатель эффективности	57,5	65,42	59,6	80	80,83	88,25	76,67	95

Далее проведён расчёт прямых медицинских затрат терапии во всех группах. Расчет затрат фармакотерапии БВ включал сумму затрат на комбинированную терапию в группах Ia-Id и IIa-IId, медицинские затраты и затраты на коррекцию побочных эффектов и рецидивов (таблица 5-7).

Стоимость коррекции побочных эффектов состояла из суммы затрат, умноженной на частоту встречаемости побочных эффектов в исследуемой группе. Аналогично рассчитывалась стоимость фармакотерапии рецидивов (табл. 5).

Таблица 5. Сумма прямых затрат на терапию БВ

Показатель	Ia	Ib	Ic	Id	IIa	IIb	IIc	IID
Стоимость ЛП	977,4	1726,3	1424	1396,4	1473,33	2222,5	1920,2	1892,61
Стоимость курса фармакотерапии без учета побочных эффектов и рецидивов, руб/чел	2280,64	3029,54	2727,24	2699,64	2776,57	3525,74	3223,44	3195,85
Затраты на фармакокоррекцию побочных эффектов, руб/чел	377,98	295,07	345,54	39,32	292,64	257,66	330,98	0
Затраты на фармакокоррекцию рецидивов, руб/чел	1288,1	904,41	1178,48	106,88	436,51	333,8	436,51	179,74
Стоимость Терапии БВ	3946,72	4228,48	3841,26	2845,84	3505,72	4117,2	3990,93	3375,59

Таким образом, стоимость фармакотерапии БВ оказалась наименьшей при использовании лекарственного препарата «Эльжина» в сочетании с «Лактожиналем», наибольшая – в группе с применением «Клиндамицином» и «Лактожиналем».

Далее в ходе проведения фармакоэкономического исследования был выполнен анализ «затраты-эффективность» из расчета лечения одной пациентки, страдающей БВ. Поскольку временной горизонт не превышал одного года, дисконтирование затрат не проводилось. Коэффициент CER рассчитывался по формуле:

$$CER = (C + n1 \times C1 + n2 \times C2 + n3 \times C3) / E, \text{ где}$$

C – стоимость курсовой терапии; C1 – затраты на коррекцию побочного эффекта (вульвовагинальный кандидоз); N1 – доля пациенток с вульвовагинальным кандидозом; C2 – затраты на коррекцию побочного эффекта (вагинит); N2 – доля пациенток с вагинитом; N3 – затраты на коррекцию рецидивов; C3 – доля пациенток с рецидивом БВ; E – интегральный показатель эффективности (количество пациентов, у которых наблюдалось клиническое улучшение и отсутствовали рецидивы в течение года).

Наименьшие затраты для достижения эффективности терапии характерны для группы пациенток, получавших комбинированную терапию с препаратом поливалентным бактериофагов «Фагогин».

С учетом достигнутой клинической эффективности, а также частоты развития побочных эффектов и рецидивов, наиболее фармакоэкономически эффективной комбинацией препаратов для терапии БВ является совместное назначение препаратов «Эльжина» и «Фагогин» (табл. 6).

Таблица 6. Результаты анализа «затраты/эффективность» (один год лечения)

Показатель	Группы							
	Ia	Ib	Ic	Id	IIa	IIb	IIc	IIд
Затраты лечения на 1 больного (руб.)	3946,72	4228,48	3841,26	2845,84	3505,72	4117,2	3990,93	3375,59
Эффективность лечения (%)	57,5	65,42	59,6	80	80,83	88,25	76,67	95
Коэффициент «стоимость-эффективность» (руб./%)	68,64	64,64	66,12	35,57	43,37	46,65	52,05	35,53

## Выводы

1. Анализ эффективности фармакотерапии БВ показал, что использование препарата поливалентных бактериофагов «Фагогин» в составе комбинированной терапии с антибактериальными лекарственными препаратами для лечения пациенток с БВ позволяет достичь наибольшей эффективности по сравнению с другими комбинациями лекарственных препаратов, а также имеет более низкую частоту возникновения побочных эффектов и рецидивов.
2. Анализ стоимости болезни свидетельствует о наименьшей стоимости терапии препаратом «Эльжина» в сочетании с «Лактожиналем» и «Фагогин», а также препаратами «Метрогил» и «Фагогин».
3. Наиболее фармакоэкономически эффективной комбинацией препаратов для терапии БВ показало совместное назначение препаратов «Эльжина» и «Фагогин».

## Литература (references)

1. Адамян Л.В., Кузьмин В.Н., Арсланян К.Н. и др. Особенности применения антибактериальных препаратов акушерской практике. Проблема антибиотикорезистентности // Лечащий врач. – 2015. – №11. – С.51-54. [Adamyany L.V., Kuz'min V.N., Arslanyan K.N. i dr. *Osobennosti primeneniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskoj praktike. Problema antibiotikorezistentnosti* // Lechashchij vrach. – 2015. – N11. – P. 51-54. (in Russian)]
2. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 10-13. [Ankirskaaya A.S. *Bakterial'nyj vaginoz* // Akusherstvo i ginekologiya. – 2005. – № 3. – P. 10-13. (in Russian)]
3. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – №4 – С. 307-313. [Dikke G.B. *Bakterial'nyj vaginoz: novye aspekty etiopatogeneza i vybora terapevticheskikh strategij* // RMZH. Mat' i ditya. – 2019. – N4 – P. 307-313. (in Russian)]
4. Захарова Ю.А., Николаева А.М., Падруль М.М. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов в терапии беременных с пиелонефритом: опыт практического использования, отдаленные результаты // Медицинский совет. – 2013. – №8. – С. 58-62. [Zaharova YU.A., Nikolaeva A.M., Padrul' M.M. *Lechebno-profilakticheskie preparaty bakteriofagov v terapii beremennykh s pielonefritom: opyt prakticheskogo ispol'zovaniya, otdalennye rezul'taty* // Medicinskij sovet. – 2013. – N8. – P. 58-62. (in Russian)]
5. Ильина Т.С., Толордава Э.Р., Романова Ю.М. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2019 – №37(3). – С.103-112. [Il'ina T.S., Tolordava E.R., Romanova YU.M. *Vzglyad na fagoterapiyu cherez 100 let posle otkrytiya bakteriofagov*. Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. (in Russian)]
6. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Кира Е.Ф. – М.: МИА, 2012. – 472 с. [Kira E.F. *Bakterial'nyj vaginoz* / E. F. Kira. – M.: MIA, 2012. – 472 p. (in Russian)]
7. Кира Е.Ф., Халтурина Ю.В. Современные терапевтические возможности лечения бактериального вагиноза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т.69. – №3. – С. 39-45.

- doi:10.17816/JOWD69339-45 [Kira E.F., Halturina Yu.V. *Sovremennye terapevticheskie vozmozhnosti lecheniya bakterial'nogo vaginoza* // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. – 2020. – Т.69. – N3. – P. 39-45. doi:10.17816/JOWD69339-45 (in Russian)]
8. Межевитинова Е.А., Бровкина Т.В., Довлетханова Э.Р. Бактериальный вагиноз: как снизить число рецидивов? // *Акушерство и гинекология. Гинекология*. – 2014. – №4. – С.53-57. [Mezhevitinova E.A., Brovkina T.V., Dovlethanova E.R. *Bakterial'nyj vaginoz: kak snizit' chislo recidivov?* // *Akusherstvo i ginekologiya. Ginekologiya*. – 2014. – N4. – P. 53-57. (in Russian)]
  9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 163 от 27.05.2002 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002».
  10. Ришчук С.В., Кахиани Е.И. Эндогенная инфекция в акушерстве и гинекологии // *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. – 2020. – №3. – С. 3. [Rishchuk S.V., Kahiani E.I. *Endogennaya infekciya v akusherstve i ginekologii* // *Vyulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN*. – 2020. – N3. – P. 3. (in Russian)]
  11. Рогожина И.Е., Проданова Е.В., Сергеева О.Н. и др. Эффективность местной терапии у пациенток с бактериальным вагинозом комбинированным препаратом «Эльжина» // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2020. – Т.20, №5. – С. 103-108. [Rogozhina I.E., Prodanova E.V., Sergeeva O.N. i dr. *Effektivnost' mestnoj terapii u pacientok s bakterial'nyim vaginozom kombinirovannym preparatom «El'zhina»* // *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. – 2020. – T.20, N5. – P. 103-108. (in Russian)]
  12. Руднева О.Д., Добрецова Т.А., Маклецова С.А. Рецидивы баквагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям / под ред. Радзинского В.Е. - М.: StatusPraesens, 2013. – 16 с. [Rudneva O.D., Dobrecova T.A., Maklecova S.A. *Recidivy bakvaginosa i laktoflora: ot aktual'noj neodnoznachnosti k prakticheskim resheniyam* / pod red. Radzinskogo V.E. – M.: StatusPraesens, 2013. – 16 p. (in Russian)]
  13. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотикассоциированную диарею // *Трудный пациент*. – 2012. – №6. – С. 16-24. [Samsonov A.A., Plotnikova E.YU. *Antibiotiki: druz'ya ili vragi, kak najti konsensus? Vzglyad gastroenterologa na antibiotikassociirovannuyu diareyu* // *Trudnyj pacient*. – 2012. – N6. – P. 16-24. (in Russian)]
  14. Сидорова И.С., Белопольская Х.А. Лечение инфекции нижних отделов половых путей у женщин // *Врач*. – 2011. – №8. – С. 57-58. [Sidorova I.S., Belopol'skaya H.A. *Lechenie infekcii nizhnih otdelov polovyh putej u zhenshchin* // *Vrach*. – 2011. – N8. – P. 57-58. (in Russian)]
  15. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001 – 2002. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 27 мая 2002 года №163.
  16. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Комплаентность при терапии влагалищных дисбиозов // *Медицинский совет*. – 2019. – №12. – С. 146-152. [Tihomirov A.L., Sarsaniya S. I. *Komplaentnost' pri terapii vlagalishchnyh disbiozov* // *Medicinskij sovet*. – 2019. – N12. – P. 146-152. (in Russian)]
  17. Трушков А.Г. Фагопрофилактика как метод предупреждения инфекционно-воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2003. – 21 с. [Trushkov A.G. *Fagoprofilaktika kak metod preduprezhdeniya infekcionno-vozpалitel'nyh oslozhenenij pri abdominal'nom rodorazreshenii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* – Perm', 2003. – 21 c. Phagoprophylaxis as a method of preventing infectious and inflammatory complications during abdominal delivery. (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Perm, 2003. – 21 p. (in Russian)]
  18. Федеральный Фонд обязательного медицинского страхования. Тарифы на медицинские услуги. Режим доступа: <http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi>, 01.12.2018
  19. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. – М.: ОАО «Издательство «Медицина» – 2011. – 128 с. [Habrieiev R.U., Kulikov A.Yu., Arinina E.E. *Metodologicheskie osnovy farmakoekonomicheskogo analiza*. – M.: ОАО «Izdatel'stvo «Medicina» , 2011. – 128 p. (in Russian)]
  20. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» // *Фармакоэкономика: теория и практика*. – 2014. – Т.2, №2. – С.23-26. [YAgudina R.I., Serpik V.G., Sorokovikov I.V. *Metodologicheskie osnovy analiza «zatraty-effektivnost'»* // *Farmakoekonomika: teoriya i praktika*. – 2014. – T.2, N2. – P. 23-26. (in Russian)]
  21. Guttman B., Raya R., Kutter E. Basic Phage Biology, in *Bacteriophages: Biology and Applications* // Kutter E., Sulakvelidze A. ed. – CRP Press. – 2005. – P. 29-66.
  22. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2009. – V.22, N.1. – P. 82-86.
  23. Muzny C.A., Kardas P.A Narrative Review of Current Challenges in the Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2020. – V.47, N.7. – P. 441-446.
  24. Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2009. – V.22., N.4. – P. 352-358.

**Информация об авторах**

*Пилецкая Ульяна Владимировна* – ассистент кафедры акушерства и гинекологии Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России. E-mail: pil\_ula@mail.ru

*Макаров Константин Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России. E-mail: fdpngma@mail.ru

*Карабинцева Наталья Олеговна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России. E-mail: karnatol@yandex.ru

*Соколова Татьяна Михайловна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России. E-mail: kot\_82@bk.ru

*Тихомирова Юлия Игоревна* – преподаватель кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России. E-mail: karnatol@yandex.ru

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

Поступила 23.06.2023

Принята к печати 28.09.2023

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616-008.9

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.6 EDN: CRHGXU

**О СВЯЗИ ВОЗРАСТА И ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ****© Алиева Д.З., Абдулкадырова С.О., Асельдерова А.Ш.***Дагестанский государственный медицинский университет, Россия, 367000, Махачкала, ул. Ляхова, 1**Резюме*

**Цель.** Выявить связь возраста и липидного профиля по результатам анализа липидного спектра крови населения.

**Методика.** Проанализированы результаты концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Проведен корреляционный анализ взаимосвязи возраста и липидного профиля для последующей статистической обработки полученного цифрового материала. Всего исследовано было – 262 человека. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.2.8.3 (ООО «Статтех», Россия).

**Результаты.** Корреляционный анализ взаимосвязи возраста и показателя «Триглицериды» по шкале Чеддока показал, что возраст триглицериды  $p=0,314$ , теснота связи по Чеддок – умеренная. При увеличении возраста на один год следует ожидать увеличение показателя «Триглицериды» на 0,018. Полученная модель объясняет 5,4% наблюдаемой дисперсии показателя «Триглицериды».

**Заключение.** Результаты наших исследований позволяет выдвинуть предположение, что при увеличении возраста на один год следует ожидать увеличение показателя «Триглицериды». При увеличении возраста на один год следует ожидать уменьшение показателя «ЛПВП». При увеличении возраста на один год следует ожидать увеличение холестерина.

**Ключевые слова:** липидный обмен, скрининговое исследование крови, холестерин, триглицериды, корреляционный анализ, взаимосвязь возраста, Дагестан, Махачкала

**ON THE RELATIONSHIP BETWEEN AGE AND LIPID PROFILE****Aliyeva D.Z., Abdulkadyrova S.O., Aselderova A.Sh.***Dagestan State Medical University, Lyakhova St., 1 367000, Makhachkala, Russia**Abstract*

**Objective.** To identify the relationship between age and lipid profile based on the results of the analysis of the lipid spectrum of the blood of the population.

**Methods.** The results of the concentration of OHS, TG, HDL and LDL cholesterol were analyzed. A correlation analysis of the relationship between age and lipid profile was carried out for subsequent statistical processing of the obtained digital material. A total of 262 people were examined. Statistical analysis was carried out using the StatTech v program.2.8.3 (Stattech LLC, Russia).

**Results.** Correlation analysis of the relationship between age and the indicator «Triglycerides» on the Cheddock scale showed that the age of triglycerides is  $p= 0.314$ , the closeness of the Cheddock relationship is moderate. With an increase in age by one year, an increase in the «Triglycerides» indicator by 0.018 should be expected. The resulting model explains 5.4% of the observed variance of the «Triglycerides» indicator.

**Conclusions.** The results of our research allow us to suggest that with an increase in age by one year, an increase in the «Triglycerides» indicator should be expected. With an increase in age by one year, a decrease in the «HDL» indicator should be expected. With an increase in age by one year, an increase in cholesterol should be expected.

**Keywords:** lipid metabolism, blood screening, cholesterol, triglycerides, correlation analysis, age relationship, Dagestan, Makhachkala

## Введение

Липидный обмен – один из сложнейших обменов организма человека. Нарушения липидного обмена, наряду с другими факторами риска (артериальной гипертензией, курением и др.), считаются ведущими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4-6, 8, 10-12]. Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, занимают ведущее место среди причин смертности и инвалидизации населения в большинстве развитых стран [9]. Смертность от ССЗ в РФ в 2017 г. составила 587,6 случая на 100 тыс. населения [3], в 2020 г/ – 641 случай на 100 тысяч населения.

Липидный профиль – скрининговое исследование крови, в процессе которого определяют содержание липидов (жиров) разных фракций в сыворотке крови, которая состоит из определения уровня триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов различной плотности: липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [2]. Существенные изменения с возрастом претерпевает липидный обмен. Концентрация липидов и липопротеинов в сыворотке крови отражает предрасположенность к развитию атеросклероза и ССЗ как у лиц среднего возраста, так и у пожилых людей, поэтому изменения липидного обмена – один из ранних маркеров старения [5].

В последние годы наметилась тенденция к снижению уровня общего холестерина на популяционном уровне в связи с эффективной профилактикой и фармакотерапией. Уровень липидов различается у мужчин и женщин, и может изменяться с возрастом, причем, принято считать, что уровень ОХС при этом неуклонно повышается [1, 7]. Столь возрастная приуроченность холестерина (ХС) и ТГ возможно связана с тем, что с повышением возраста люди становятся менее активными в физическом отношении, предпочитают более калорийное и обильное питание. Все это приводит к избыточной массе тела и увеличению концентрации ХС и ТГ в организме. Ко всему, в старших возрастных группах растет и «груз» различной заболеваемости [6].

С увеличением возраста концентрации ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови повышаются, содержание ТГ не претерпевает существенных изменений, а уровень ХС ЛПВП имеет тенденцию к снижению. С увеличением возраста уменьшается и частота встречаемости лиц с нормолипидемией [2]. Уточненная информация о возрастных и гендерных особенностях липидных показателей может быть использована для оптимизации мероприятий по профилактике ССЗ.

Целью данного исследования явилось анализировать результаты липидного спектра крови жителей города Махачкалы, Республики Дагестан, включавших в себя определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП) и выявить взаимосвязь возраста и липидного профиля.

## Методика

Анализируются результаты исследований липидных показателей, выполненных в лаборатории Дагестанского государственного медицинского университета (ДГМУ) лиц мужского и женского полов приморского города Махачкалы Республики Дагестан. Проанализированы результаты концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Проведен корреляционный анализ взаимосвязи возраста и липидного профиля для последующей статистической обработки полученного цифрового материала. Всего исследовано было – 262 человека. Исследования проводились по анкете, утвержденной локальным этическим комитетом ДГМУ.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.2.8.3 (ООО «Статтех», Россия).

## Результаты исследования

Были проанализированы категории населения республики Дагестан: мужчин – 73 (27,9%) и женщин – 189 (72,1%). Корреляционный анализ взаимосвязи возраста и показателя «Триглицериды» по шкале Чеддока показал, что возраст триглицериды  $r=0,314$ , теснота связи по Чеддок – умеренная (табл. 1). Наблюдаемая зависимость показателя «Триглицериды» от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии:  $Y_{ТГ} = 0,018 \times X_{В} + 0,631$ .

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи возраста и показателя «Триглицериды»

Показатель	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи (по шкале Чеддока)	$p$
Возраст-триглицериды	0,314	Умеренная	<0,001*

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При увеличении возраста на один год следует ожидать увеличение показателя «Триглицериды» на 0,018. Полученная модель объясняет 5,4% наблюдаемой дисперсии показателя «Триглицериды» (рис. 1).

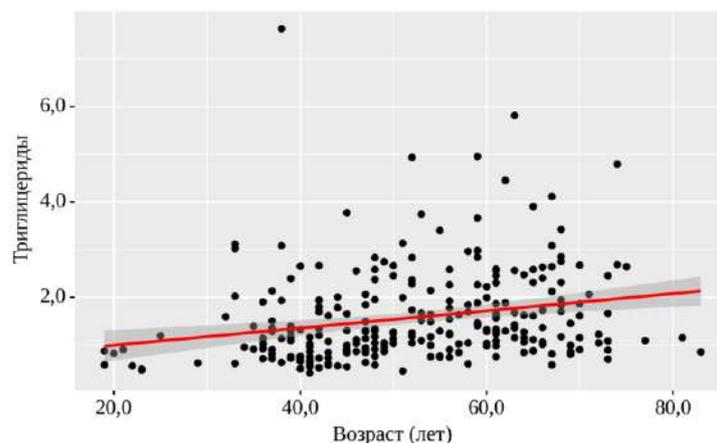


Рис.1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя «Триглицериды» от возраста

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи возраста и показателя «ЛПВП» (табл. 2).

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи возраста и показателя «ЛПВП»

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи (по шкале Чеддока)	$p$
Возраст-ЛПВП	-0,070	–	0,260

При оценке связи показателя «ЛПВП» и возраста связь отсутствовала. Наблюдаемая зависимость показателя «ЛПВП» от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ЛПВП}} = -0,002 \times X_{\text{Возраст}} + 1,593.$$

При увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение показателя «ЛПВП» на 0,002. Полученная модель объясняет 0,5% наблюдаемой дисперсии показателя «ЛПВП» (рис. 2).

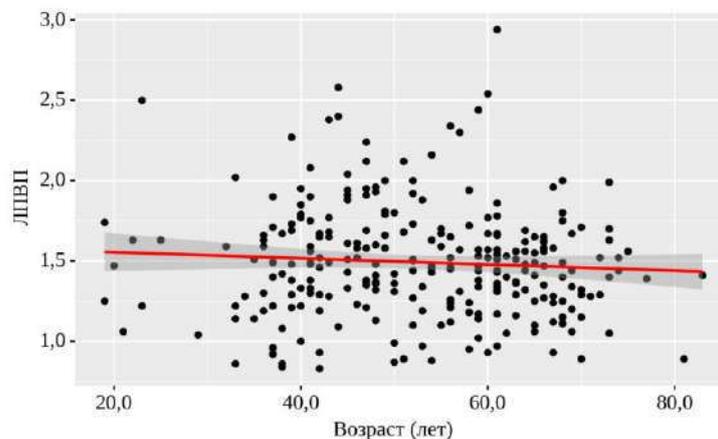


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя «ЛПВП» от возраста

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи возраста и холестерина.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи возраста и холестерина

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи (по шкале Чеддока)	$p$
Возраст-Холестерин	0,348	Умеренная	<0,001*

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При оценке связи холестерина и возраста была установлена умеренной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость холестерина от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии:  $Y_{\text{Холестерин}} = 0,03 \times X_{\text{Возраст}} + 3,943$ .

При увеличении возраста на 1 год следует ожидать увеличение холестерина на 0,03 ммоль/л. Полученная модель объясняет 11,0% наблюдаемой дисперсии холестерина (рис. 3).

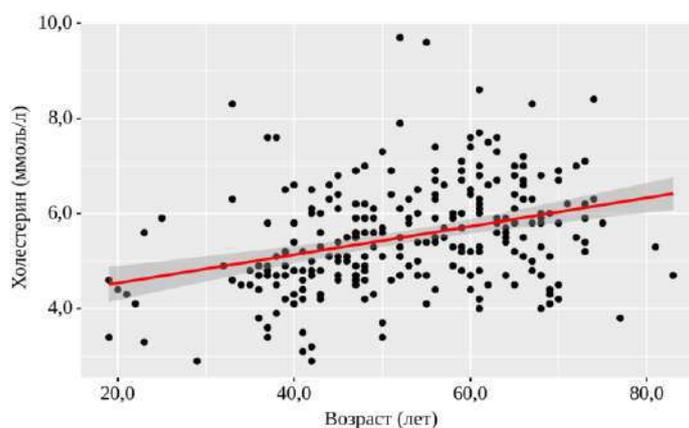


Рис. 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость холестерина от возраста

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи возраста и показателя «ЛПНП» (табл. 4).

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи возраста и показателя «ЛПНП»

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
Возраст-ЛПНП	0,324	Умеренная	<0,001*

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При оценке связи показателя «ЛПНП» и возраста была установлена умеренной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость показателя «ЛПНП» от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии:  $Y_{\text{ЛПНП}} = 0,03 \times X_{\text{Возраст}} + 2,576$

При увеличении возраста на 1 год следует ожидать увеличение показателя «ЛПНП» на 0,03. Полученная модель объясняет 10,4% наблюдаемой дисперсии показателя «ЛПНП» (рис. 4).

## Вывод

Корреляционный анализ взаимосвязи возраста и показателя «Триглицериды» по шкале Чеддока показал, что возраст триглицериды  $\rho=0,314$ , теснота связи по Чеддок – умеренная. При увеличении возраста на один год следует ожидать увеличение показателя «Триглицериды» на 0,018. При оценке связи показателя «ЛПВП» и возраста связь отсутствовала. При увеличении возраста на год следует ожидать уменьшение показателя «ЛПВП» на 0,002. При увеличении возраста на год следует ожидать увеличение показателя «ЛПНП» на 0,03.

## Литература (references)

1. Воробьева Е.Н., Шарлаева Е.А., Казызаева А.С., Фирсова К.И., Молчанов А.В., Молчанова А.А. Особенности липидного спектра в разных половых и возрастных группах жителей Барнаула // Известия

- Алтайского государственного университета. – 2014. – №3. – С. 34-38. [Vorob'eva E.N., Sharlaeva E.A., Kazuyaeva A.S., Firsova K.I., Molchanov A.V., Molchanova A.A. Osobennosti lipidnogo spektra v raznykh polovykh i vozrastnykh gruppakh zhitelei Barnaula. *Izvestiya Altaiskogo gosudarstvennogo universiteta. Clinical and experimental thyrology. Proceedings of the Altai State University.* – 2014. – N3. – P. 34-38. (in Russian)]
2. Данилова Л.А. Анализ крови, мочи и других биологических жидкостей в различные возрастные периоды / Под ред. А.В. Сторожевых. – Санкт-Петербург: Спец Лит, 2016. – 111 с. [Danilova L.A. *Analizy krvi, mochi i drugikh biologicheskikh zhidkостей v razlichnye vozrastnye periody.* Blood, urine and other biological fluids tests at various age periods / Edited by A.V. Storozhev. – St. Petersburg: Spec Lit, 2016. – 111 p. (in Russian)]
  3. О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года // Указ Президента Российской Федерации от 06 июня 2019 г. №254. Москва, 2019. 19 с. 26.04.23. URL: <http://government.ru/docs/all/122274/> [O strategii razvitiya zdravookhraneniya v Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda. *Ukaz Prezidenta Rossiiskoi Federatsii ot 06 iyunya 2019 g.* Decree of the President of the Russian Federation No. 254 dated June 06, 2019. Moscow, 2019. 19 p. 26.04.23. URL: <http://government.ru/docs/all/122274/> (in Russian)]
  4. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И. Филогенетическая теория общей патологии. Атеросклероз и атероматоз – два разных по этиологии процесса, афизиологичная реализация биологической функции трофологии и функции эндозекологии // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2017. – Т.5, №15. – С. 40-54. [Titov V.N., Rozhkova T.A., Kaminnaya V.I. *Filogeneticheskaya teoriya obshchei patologii. Ateroskleroz i ateromatoz – dva raznykh po etiologii protsessa, afiziologichnaya realizatsiya biologicheskoi funktsii trofologii i funktsii endoekologii.* *Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabolevaniy.* International Journal of Heart and Vascular Diseases. – 2017. – V.5, N15. – P. 40-54. (in Russian)].
  5. Тот П.П., Мэки К.К. Нарушения липидного обмена / Под ред. В.В. Кухарчука. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с. [Tot P.P., Meki K.K. *Narusheniya lipidnogo obmena.* Lipid metabolism disorders / Edited by V.V. Kukharchuk. – M.: GEOTAR-Media, 2010. – 272 p. (in Russian)]
  6. Чобанов Р.Э., Азизов В.А., Гаджиева Я.Г., Агаев А.А. Популяционная оценка содержания триглицеридов в крови взрослого населения (на примере г. Баку) // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – №2.– С. 30-33. [Chobanov R.E., Azizov V.A., Gadzhieva Ya.G., Agaev A.A. *Populyatsionnaya otsenka sodержaniya triglitseridov v krovi vzoslogo naseleniya (na primere g. Baku).* *Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal.* Eurasian Journal of Cardiology. – 2020. – N2. – P. 30-33. (in Russian)]
  7. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto., Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland // *Circulation.* – 1999. – V.99, N9. – P. 1165-1172.
  8. Brown L.D., Cat T.T., Das Gupta A. Interval estimation for a binomial proportion // *Statistical Science.* – 2001. – V.16, N2. – P. 101-133.
  9. Kohan A.B. Apolipoprotein C-III: a potent modulator of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease // *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity.* – 2015. – V.22, N2. – P. 119-125.
  10. Mc Namara K., Alzubaidi H., Jackson J. K. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? // *Integrated Pharmacy Research and Practice.* – 2019. – N8. – P. 1–11.
  11. Nordestgaard B.G., Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease // *Lancet* 2014. – V.384, N9943. – P. 626-635.
  12. Poznyak A., Orekhov A.N., Grechko A.V., Poggio P., Myasoedova V.A., Alfieri V. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2020. – V.21, N5. – P. 1835.

### Информация об авторах

Алиева Диана Зубайриевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России». E-mail: [diana.aliyeva.67@mail.ru](mailto:diana.aliyeva.67@mail.ru)

Абдулкадырова Субайбат Омаровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России». E-mail: [digma@list.ru](mailto:digma@list.ru)

Асельдерова Аида Шамсутдиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России». E-mail: [digma@list.ru](mailto:digma@list.ru)

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

Поступила 10.08.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК: 612.127.2:615.47

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.7 EDN: CTMYPT

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИЭТИЛЕНОВОЙ ПЛЕНКИ-ПРЕЗЕРВАТИВА ДЛЯ МАССОВОГО СКРИНИНГА ИНДИВИДУАЛЬНЫМ ПАЛЬЦЕВЫМ ПУЛЬСОКСИМЕТРОМ**© Однокозов И.А.<sup>1</sup>, Гусакова Н.В.<sup>2</sup>, Бичан Н.П.<sup>3</sup><sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ланге, 5<sup>2</sup>Гомельская областная клиническая больница, 246029, Гомель, ул. Бр. Лизюковых, 5<sup>3</sup>Гомельская городская клиническая больница №1, 246004, Гомель, ул. Дворникова, 80*Резюме*

**Цель.** Оценка возможности применения индивидуального пульсоксиметра для скрининга сатурации при изоляции кожи пациентов полиэтиленовой пленкой-презервативом.

**Методика.** Сравнение параметров сатурации при измерении индивидуальным пальцевым пульсоксиметром по рутинной методике и после предварительной изоляции кожи либо непосредственно пульсоксиметра полиэтиленовой пленкой у 130 добровольцев. Анкетирование исследователей для определения оптимального способа надевания полиэтиленовой пленки. Значимость различий в связанных группах определяли с помощью t-критерия.

**Результаты.** При сравнении показателей сатурации, измеренных как по рутинной методике, так и с использованием полиэтиленовой пленки-презерватива, значимых различий не выявлено. Способ использования полиэтиленовой пленки непосредственно на палец пациента предпочтительнее способа использования надевания пленки на пульсоксиметр.

**Заключение.** Использование одноразовой полиэтиленовой пленки расширяет возможность применения индивидуального пульсоксиметра для скрининга с соблюдением санитарных норм и противозидемической мероприятий.

*Ключевые слова:* дезинфекция, пульсоксиметрия, сатурация, скрининг, полиэтиленовая пленка-презерватив

**USING A POLYETHYLENE WRAP-CONDOM FOR MASS SCREENING WITH AN INDIVIDUAL FINGER PULSE OXIMETER**Odnokozov I.A.<sup>1</sup>, Husakova N.V.<sup>2</sup>, Bichan N.P.<sup>3</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, Lange St., 5, 246000, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Hospital, Br. Lizyukov St., 5, 246029, Gomel, Republic of Belarus<sup>3</sup>Gomel city clinical hospital №1, Dvornikova St., 80, 246004, Gomel, Republic of Belarus*Abstract*

**Objective.** Evaluation of the possibility of using an individual pulse oximeter for saturation screening when isolating the skin of patients with a polyethylene wrap-condom.

**Methods.** Comparison of saturation parameters when measured with an individual finger pulse oximeter according to the routine method and after preliminary isolation of the skin or directly by the pulse oximeter with a plastic wrap in 130 volunteers. Questioning of researchers to determine the optimal way to put on a polyethylene wrap. The significance of differences in related groups was determined using a t-test.

**Results.** When comparing saturation indicators measured both by the routine method and using a polyethylene wrap-condom, no significant differences were found. The method of using a plastic wrap directly on the patient's finger is preferable to the method of using a wrap on a pulse oximeter.

**Conclusion.** The use of a disposable polyethylene wrap expands the possibility of using a personal pulse oximeter for screening in compliance with sanitary standards and anti-epidemic measures.

*Keywords:* disinfection, pulse oximetry, saturation, screening, polyethylene wrap-condom

## Введение

Пульсоксиметрия (оксигемометрия, гемоксиметрия) является наиболее доступным методом мониторинга степени насыщения крови кислородом, особенно в условиях ограниченного финансирования, что позволяет при определенном навыке оценивать несколько параметров состояния пациента. После успешного внедрения в интенсивной терапии, палатах пробуждения и во время анестезии, метод пульсоксиметрии начал использоваться и в других областях медицины [2, 4, 6, 10]. Особенно четко значимость оценки сатурации показала себя в 2009 г., когда стали встречаться тяжелые случаи гриппа А (H1N1), а также при пандемии COVID-19 [3, 9]. Так, на первичном приеме пациента с признаками вирусной инфекции выявление десатурации гемоглобина позволяет сразу направить его в отделение интенсивной терапии, аналогичная тактика используется при пневмонии, отеке легких, интерстициальных нарушениях [2].

Пульсоксиметрия является быстрым, простым и информативным методом исследования функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Следовательно, расширение применения ее в различных сферах медицинской практики, как неотъемлемой части клинического обследования пациента, наряду с измерением артериального давления, частоты дыхания и пульса, могло бы привести к улучшению качества оказания медицинской помощи. Имеются сообщения об эффективности применения пульсоксиметрии для ранней диагностики силикоз-ассоциированных состояний у работников, имевших профессиональный контакт с кварцевой пылью, а также для определения наличия стойкой утраты трудоспособности в результате прогрессирования пневмокониоза [7]. На основании индекса десатурации (количества десатураций в час) можно определить тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна и дальнейшую тактику ведения пациента с жалобами на храп, нарушение сна [8]. Применение пульсоксиметрии для пожарных-спасателей позволяет контролировать величину сатурации гемоглобина, что позволяет своевременно предупредить появление патологических изменений физиологических функций организма человека при проведении аварийно-спасательных работ [5]. Метод пульсоксиметрии в сочетании с функциональными пробами используется для оценки силовых показателей спортсменов [1].

Учитывая, что в настоящее время особую значимость приобретает разработка и внедрение определенного набора параметров в систему первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц с целью выявления заболевания, а также такие свойства пульсоксиметрии как неинвазивность, немедленное получение результатов, отсутствие необходимости калибровки после включения аппарата и простота использования, позволяют рекомендовать применение пульсоксиметрии в качестве скринингового метода. В то же время, при работе пульсоксиметр контактирует с кожей пациента, что, в комплексе профилактических мероприятий для предотвращения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, предполагает необходимость дезинфекции прибора до и после использования и затрудняет его использование в скрининге. Мы предположили, что применение одноразовой полиэтиленовой пленки в виде небольшой трубки с одним закрытым концом и входным отверстием на другом (в дальнейшем – презерватив) для изоляции пульсоксиметра и кожи пациента при проведении пальцевой пульсоксиметрии позволит использовать этот метод для скрининга.

Целью исследования была оценка возможности применения индивидуального пульсоксиметра для скрининга сатурации при изоляции кожи пациентов полиэтиленовым презервативом.

## Методика

В исследовании принимали участие 130 здоровых добровольцев в возрасте от 15 до 65 лет (среднее значение – 25 лет, медиана – 20 лет). Из них 84 человека мужского пола и 46 – женского. Использовался индивидуальный пальцевой пульсоксиметр Fingertip Pulse Oximeter «Beurer PO40». Данный прибор соответствует требованиям Европейской директивы о медицинских изделиях 93/42/ЕС, Закону о медицинских изделиях и стандарту DIN EN ISO 80601-2-61 (медицинские электрические приборы). Согласно методике проводились измерения сатурации (SpO<sub>2</sub>) и частоты пульса на указательном пальце левой руки в помещении с люминесцентным освещением при комнатной температуре 20–24°C трижды с последующим расчетом среднего значения. Аналогичные трехкратные измерения проводились при охлаждении пальца (после 1 минуты в воде при температуре 0°C). Далее кожу пациентов изолировали однослойным одноразовым полиэтиленовым презервативом (состав – полиэтилен низкого давления «Master FRESH», изготовитель – ООО «Аквикомп») и производили трехкратные измерения SpO<sub>2</sub> сначала до, а потом после охлаждения пальца. Разграничение кожи пациента и пульсоксиметра проводили полиэтиленовым презервативом двумя способами. В первом случае, надевали презерватив на

палец пациента, затем использовали пульсоксиметр (рис. 1). Во втором случае, сначала надевали презерватив на пульсоксиметр, а затем проводили исследование. С целью определения наиболее удобного способа использования презерватива было проведено анкетирование исследователей (21 респондент).



Рис. 1. Способ использования пульсоксиметра при измерении с изоляцией кожи пальца полиэтиленовой пленкой

Результаты измерений статистически обрабатывались при помощи программы «Statistica 7.0». Нормальность распределения показателей проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и графическим способом, значимость различий в связанных группах определяли с помощью t-критерия. Результат выражали в виде  $M \pm SE$  ввиду нормального распределения данных, где  $M$  – среднее значение,  $SE$  – стандартная ошибка среднего значения. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

Данные значений  $SpO_2$  у обследованных лиц ( $n=130$ ) по рутинной методике и при изоляции кожи полиэтиленовой пленкой до и после охлаждения пальца соответственно представлены на рис. 2.

Как видно из представленного рисунка, значения  $SpO_2$  у обследованных добровольцев колебались в пределах возрастных значений нормы, как при стандартном обследовании по рутинной методике (до и после охлаждения пальца), так и при пульсоксиметрии, проведенной через полиэтиленовый презерватив для изоляции кожи (до и после охлаждения пальца). При сравнении показателей  $SpO_2$  t-критерием для связанных групп значимых различий выявлено не было ( $p \geq 0,058$ ), что свидетельствует об отсутствии влияния как полимерной пленки, так и охлаждения пальца на показатели измерения  $SpO_2$  у пациентов. Что касается частоты пульса у обследованных лиц, среднее значение составило 73 удара в минуту (медиана – 71, мода – 84), данный показатель ожидаемо не изменялся при проведении пульсоксиметрии через полиэтиленовый презерватив для изоляции кожи (данные не представлены).

Учитывая, что производитель в инструкции указывает на то, что прибор Fingertip Pulse Oximeter «Beurer PO 40» не подлежит стерилизации и дезинфекции методом погружения, после непосредственного контакта пульсоксиметра с кожей пациента прибор должен подвергаться дезинфекции перед следующим применением методом орошения или протирания. Это значительно удлиняет время исследования и практически исключает применение пальцевого пульсоксиметра для скрининга. Согласно рекомендации производителя дезинфектантом служит медицинский спирт 70°, а измерения следует проводить при влажности до 93%, однако время экспозиции дезинфектанта до полного высыхания будет напрямую зависеть от температуры и влажности окружающей среды, что в определенных условиях также удлиняет время одного исследования на несколько минут. Кроме этого, при дезинфекции методом орошения и/или протирания абсолютному износу подвергаются пластиковые поверхности и оптический блок, что приводит к абсолютной неинформативности показателей и быстрому выходу из строя прибора.

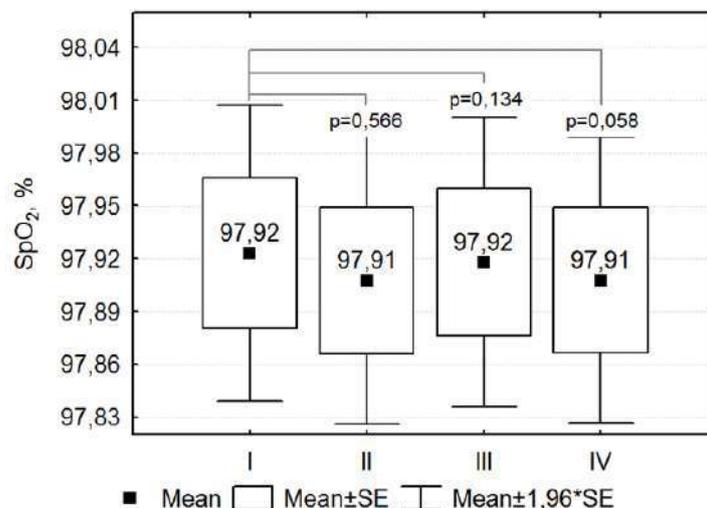


Рис. 2. Значения  $SpO_2$  у обследованных лиц ( $n=130$ ) при измерении по рутинной методике (I), при изоляции кожи пальца полиэтиленовой пленкой (II), при измерении по рутинной методике и охлаждении (III), при охлаждении и изоляции кожи пальца полиэтиленовой пленкой (IV)

С учетом цены на прибор в комплекте с элементами питания типа AAA, стоимость одного измерения составляет в среднем 4 рубля без учета трудозатрат. Причем при ежедневном скрининге 100 человек, согласно инструкции к пульсоксиметру, срок эксплуатации снижается до одного года. Поскольку предполагаемая цена полиэтиленового презерватива 1-3 копейки, стоимость одного измерения с изоляцией кожи увеличивается незначительно, но минимальный срок эксплуатации прибора составит заявленные производителем 5 лет.

Таким образом, применение индивидуального полиэтиленового презерватива существенно не повлияет на стоимость одного измерения относительно общей стоимости прибора, значительно удлинит срок эксплуатации пульсоксиметра, сокращает время одного исследования, что уменьшает трудозатраты и дополнительные финансовые траты со стороны медицинского учреждения. Поэтому, на наш взгляд, экономически целесообразно включить в методику пульсоксиметрии при скрининге использование индивидуального презерватива.

При анкетировании исследователей на предмет удобства надевания презерватива, все респонденты ответили, что надевание полиэтиленовой пленки для разграничения кожи пациента и пульсоксиметра удобнее проводить первым способом – сначала на палец пациента, затем использовать пульсоксиметр.

## Заключение

Проведя пальцевую пульсоксиметрию у 130 здоровых добровольцев рутинным методом и через презерватив из полиэтиленовой пленки, мы не выявили значимого влияния пленки из полиэтилена на значения измеряемой сатурации. При этом мы полагаем, что изоляция кожи пальца пациента и пульсоксиметра пленкой исключает распространение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, предотвращает загрязнение и обсеменение патогенной флорой пульсоксиметра и кожи пациента, позволяет отказаться от его частой дезинфекции и продлевает срок его службы. Таким образом, использование одноразовой полиэтиленовой пленки в виде презерватива расширяет возможность применения индивидуального пульсоксиметра для скрининговых исследований с соблюдением санитарных норм и противоэпидемических мероприятий.

## Литература (references)

1. Казакевич В.Б., Бузляков Н.А. Применение метода пульсоксиметрии для оценки физических качеств спортсменов // Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Борисюка М.В. – Гродно, 2022. – С. 116-118. [Kazakevich V. B., Buzlyakov N. A. *Materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 85-letiyu so dnya*

- rozhdeniya professora Borisyuka M.V. Materials of the Republican scientific-practical conference dedicated to the 85th anniversary of the birth of Professor Borisyuk M.V. – Grodno, 2022. – P. 116-118. (in Russian)]*
2. Каражелясков О.П., Ластовецкий А.Г., Фесюн А.Д., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г. Использование метода пульсоксиметрии для определения группы риска с целью профилактики заболеваний органов дыхания: проспективное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – Т. 156, №1. – С. 62-66. [Karazhelyaskov O.P., Lastovetsky A.G., Fesyun A.D., Arkhangel'skaya A.N., Gurevich K.G. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2016. – V.156, N1. – P. 62-66. (in Russian)]
  3. Климов А.В., Гумерова М.А. Пульсоксиметрия // Аллея Науки. – 2021. – Т.63. – №12. – С. 125-128. [Klimov A.V., Gumerova M.A. *Alleya Nauki*. Alley of Science. 2021. – V.63. – N12. – P. 125-128. (in Russian)]
  4. Куликова Ю.С. Значение пульсоксиметрии в практике участкового терапевта // Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов: Материалы 54-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2019. – С. 77-78. [Kulikova Y.S. *Natsional'nyye proyekty – prioritet razvitiya zdravookhraneniya regionov: Materialy 54 mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy meditsinskoy konferentsii*. National projects – a priority for the development of healthcare in the regions: Materials of the 54th Interregional Scientific and Practical Medical Conference. – Ulyanovsk, 2019. – P. 77-78. (in Russian)]
  5. Мнускин Ю.В., Хазипова В.В., Мнускина Ю.В., Джерелей О.Б. К вопросу определения безопасного физиологического состояния и степени тяжести выполняемых работ пожарных-спасателей с применением метода пульсоксиметрии // Вестник академии гражданской защиты. – 2022. – Т.30, №2. – С. 37-44. [Mnuskina Yu.V., Khazipova V.V., Mnuskina Yu.V., Dzherelei O.B. *Vestnik akademii grazhdanskoj zashchity*. Bulletin of the Academy of Civil Protection. – 2022. – V.30, N2. – P. 37-44. (in Russian)]
  6. Тулебаев Р.К., Байменов А.Ж., Розенсон Р.И., Те А.В. Пульсоксиметрия в практике оториноларинголога // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2020. – Т.10. – №4. – С. 384-389. [Tulebayev R.K., Baumenov A.ZH., Rozenzon R.I., Te A.V. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Yevropa*. Otorhinolaryngology. Eastern Europe. – 2020. – V.10, N4. – P. 384-389. (in Russian)]
  7. Шпигель А.С., Вакурова Н.В. Расширение возможностей повышения эффективности и безопасности лечения силикоза // Русский Медицинский Журнал. – 2016. – Т.24. – №16. – С. 1065-1072. [Shpigel A.S., Vakurova N.V. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. Russian Medical Journal. 2016. – V.24. – N16. – P. 1065-1072. (in Russian)]
  8. Яковлев А.В., Маянская С.Д. Прогностическое значение параметров дыхания у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса // Теоретическая и клиническая медицина. – 2020. – Т.101. – №5. – С. 652-660. [Yakovlev A.V., Mayanskaya S.D. *Teoreticheskaya i klinicheskaya meditsina*. Theoretical and clinical medicine. 2020. – V.101. – N5. – P. 652-660. (in Russian)]
  9. Akhtaruzzaman A.K., Kamal M., Parveen M., Rabbi M. et al. Remote monitoring of COVID-19 patients using home pulse oximetry and virtual platform: an observational study // *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*. – 2022. – V. 26, N1. – P. 89-95.
  10. Marinari S., Volpe P., Simoni M., Aventaggiato M., Benedetto F., Nardini S., Sanguinetti C.M., Palange P. Accuracy of a new pulse oximetry in detection of arterial oxygen saturation and heart rate measurements: the Sombrero study // *Sensors*. – 2022. – V.5031, N22. – P. 1-18.

### Информация об авторах

*Однокосов Игорь Анатольевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь. E-mail: odnokosov@mail.ru

*Гусакова Наталья Викторовна* – кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики учреждения «Гомельская областная клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь. E-mail: gusanata@gmail.com

*Бичан Наталья Петровна* – врач-терапевт учреждения «Гомельская городская клиническая больница №1», г. Гомель, Республика Беларусь. E-mail: bichan@mail.ru

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

Поступила 23.07.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 616.248–056.2–053.5

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.8 EDN: DCLTKR

**ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ПРОСТЫМ ОЖИРЕНИЕМ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**© Алимova И.Л.<sup>1</sup>, Ячейкина Н.А.<sup>2</sup>, Плескачевская Т.А.<sup>1</sup>, Новикова О.Б.<sup>1</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Смоленская областная детская клиническая больница, Россия, 214019, Смоленск, ул. Маршала Конева, 30В*Резюме*

**Цель.** Изучить особенности контроля бронхиальной астмы при коморбидности с простым ожирением у детей школьного возраста.

**Методика.** Обследовано 96 пациентов от 7 до 14 лет, больных бронхиальной астмой. Среди них выделены две группы: 1-я – дети с бронхиальной астмой и ожирением (n=35), 2-я – с бронхиальной астмой без ожирения (n=61). Диагноз ожирения устанавливался на основании критериев ВОЗ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести бронхиальной астмы. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы проводилась с помощью заключения врача (оценивались количество дневных симптомов более чем 1 раз в неделю, ограничение физической активности, использование препаратов для купирования симптомов более чем 1 раз в неделю, наличие ночных пробуждений/кашля из-за астмы за прошедшие 4 недели) и теста по контролю над астмой у детей до 11 лет (The Childhood Asthma Test).

**Результаты.** По данным оценки контроля заболевания врачом выявлено, что у пациентов 1-й группы контроль был хуже (чаще отмечалось ограничение физической активности (в 1-й группе у 15 (42,9%) и во 2-й группе у 14 (23,0%), p=0,041), более частые и продолжительные симптомы заболевания в течение дня (кашель: в 1-й группе у 8 (22,9%) и во 2-й группе у 11 (18,0%), p=0,376; затрудненное дыхание: в 1-й группе у 12 (34,2%) и во 2-й группе у 9 (14,8%), p=0,036, одышка: в 1-й группе у 14 (40,0%) и во 2-й группе у 12 (19,7%), p=0,031)). Оптимальный контроль отмечался у 14 (40%) пациентов 1-й группы, у них чаще регистрировалось неконтролируемое течение заболевания при сопоставимом объеме базисной терапии (6 (17%)). По количеству баллов по АСТ тесту у детей 7-11 лет и старше 12 лет 1-й группы чаще (p>0,05) имело место неконтролируемое течение заболевания. При анализе симптомов с помощью АСТ теста выявлено, что у детей 1-й группы симптомы встречались с одинаковой частотой по ответам на все вопросы (p>0,05).

**Заключение.** У детей с бронхиальной астмой и ожирением неконтролируемое течение заболевания, как по заключению врача, так и по данным тестов по контролю над астмой и субъективным данным пациента встречалось значительно чаще, чем у детей с бронхиальной астмой и нормальным весом, что требует дополнительных лечебных и реабилитационных программ при ведении данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** дети, грудное молоко, лептин, инсулиноподобный фактор-роста-1, пищевое поведение

**FEATURES OF THE CONTROL OF BRONCHIAL ASTHMA IN COMORBIDITY WITH SIMPLE OBESITY IN SCHOOL-AGE CHILDREN**Alimova I.L.<sup>1</sup>, Yacheykina N.A.<sup>2</sup>, Pleskachevskaya T.A.<sup>1</sup>, Novikova O.B.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, 30B Marshal Konev St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the features of bronchial asthma control in comorbidity with simple obesity in school-age children.

**Methods.** 96 patients from 7 to 14 years old with bronchial asthma were examined. Two groups were identified among them: 1st – children with bronchial asthma and obesity (n=35), 2nd - with bronchial asthma without obesity (n=61). The diagnosis of obesity was established on the basis of WHO criteria. The groups were comparable in gender, age, and severity of bronchial asthma. The assessment of the

level of control of bronchial asthma was carried out with the help of a doctor's opinion (the number of daytime symptoms more than 1 time per week, restriction of physical activity, the use of medications to relieve symptoms more than 1 time per week, the presence of night awakenings/coughing due to asthma over the past 4 weeks were estimated) and a test for asthma control in children up to 11 years (The Childhood Asthma Test).

**Results.** According to the evaluation of the disease control by the doctor, it was revealed that control was worse in patients of group 1 (restriction of physical activity was more often noted (in group 1 in 15 (42.9%) and in group 2 in 14 (23.0%),  $p=0.041$ ), more frequent and prolonged symptoms of the disease during the day (cough: in group 1 in 8 (22.9%) and in group 2 in 11 (18.0%),  $p=0.376$ ; difficulty breathing: in group 1 in 12 (34.2%) and in group 2 in 9 (14.8%),  $p=0.036$ , shortness of breath: in group 1 in 14 (40.0%) and in group 2 in 12 (19.7%),  $p=0.031$ ). Optimal control was observed in 14 (40%) patients of group 1, they were more likely to have an uncontrolled course of the disease with a comparable amount of basic therapy (6 (17%)). According to the number of points on the AST test, children aged 7-11 years and older than 12 years of the 1st group more often ( $p>0.05$ ) had an uncontrolled course of the disease. When analyzing symptoms using the AST test, it was revealed that in children of group 1, symptoms occurred with the same frequency according to the answers to all questions ( $p>0.05$ ).

**Conclusions.** In children with bronchial asthma and obesity, the uncontrolled course of the disease, both according to the doctor's conclusion and according to asthma control tests and subjective patient data, was significantly more common than in children with bronchial asthma and normal weight, which requires additional treatment and rehabilitation programs in the management of this category of patients.

*Keywords:* bronchial asthma, obesity, control, school-age children

## Введение

Актуальной проблемой современной медицины является оптимизация лечения больных с сочетанной патологией, число которых увеличивается в последние годы. В ряде исследований, посвященных особенностям течения бронхиальной астмы у взрослых больных с ожирением, было отмечено более тяжелое течение бронхиальной астмы, более низкий контроль заболевания, более высокая потребность в короткодействующих бета-агонистах и снижение качества жизни, в то же время в детском возрасте результаты подобных исследований неоднозначны и разноречивы [1, 3, 4, 5, 6, 12, 16, 17, 19, 20, 22, 23].

Цель исследования – изучить особенности контроля бронхиальной астмы при коморбидности с простым ожирением у детей школьного возраста.

## Методика

Было обследовано 96 пациентов в возрасте от 7 до 14 лет, больных бронхиальной астмой. Первую группу составили дети с бронхиальной астмой, имеющие ожирение ( $n=35$ ), вторую группу – пациенты с бронхиальной астмой и нормальной массой тела ( $n=61$ ). Диагноз ожирения устанавливался на основании расчета значения SDS (Standard Deviation Score) индекса массы тела (ИМТ) с помощью программы ВОЗ Anthro Plus (2009). Диагностическим критерием ожирения был принят  $SDS$  ИМТ  $\geq +2,0$ . В нашем исследовании у детей с ожирением были исключены вторичные формы данного заболевания. Дети обеих групп были сопоставимы по полу (1-я группа – девочки 5 (14,3%) и мальчики 30 (85,7%), 2-я группа – 11 (18,0%) и 50 (82,0%) соответственно,  $p=0,432$ ), возрасту (1-я группа – 11,4 лет [9,6-13,5] и 2-я группа 11,6 лет [10,2-12,2],  $p=0,946$ ), степени тяжести бронхиальной астмы (1-я группа – легкая 12 (34,3%) и среднетяжелая 23 (65,7%) и 2-я группа – 18 (29,5%) и 43 (70,5%) соответственно,  $p=0,844$ ). У большинства детей в качестве базисной терапии при легкой степени использовались ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), при среднетяжелом течении – ИГКС в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы проводилась с помощью: 1) заключения врача, оценивались за прошедшие 4 недели количество дневных симптомов более чем 1 раз в неделю, ограничение физической активности, использование препаратов для купирования симптомов более чем 1 раз в неделю, наличие ночных пробуждений/кашля из-за астмы: контролируемая (ничего из перечисленного), частично контролируемая (1-2 симптома) и неконтролируемая (3-4 симптома); 2) теста по контролю над астмой у детей до 11 лет (детский с-АСТ-The Childhood Asthma Test), где 19 баллов и меньше – недостаточный контроль заболевания, 20 и более баллов – контролируемое течение заболевания) и для детей старше 12 лет АСТ-тест (Asthma Control Test), где менее 20 баллов – неконтролируемое течение, 21-24 балла – частичный контроль и 25 баллов – полный контроль [7,9].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), качественные - в виде абсолютных значений ( $n$ ) и/или частот (%). Для сравнения двух независимых выборок использовали  $t$ -критерий Стьюдента. Для оценки значимости различий частот применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений  $< 10$  [11]. Статистически значимыми считались значения критериев, соответствующие  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

По данным оценки контроля заболевания врачом выявлено, что контроль был хуже у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением, что выражалось в наиболее частом ограничении физической активности (в 1-й группе у 15 (42,9%) и во 2-й группе у 14 (23,0%),  $p=0,041$ ) и более частых и продолжительных симптомах заболевания в течение дня (кашель: в 1-й группе у 8 (22,9%) и во 2-й группе у 11 (18,0%),  $p=0,376$ ; затрудненное дыхание: в 1-й группе у 12 (34,2%) и во 2-й группе у 9 (14,8%),  $p=0,036$ , одышка: в 1-й группе у 14 (40,0%) и во 2-й группе у 12 (19,7%),  $p=0,031$ ). В целом, оптимальный контроль заболевания отмечался лишь у 14 (40%) пациентов с ожирением и у них чаще регистрировалось неконтролируемое течение заболевания при сопоставимом объеме базисной терапии (6 (17%)) (табл. 1).

Таблица 1. Оценка контроля заболевания у пациентов по заключению врача

Показатели		1-я группа, n=35	2-я группа, n=61	p
Контроль заболевания	контролируемая, абс (%)	14 (40)	41 (67,2)	0,009
	частично контролируемая, абс (%)	15 (43)	17 (27,9)	0,141
	неконтролируемая, абс (%)	6 (17)	3 (4,9)	0,048

По количеству баллов по тесту контроля над астмой у детей 7-11 лет 1-й группы статически значимо чаще имело место неконтролируемое течение заболевания (табл. 2).

Таблица 2. Оценка контроля заболевания у детей 7-11 лет по количеству баллов по данным теста по контролю над астмой

Вопрос теста	1-я группа, n=20	2-я группа, n=35	p
20 баллов и больше (контроль), абс (%)	8 (40)	24 (68,6)	0,038
Менее 19 баллов (нет контроля), абс (%)	12 (60)	11 (31,4)	0,038

При оценке среднего балла у детей 1-й группы более низкие баллы по сравнению со 2-й группой были при ответе на 1-й, 2-й и 5-й вопросы (табл. 3). В целом средний балл по всем вопросам анкеты у детей 1-й группы был ниже показателя 2-й группы.

Таблица 3. Средние баллы по отдельным вопросам по данным теста по контролю над астмой у детей 7-11 лет

Вопрос теста по контролю над астмой у детей	Средний балл $\pm SD$		p
	1-я группа	2-я группа	
1. Как у тебя дела с астмой сегодня?	2,1 $\pm$ 0,55	2,4 $\pm$ 0,50	0,040
2. Как сильно астма мешает тебе бегать, заниматься физкультурой или играть в спортивные игры?	1,9 $\pm$ 0,91	2,4 $\pm$ 0,60	0,039
3. Кашляешь ли ты из-за астмы?	2,4 $\pm$ 0,67	2,5 $\pm$ 0,56	0,908
4. Просыпаешься ли ты по ночам из-за астмы?	2,3 $\pm$ 0,85	2,4 $\pm$ 0,55	0,883
5. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок испытывал какие-либо симптомы астмы в дневное время?	3,5 $\pm$ 1,39	4,2 $\pm$ 1,07	0,021
6. Как часто за последние 4 недели у Вашего ребенка было свистящее дыхание из-за астмы в дневное время?	3,45 $\pm$ 1,54	4,3 $\pm$ 1,23	0,053
7. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок просыпался по ночам из-за астмы?	3,6 $\pm$ 1,50	4,1 $\pm$ 1,28	0,136
Суммарная оценка	2,7 $\pm$ 1,3	3,2 $\pm$ 1,25	0,004

По количеству баллов при ответе по АСТ тесту у детей старше 12 лет с бронхиальной астмой и ожирением также статически значимо чаще имело место неконтролируемое течение заболевания (табл. 4).

Таблица 4. Оценка контроля заболевания у пациентов 12-14 лет по количеству баллов по данным АСТ теста

Вопрос АСТ-теста	1-я группа, n=15	2-я группа, n=26	p
25 баллов (контроль), абс (%)	4 (26,7)	12 (46,2)	0,218
От 20 до 24 баллов (неполный контроль), абс (%)	5 (33,3)	11 (42,3)	0,570
Менее 20 баллов (нет контроля), абс (%)	6 (40)	3 (11,5)	0,044

При оценке данных АСТ-теста у детей 1-й группы более низкие баллы по сравнению со 2-й группой были при ответе на 1-й, 2-й и 5-й вопросы (табл. 5). В целом средний балл по всем вопросам анкеты у детей 1-й группы был ниже показателя 2-й группы.

При анализе симптомов с помощью ответов по данным АСТ теста выявлено, что у детей с бронхиальной астмой и ожирением симптомы встречались с одинаковой частотой по ответам на все вопросы ( $p > 0,05$ , рис. 1).

Таблица 5. Средние баллы по отдельным вопросам АСТ-теста у детей 12-14 лет

Вопрос АСТ-теста	Средний балл $\pm$ SD		p
	1-я группа, n=15	2-я группа, n=26	
1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?	2,8 $\pm$ 1,15	3,9 $\pm$ 0,98	0,005
2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?	2,7 $\pm$ 1,23	3,9 $\pm$ 1,08	0,005
3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше из-за симптомов астмы?	3,1 $\pm$ 1,28	3,8 $\pm$ 1,24	0,102
4. Как часто за последние 4 недели использовали ингалятор или небулайзер (аэрозольный аппарат) с быстродействующим лекарством?	3,2 $\pm$ 1,36	3,8 $\pm$ 1,18	0,149
5. Как бы Вы оценили, насколько Вам за последние 4 недели удалось контролировать астму?	2,8 $\pm$ 1,32	4,0 $\pm$ 0,94	0,005
Суммарная оценка	2,9 $\pm$ 1,25	3,9 $\pm$ 1,08	<0,001

У детей 1-й группы статически значимо реже встречались ответы в 5 баллов на 1-й вопрос ( $p=0,047$ ), 2-й вопрос ( $p=0,047$ ) и 5-й вопросы ( $p=0,027$ ) и чаще 1 балл ( $p=0,043$ ) на 5-й вопрос, что свидетельствует о худшем контроле астмы у детей с бронхиальной астмой и ожирением по их собственному мнению.

## Обсуждение результатов исследования

Исследования особенностей течения бронхиальной астмы у детей с ожирением неоднозначны. По одним данным, у детей с бронхиальной астмой и ожирением хуже контроль заболевания, более высокая гиперреактивность бронхов, чаще обострения, требующие госпитализации [6,17,19, 22, 23]. В ряде работ показано, что у детей с бронхиальной астмой и ожирением снижены показатели функции внешнего дыхания с отрицательной корреляционной связью с ИМТ и процентом жира в организме, повышена резистентность к назначению ингаляционных глюкокортикостероидов и бронхорасширяющих препаратов [10, 13, 14,16,18, 21, 22].

По другим данным, у детей ожирение не влияет на контроль бронхиальной астмы [16,20] и статически значимых различий показателей спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ) по сравнению с детьми с нормальным весом не выявлено [2, 15, 22].

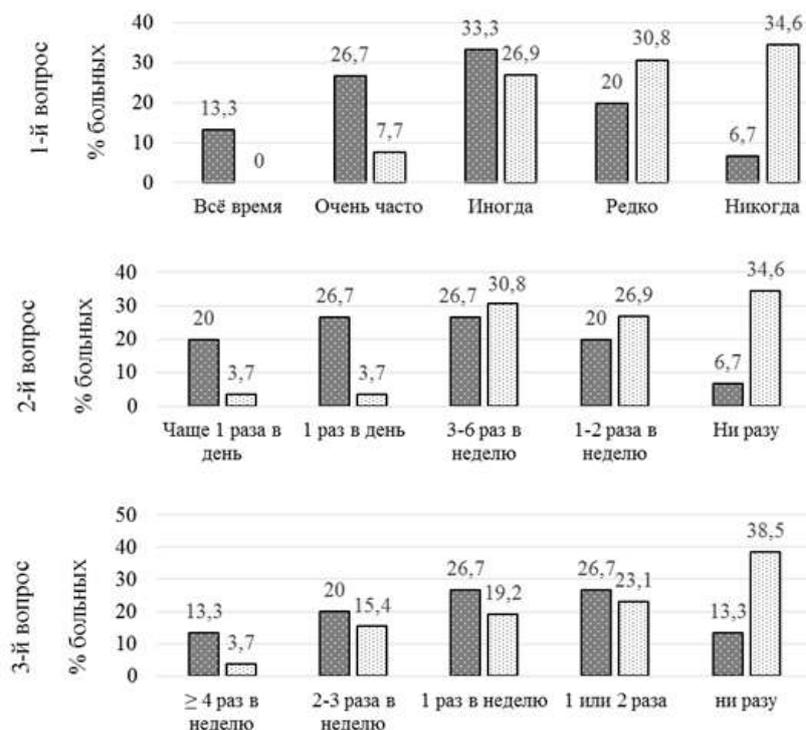


Рис. 1. Частота ответов на отдельные вопросы АСТ-теста

По данным нашего исследования контроль бронхиальной астмы был хуже у пациентов с ожирением, что выражалось в частом ограничении физической активности и более частых и продолжительных симптомах заболевания в течение дня (кашель, затрудненное дыхание, одышка). Также оптимальный контроль заболевания отмечался лишь у 14 (40%) пациентов с ожирением и у них чаще (6 (17%) отмечалось неконтролируемое течение заболевания при сопоставимом объеме базисной терапии. По количеству баллов по тесту контроля над астмой у детей 7-11 лет и по результатам АСТ-теста у детей старше 12 лет при наличии ожирения чаще имело место неконтролируемое течение заболевания и более низкий средний балл по всем вопросам анкеты.

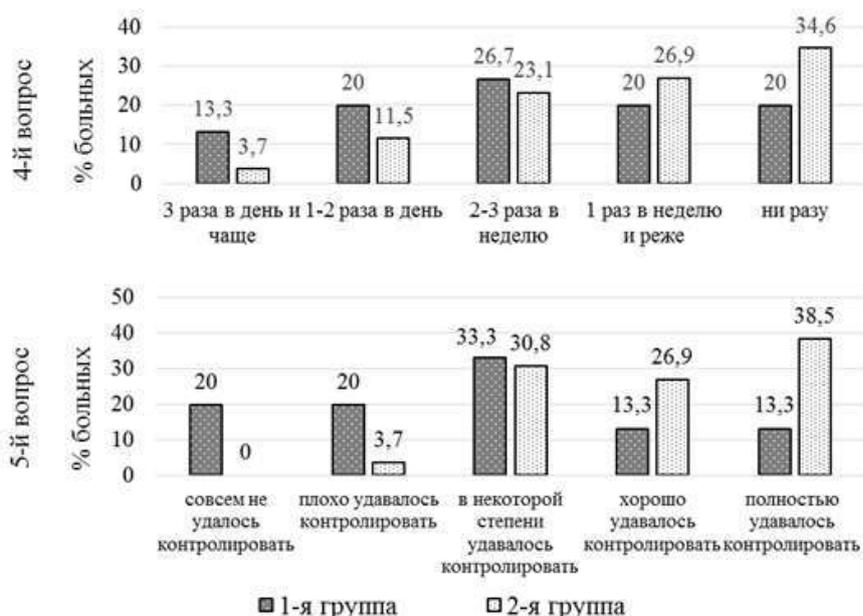


Рис. 2. Частота ответов на отдельные вопросы АСТ-теста

## Заключение

Таким образом, у детей с бронхиальной астмой и ожирением неконтролируемое течение заболевания, как по заключению врача, так и по данным тестов по контролю над астмой и субъективным данным пациента встречалось статистически значимо чаще, чем у детей с бронхиальной астмой и нормальным весом, что требует дополнительных лечебных и реабилитационных программ при ведении данной категории пациентов.

## Литература (references)

1. Бойков В.А., Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С. Клинико-функциональные особенности и характеристика контроля бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких при избыточной массе // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т.14, №4. – С. 5-11. [Bojkov V.A., Kobyakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S. *Vyulleten` sibirskoj mediciny`*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2015. – V.14, N4. – P. 5-11. (in Russian)]
2. Владимирова Ю.В. Особенности ведения детей с экзогенно-конституциональным ожирением на фоне лептиновой резистентности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2020. – 24 с. [Vladimirova Yu. V. *Osobennosti vedeniya detej s e`kzogenno-konstitucional`ny`m ozhireniem na fone leptinovej rezistentnosti (kand. dis.)*. Features of the management of children with exogenous constitutional obesity against the background of leptin resistance (Auvtor's Abstract of Candidate Thesis). – Samara, 2020. – 24 p. (in Russian)]
3. Гаспарян А.А. Клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела и ожирением: Дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2020. – 174 с. [Gasparyan A.A. *Klinicheskie i laboratorno-instrumental`ny`e osobennosti techeniya bronxial`noj astmy` u bol`ny`x s izby`tochnoj massoj tela i ozhireniem (doctoral dis.)* Clinical and laboratory-instrumental features of the course of bronchial asthma in overweight and obese patients (doctoral dis.). – Moscow, 2020. – 174 p. (in Russian)]
4. Дедов И.И., Тюльпанов А.Н., Потрекова В.А. Соматотропная недостаточность. – М.: Индекс Принт, 1998. – 312 с. [Dedov I.I., Tyul`panov A.N., Potrekova V.A. *Somatotropnaya nedostatochnost`*. Somatotropic insufficiency. – M.: Index Print, 1998. – 312 p. (in Russian)]
5. Ермолова А.В., Будневский А.В., Малыш Е.Ю., Овсянников Е.С., Дробышева Е.С. Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы с метаболическим синдромом // Клиническая медицина. – 2015. – №6. – С. 44-49. [Ermolova A.V., Budnevskij A.V., Maly`sh E.Yu., Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S. *Klinicheskaya medicina*. Clinical medicine. – 2015. – N6. – P. 44-49. (in Russian)]
6. Иванова Л.А. Особенности фенотипа бронхиальной астмы у школьников со склонностью к избыточной массе тела // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – №5. – С. 121-124. [Ivanova L.A. *Mezhdunarodny`j e`ndokrinologicheskij zhurnal*. International Endocrinological Journal. – 2015. – N5. – P. 121-124. (in Russian)]
7. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – 85 с. [Klinicheskie rekomendacii «Bronxial`naya astma» Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. Clinical recommendations "Bronchial asthma" of the Ministry of Health of the Russian Federation. – 2021. – 85 p. (in Russian)]
8. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А. Функциональное состояние малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Терапевтический архив. – 2019. – Т.91, №1. – С. 61-63. [Mineeva E.E., Antonyuk M.V., Yurenko A.V., Gvozdenko T.A. *Terapevticheskij arxiv*. Therapeutic Archive. – 2019. – V. 91, N1. – P. 61-63. (in Russian)]
9. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: Оригиналмакет, 2017. – 160 с. [Nacional`naya programma «Bronxial`naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika». – 5-e izd., pererab. i dop. National program "Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy." - 5<sup>th</sup> ed. perab. and dop. – Moscow: Originalmacket, 2017. - 160 p. (in Russian)]
10. Пак Т.Е. Эффективность и безопасность длительного применения ингаляционных глюкокортикостероидов у детей, больных бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2004. – 130 с. [Pak T.E. *E`ffektivnost` i bezopasnost` dlitel`nogo primeneniya ingyacionny`x glyukokortikosteroidov u detej, bol`ny`x bronxial`noj astmoj (kand. dis.)*. Efficacy and safety of long-term use of inhaled glucocorticosteroids in children with bronchial asthma (Candidat Thesis). – St. Petersburg, 2004. – 130 p. (in Russian)]
11. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В. Статистические методы анализа в клинической практике. – Обнинск: ГУ РМНЦ РАМН, 2009. – 46 с. [Rumyancev P.O., Saenko V.A., Rumyanцева U.V. *Statisticheskie metody analiza v klinicheskoy praktike*. – Obninsk: GU RMNC RAMN, 2009. – 46 p. (in Russian)].

12. Сысоева М.С., Соловьева А.В., Никифорова Л.В., Ракита Д.Р. Изучение системного воспаления у больных бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – №4. – С. 102-106. [Sy`soeva M.S., Solov`eva A.V., Nikiforova L.V., Rakita D.R. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. Russian Medico-Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov. – 2012. – N4. – P. 102-106. (in Russian)]
13. Уразова С.Н. Особенности бронхиальной астмы у детей с эндокринопатиями: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Казахстан, Астана, 2010. – 36 с. [Urazova S.N. *Osobennosti bronxial'noj astmy` u detej s e`ndokrinopatiyami (doctoral dis.)*. Features of bronchial asthma in children with endocrinopathies. (Auvtor's Abstract of Doctoral Thesis). – Kazakhstan, Astana, 2010. – 36 p. (in Russian)]
14. Храмова Р.Н., Туш Е.В., Храмов А.А. и др. Взаимосвязь показателей нутритивного статуса и спирометрических параметров у детей с бронхиальной астмой // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т.12, №3. – С. 12-25. [Xramova R.N., Tush E.V., Xramov A.A. i dr. *Sovremennyye texnologii v medicine*. Modern technologies in medicine. – 2020. – V.12, N3. – P. 12-25. (in Russian)]
15. Чурюкина Э.В., Лебеденко А.А., Галкина Г.А. и др. Клинико-иммунологические особенности фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – №3. – С. 14-20. [Churyukina E.V., Lebedenko A.A., Galkina G.A. i dr. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. Allergology and immunology in pediatrics. – 2018. – N3. – P. 14-20. (in Russian)]
16. Ahmadizar F., Vijverberg S.J.H., Arets H.G.M. et. al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis // *European Respiratory Journal*. – 2016. – N48. – P.1063-1073.
17. Borrell L.N., Nguyen E.A., Roth L.A. et. al. Childhood Obesity and Asthma Control in the GALA II and SAGE II Studies // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – V.187, N7. – P. 697-702.
18. Davidson W.J., Mackenzie-Rife K.A., Witmans M.B. et. al. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents // *Pediatric Pulmonology*. – 2014. - V.49, N10. – P. 1003-1010.
19. Gomez-Llorente A., Romero R., Chueca N., Martinez-Cañavate A., Gomez-Llorente C. Obesity and Asthma: A Missing Link // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – N18. – P. 1490.
20. Jeannie K.G. Pediatric obesity and its effects on asthma control // *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. – 2014. – V.26. – P. 102-109.
21. Jones M.H., Roncada C., Fernandes M.T.C., Heinzmann-Filho J.P. et. al. Asthma and Obesity in Children. Are Independently Associated with Airway Dysanapsis // *Frontiers in Pediatrics*. – 2017. – N5. – P. 270.
22. Khaled A.A., Safaa A.M., Eman A.A. Impact of obesity on asthma severity and control in school aged children // *SVU- International Journal of Medical Sciences*. – 2020. – V.3. – P. 87-96.
23. Madeira L.N.O., Bordallo M.A.N., Lopes A.J. et. al. Relations between asthma and obesity: an analysis of multiple factors // *Relations Revista paulista de pediatria*. – 2021. – V.39. – P. 25-29.

### 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

*Ячейкина Наталья Александровна* – кандидат медицинских наук, заведующая отделением №2 ОГБУЗ Смоленская областная детская клиническая больница. E-mail: natalinovikova0486@mail.ru

*Плескачевская Татьяна Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: plesktany@yandex.ru

*Новикова Ольга Борисьевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ob\_novikova@mail.ru

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

Поступила 21.02.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 577.112:612.017.1-053.31

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.9 EDN: EGYRVN

**УРОВНИ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ИЗОИММУНИЗАЦИЕЙ ПО СИСТЕМАМ АВО И РЕЗУС**

© Прищепенко О.А., Потапова В.Е., Малашкова В.А.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Республика Беларусь 210009, Витебск, пр-т Фрунзе, 27**Резюме*

**Цель.** Изучение уровней нейроспецифических белков сыворотки крови у новорожденных детей с изоиммунизацией по системам АВО и резус.

**Методика.** Определялся уровень нейронспецифической енолазы, нейротрофического фактора головного мозга и белка S100B у 73 новорожденных детей, которые были разделены на группы: изоиммунизация по системам АВО и резус, неонатальная желтуха, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и контрольная группа – практически здоровые новорожденные. Определение уровней нейроспецифических белков проводилось методом ИФА.

**Результаты.** Установлено статистически значимое повышение уровня нейронспецифической енолазы сыворотки крови у новорожденных с изоиммунизацией по сравнению с практически здоровыми новорожденными и пациентами с неонатальной желтухой ( $p < 0,05$ ). Уровни BDNF статистически значимо снижены у новорожденных с гемолитической болезнью по сравнению с неонатальной желтухой и контрольной группой ( $p < 0,05$ ), и не отличаются от пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией ( $p > 0,05$ ). Также установлено статистически значимое повышение уровня белка S100B в сыворотке крови у пациентов с изоиммунизацией по системам АВО и резус по сравнению с пациентами других групп ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Полученные данные могут свидетельствовать о том, что у пациентов с изоиммунизацией по системам АВО и резус имеются повреждения головного мозга. Изучение нейроспецифических белков дает дополнительные возможности для диагностики повреждений головного мозга у пациентов с изоиммунизацией, а также для прогноза раннего и отдаленного развития детей.

**Ключевые слова:** изоиммунизация, новорожденный, повреждение головного мозга, нейронспецифическая енолаза, нейротрофический фактор головного мозга, белок S100B, нейроспецифические биомаркеры

**LEVELS OF NEUROSPECIFIC PROTEINS IN NEWBORN CHILDREN WITH ABO AND RH ISOIMMUNIZATION**

Pryshchepenka O.A., Potapova V.E., Malashkova V.A.

*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship of Medical University, Frunze Ave., 27, 210009, Vitebsk, Republic of Belarus**Abstract*

**Objective.** The aim of the study is to assess the levels of neurospecific proteins in the blood serum of newborns with ABO and Rhesus isoimmunization.

**Method.** The level of neuron-specific enolase, brain-derived neurotrophic factor and S100B protein was determined in 73 newborns, who were divided into groups: isoimmunization according to the ABO and Rhesus systems, neonatal jaundice, hypoxic-ischemic encephalopathy and the control group - practically healthy newborns. Determination of the levels of neurospecific proteins was carried out by ELISA.

**Results.** A statistically significant increase in the level of neuron-specific enolase in blood serum was found in newborns with isoimmunization compared with practically healthy newborns and patients with neonatal jaundice. BDNF levels are statistically significantly reduced in newborns with hemolytic disease

compared with neonatal jaundice and controls ( $p < 0.05$ ), and do not differ from patients with hypoxic-ischemic encephalopathy ( $p > 0.05$ ). Also, there was a statistically significant increase in the level of S100B protein in the blood serum in patients with isoimmunization according to the ABO and Rh systems compared with patients of other groups ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The data obtained may indicate that patients with ABO and Rhesus isoimmunization have brain damage. The study of neurospecific proteins provides additional opportunities for diagnosing brain damage in patients with isoimmunization, as well as for predicting early and long-term development of children.

*Keywords:* isoimmunization, newborn, brain damage, neuron-specific enolase, brain-derived neurotrophic factor, S100B protein, neurospecific biomarkers

## Введение

Нейроспецифические белки, как маркеры повреждения головного мозга привлекают все большее внимание и исследуются по всем направлениям заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Инфекция ЦНС, травма, гипоксия, воспаление или дегенерация приводят к повреждению клеток и скоплению продуктов распада во внеклеточной жидкости головного мозга, а также к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Проникая в спинномозговую жидкость и в кровоток, эти белки могут быть измерены доступными способами. Степень повышения концентрации этих биомаркеров отражает тяжесть травмы; клеточная специфичность намекает на характер и, возможно, на место повреждения; а последовательный отбор проб дает информацию об эволюции повреждения [3].

Одним из ключевых биомаркеров с высоким диагностическим потенциалом является нейронспецифическая енолаза (NSE). Это диагностически значимый маркер гипоксически-ишемических, инфекционных и опухолевых повреждений центральной нервной системы как у взрослых, так и у детей, не зависящим от пола и возраста пациента [6].

Гипоксия у недоношенных детей проявляется выраженным угнетением дыхательной активности митохондрий и снижении активности аэробных ферментов. Повреждение мембран нейронов приводит к повышению NSE, концентрация которой коррелирует со степенью тяжести поражения ЦНС [5]. В то же время уровни нейронспецифических биомаркеров повреждения головного мозга у новорожденных с изоиммунизацией мало изучались.

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) – это белок из класса цитокинов, семейства факторов роста и подсемейства нейротрофинов; выявляется в глиальных и преимущественно в нейрональных клетках. Нейротрофический, от греческого *нейро* и *трофос*, примерно переводится как «жизненно важное питание для мозга» [8].

На определенных этапах функционального развития головного мозга BDNF может выполнять различные функции: как способствовать разрушению избыточных нейронов (апоптоз) и синаптических связей (синаптический прунинг), что необходимо для нормального развития мозга ребенка, так и осуществлять нейропротекторную функцию, в тех случаях, когда мозг подвергается действию неблагоприятных факторов (ишемия, гипогликемия, нейротоксичность), которые могут привести к повреждению нервных клеток. Нейротрофины имеют отношение к любому повреждению нервной ткани, в том числе ишемическому, и контролируют процессы гибели, выживаемости и пластичности нейронов. Данные, показывающие основополагающую роль BDNF в опосредовании нейропротекции против тяжелого неонатального повреждения головного мозга, позволяют предположить, что введение экзогенного BDNF может быть новым терапевтическим вариантом для улучшения результатов этого трудноизлечимого расстройства [1].

Участие BDNF в нейрогенезе и синаптической пластичности предполагает важность нейротрофина для таких когнитивных функций, как обучение и память. Изменения уровней BDNF в меконии, пуповинной крови или в сыворотке крови матери или новорожденного может использоваться в качестве дополнительных маркеров повреждения головного мозга у плода или новорожденного [2].

Во время роста плода аномалии в синтезе BDNF могут нарушить регуляцию развития ЦНС и, в частности, развития лимбической системы с длительным воздействием на нейронные связи [2].

BDNF играет решающую роль в таких процессах, как замедление клеточной гибели, воспаления, астроглиоза и развития постгеморрагической гидроцефалии, а также улучшении нейрогенеза и миелинизации при внутрижелудочковых кровоизлияниях [1].

Белки S100 являются регуляторами роста и дифференцировки клеток. В ЦНС в высоких концентрациях определяется субъединица S100B, которая синтезируется астроцитами, олигодендроцитами и шванновскими клетками [4]. Основными функциями этого белка являются межклеточные коммуникации, рост клеток, передача внутриклеточных сигналов, а также в развитие и поддержание ЦНС [6].

Повреждение гематоэнцефалического барьера приводит к попаданию белка S100B в спинномозговую жидкость и кровотока [6]. При этом повышение концентрации S100B может оказывать нейротоксическое действие, индуцируя апоптоз, вызывая высвобождение провоспалительных цитокинов, а также оксида азота из клеток астроглии и способствуя окислительному стрессу [4, 6, 7]. Таким образом, белок S100B указывает не только на повреждение центральной нервной системы, но и может усугубить его.

Уровень S100B изучался у пациентов с черепно-мозговой травмой, инфекции ЦНС (в том числе и у новорожденных), при болезни Альцгеймера, деменции, инфаркте головного мозга, внутричерепных кровоизлияниях. Поскольку белок S100B легко определяется в различных биологических жидкостях – спинномозговой жидкости, крови, моче, он может использоваться в качестве биомаркера повреждения гематоэнцефалического барьера и патологии ЦНС [6]. В то же время уровень данного протеина у новорожденных с изоиммунизацией не изучался.

Цель исследования – изучение уровней нейроспецифических белков сыворотки крови у новорожденных детей с изоиммунизацией по системам ABO и резус.

## Методика

Для выполнения поставленной цели нами было обследовано 73 новорожденных детей, из которых были сформированы группы: 36 пациентов с изоиммунизацией по Rh-фактору и системе ABO в возрасте от 6 до 14 дней, 10 пациентов с неонатальной желтухой в возрасте от 6 до 12 дней, 10 пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией в возрасте от 5 до 10 дней и 17 человек контрольной группы – условно здоровых новорожденных в возрасте от 2 до 3 дней. Согласно протоколам МЗ РБ детям проводились следующие диагностические тесты:

1. Сбор данных анамнеза (анализ течения беременности и родов у матери, акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья матери, анализ физического развития, течения периода адаптации новорожденного);
2. Клиническое обследование по органам и системам;
3. Стандартные лабораторные методы (общий клинический анализ крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритное число, количество ретикулоцитов, цветовой показатель, скорость оседания эритроцитов, количество тромбоцитов, уровень лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы), общий анализ мочи, копрограмма, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, прямой и непрямой, общий белок, альбумин, электролиты, СРБ, креатинин, мочевины), определение группы крови и Rh-фактора, прямая проба Кумбса, желатиновая проба);
4. Инструментальные методы исследования (УЗИ головного мозга, сердца и органов брюшной полости).

Клиническое наблюдение за пациентами включало оценку неврологического и соматического статусов. В результате клинического обследования было установлено, что срок гестации у пациентов с изоиммунизацией по Rh-фактору и системе ABO составил 38; 38-39 недель, у пациентов с неонатальной желтухой – 39; 38-40 недель, у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией 38; 38-38 недель, у условно здоровых новорожденных 39; 38-39 недель. Группы статистически значимо не различаются ( $p > 0,05$ ).

Балл по шкале Апгар на 1 минуте у пациентов с изоиммунизацией по Rh-фактору и системе ABO составил 8; 6 - 8, у пациентов с неонатальной желтухой - 8; 8 – 8, у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией 8; 6 - 8, у условно здоровых новорожденных 8; 8 – 8. Группы статистически значимо не различаются ( $p > 0,05$ ). Балл по шкале Апгар на 5 минуте у пациентов с изоиммунизацией по Rh-фактору и системе ABO составил 8; 7 - 8, у пациентов с неонатальной желтухой - 8; 8 – 8,5, у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией 8; 7 - 8, у условно здоровых новорожденных 9; 8 – 9. Группы статистически значимо не различаются ( $p > 0,05$ ).

Также было установлено, что масса тела у пациентов с изоиммунизацией по Rh-фактору и системе ABO составил 3160; 2490 – 3500 г, у пациентов с неонатальной желтухой – 3500; 3235 – 3890 г, у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией 2795; 2460 – 3520 г, у условно здоровых новорожденных 3040; 2550 – 3350 г. Группы статистически значимо не различаются ( $p > 0,05$ ). Уровень общего билирубина у пациентов с изоиммунизацией по Rh-фактору и системе ABO составил 144,4; 107 – 207 мкмоль/мл, у пациентов с неонатальной желтухой – 260,65; 237,95 – 301,95 мкмоль/мл, у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией 131,35; 104,7 – 154 мкмоль/мл, у условно здоровых новорожденных 135; 97 – 173 мкмоль/мл. У пациентов с неонатальной желтухой наблюдаются статистически значимо более высокие уровни билирубина, по сравнению с остальными группами ( $p < 0,05$ ), пациенты с изоиммунизацией, энцефалопатией и условно здоровые новорожденные статистически значимо не различались между собой ( $p > 0,05$ ).

Из особенностей акушерско-гинекологического анамнеза матерей установлено, что новорожденные с изоиммунизацией по Rh-фактору и системе ABO родились от 2; 1 – 4 беременности, пациенты с неонатальной желтухой – родились от 2; 1 – 2 беременности, новорожденные с гипоксически-ишемической энцефалопатией родились от 2; 1 – 3 беременности, практически здоровые новорожденные родились от 2; 1 – 2 беременности. Группы статистически значимо не различаются ( $p > 0,05$ ).

В анамнезе у матерей пациентов группы изоиммунизации наблюдались: хроническая гипоксия плода у 17 (46%) человек, фетоплацентарная недостаточность у 9 (24,3%), сахарный диабет у 4 (10,8%), артериальная гипертензия у 8 (21,6%), гестоз у 3 (8,1%). В группе неонатальной желтухи: хроническая гипоксия плода у 1 (10%) человека, фетоплацентарная недостаточность у 1 (10%), артериальная гипертензия у 1 (10%), сахарный диабет и гестоз – не наблюдались. У пациентов в группе гипоксически-ишемической энцефалопатии: хроническая гипоксия плода у 6 (60%) человек, фетоплацентарная недостаточность у 4 (40%), артериальная гипертензия у 1 (10%), гестоз у 2 (20%) сахарный диабет – не наблюдались. По акушерскому анамнезу группа пациентов с изоиммунизацией по Rh-фактору и системе ABO статистически значимо не различается от пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией ( $p > 0,05$ ), и в то же время установлена более высокая частота хроническая гипоксия плода по сравнению с неонатальной желтухой и условно здоровыми новорожденными ( $p < 0,05$ ).

В качестве биологического материала использовали сыворотку крови. Для получения сыворотки крови в стерильные маркированные пробирки с оранжевыми крышками собирали периферическую венозную кровь пациента натощак в условиях процедурного кабинета. Кровь в закрытых пробирках выдерживали при комнатной температуре от 30 до 60 минут до образования сгустка. Кровь центрифугировали в течение 10 мин с угловой скоростью вращения ротора 1000 – 1500 оборотов в мин при комнатной температуре. С помощью автоматической пипетки со стерильными наконечниками, не касаясь слоя форменных элементов, переносили надосадочную жидкость (сыворотку крови) в маркированные пробирки типа «Эппендорф». Сыворотка крови замораживалась и хранилась при температуре не выше минус 70 оС. Для исследования использовали сыворотку крови, размороженную не более одного раза.

Исследование концентрации нейроспецифических белков выполнялось методом твердофазного ИФА с использованием набора Human NSE Elisa Kit, Human Neuron specific Enolase ELISA Kit, S100B Human ELISA Kit (Elabscience ©). Результаты обрабатывались с помощью пакетов программ «Statistica» (Version 10, StatSoftInc., США, лицензия №СТАФ999К347156W). Поскольку изучаемые показатели имели распределение отличное от нормального ( $p$  для критерия Шапиро-Уилка и Лиллиефорса во всех перечисленных группах  $< 0,05$ ) использовались непараметрические методы статистики. Вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ). Данные представляли в виде: Медиана (Me); нижний квартиль (LQ) - верхний квартиль (UQ). Для сравнения статистической значимости межгрупповых различий применялся U-критерий Манна-Уитни. Наличие корреляции оценивалось с использованием метода Спирмена, коэффициент корреляции представлялся в виде  $r$ . Значение коэффициента корреляции  $r=0,7-0,99$  расценивали как сильную корреляцию,  $r=0,3-0,69$  – корреляцию средней силы,  $r=0-0,29$  – слабую корреляцию. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Работа выполнена при поддержке внутриуниверситетского стартап-гранта для молодых ученых ВГМУ.

## Результаты исследования

Уровни NSE у пациентов с изоиммунизацией по системам ABO и резус. Результаты определения исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1. Концентрации нейрон-специфической енолазы в исследуемых группах

Группа	Me	LQ	HQ	P
1. Изоиммунизация (n=36)	2,371426	2,036191	2,652674	p1-2<0,05
2. Неонатальная желтуха (n=10)	2,013157	1,834100	2,059224	p1-3>0,05
3. Энцефалопатия (n=10)	2,177257	2,105812	2,548555	p1-4<0,001
4. Контрольная (n=17)	1,856092	1,705280	2,013157	p2-3>0,05 p2-4>0,05 p3-4<0,01

Было установлено, что у пациентов с изоиммунизацией по системам ABO и резус и гипоксически-ишемической энцефалопатией уровень NSE статистически значимо выше, чем в группе практически здоровых новорожденных ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ , соответственно). У пациентов с изоиммунизацией по системам ABO и резус концентрации нейронспецифической енолазы выше, чем в группе неонатальной желтухи ( $p<0,001$ ). В то же время не выявлено статистически значимых различий концентраций NSE в сыворотке крови у пациентов с изоиммунизацией и гипоксически-ишемической энцефалопатией ( $p>0,05$ ), у пациентов с энцефалопатией и неонатальной желтухой ( $p>0,05$ ) и пациентов с неонатальной желтухой и контрольной группой ( $p>0,05$ ), (рис. 1).

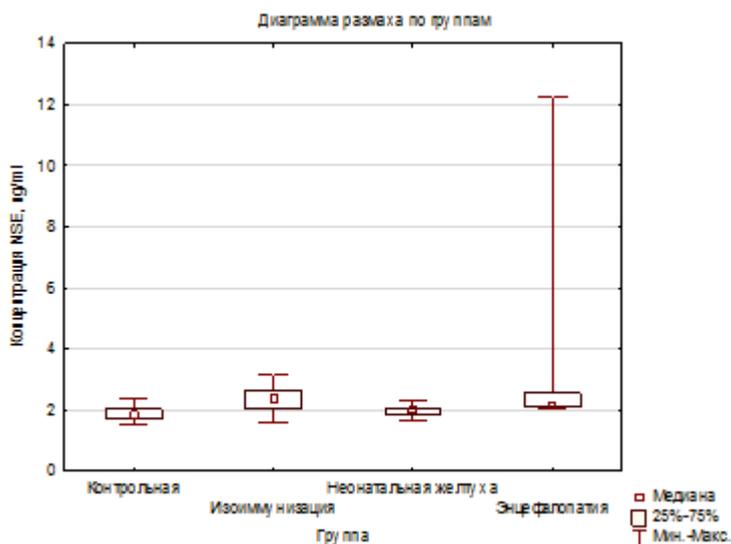


Рис. 1. Сравнение уровней NSE в исследуемых группах

NSE коррелировал с повышением уровня эозинофилов ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ), с уровнем АЛТ ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ), снижением парциального давления кислорода в крови ( $r=-0,53$ ,  $p<0,05$ ), был повышен у пациентов, которым потребовалась кислородотерапия и зависел от FiO<sub>2</sub> ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ). Уровни BDNF у пациентов с изоиммунизацией по системам ABO и резус.

При определении нейротропного фактора головного мозга было установлено, что у пациентов с изоиммунизацией и гипоксически-ишемической энцефалопатией уровни BDNF статистически значимо ниже, чем у пациентов с неонатальной желтухой и контрольной группы ( $p<0,05$ ). В то же время, статистически значимых различий концентраций BDNF в сыворотке крови у пациентов с неонатальной желтухой и контрольной группой не выявлено ( $p>0,05$ ). Уровень BDNF у пациентов с неонатальной желтухой сопоставим с контрольной группой (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2. Концентрации нейротропного фактора в исследуемых группах

Группа	Медиана	LQ	HQ	p
1. Изоиммунизация (N=34)	7121,407	6661,729	7537,138	p1-2<0,05
2. Неонатальная желтуха (N=13)	7743,213	7540,341	8009,497	p1-3>0,05
3. Энцефалопатия (N=14)	7034,975	1434,533	8106,829	p1-4<0,05
4. Контрольная группа (N=17)	7901,970	7375,612	8298,796	p2-3<0,05 p2-4>0,05 p3-4<0,05

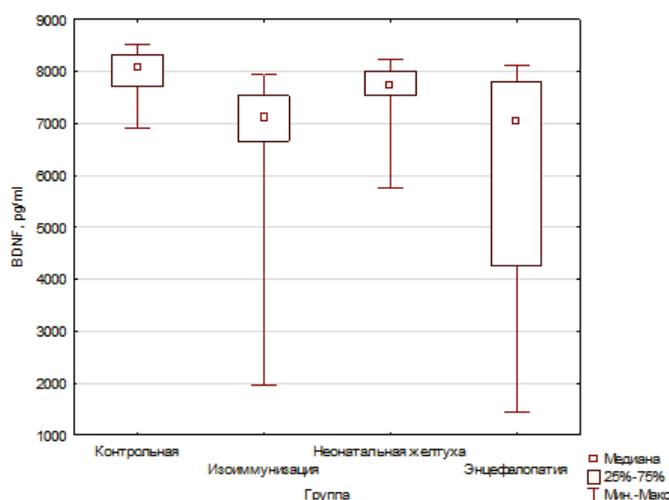


Рис. 2. Сравнение уровней BDNF в исследуемых группах

BDNF коррелировал с уровнем NSE ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), общего белка ( $r=-0,46$ ,  $p<0,05$ ) и калия ( $r=-0,55$ ,  $p<0,05$ ). Нет статистически значимых различий уровней BDNF у пациентов с изоиммунизацией и гипоксически-ишемической энцефалопатией ( $p>0,05$ ). На основании этого можно сделать вывод, что у пациентов с изоиммунизацией также имеется повреждение головного мозга. Статистически значимые различия концентраций BDNF в группах изоиммунизацией и неонатальной желтухи могут свидетельствовать о повреждении головного мозга у пациентов с изоиммунизацией факторами, не связанными исключительно с повышением билирубина.

Уровни белка S100B у пациентов с изоиммунизацией по системам ABO и резус. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3. Концентрации белка S100B в исследуемых группах

Группа	Me	LQ	HQ	P
1. Изоиммунизация (n=31)	0,00	0,00	32,72	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p1-4<0,05 p2-3>0,05 p2-4>0,05 p3-4>0,05
2. Неонатальная желтуха (n=13)	0,00	0,00	0,00	
3. Энцефалопатия (n=14)	0,00	0,00	0,00	
4. Контрольная (n=17)	0,00	0,00	0,00	

Было установлено, что у пациентов с неонатальной желтухой, гипоксически-ишемической энцефалопатией и практически здоровых новорожденных белок S100B в сыворотке крови не определяется (ниже уровня чувствительности метода – 18,75 пг/мл). В то же время, у пациентов с изоиммунизацией концентрация белка S100B составила 0; 0 – 32,72 пг/мл, что статистически значимо достоверно, чем у пациентов вышеперечисленных групп ( $p<0,05$ , рис. 3).

S100B коррелировал с антропометрическими показателями, Апгар на 5 минуте ( $r=-0,38$ ,  $p<0,05$ ), с наличием предыдущих беременностей у матери ( $r=0,44$ ,  $p<0,05$ ), наличием хронической гипоксией плода ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ), был повышен у пациентов, которым потребовалась кислородотерапия ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ), а также у новорожденных с судорожным синдромом ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ).

## Обсуждение результатов исследования

Поскольку различными авторами подтверждено повышение уровня NSE при гипоксически-ишемической энцефалопатии и наши данные согласуются с этим, можно сделать вывод, что у пациентов с гемолитической болезнью новорожденных также имеется повреждение головного мозга. Статистически значимые различия концентраций NSE в группах изоиммунизации и неонатальной желтухи могут свидетельствовать о повреждении головного мозга у пациентов с

изоиммунизацией по системам ABO и резус факторами, не связанными исключительно с повышением билирубина. Однако, это требует подтверждения на большей выборке [5].

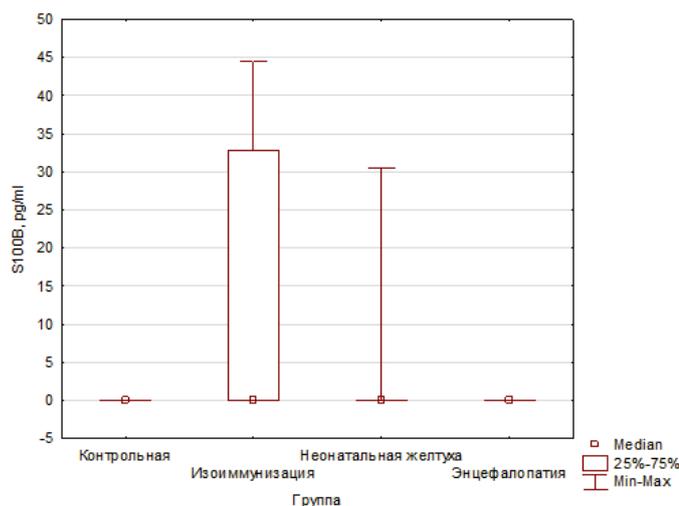


Рис. 3. Сравнение уровней S100B в исследуемых группах

Как установлено различными авторами, BDNF замедляет клеточную гибель, процессы воспаления, а также улучшает нейрогенез и миелинизацию при различных повреждениях головного мозга. Установленное снижение уровня данного соединения у пациентов с изоиммунизацией и энцефалопатией в нашем исследовании с одной стороны указывают на значимые повреждения головного мозга при изоиммунизации и, с другой стороны, на нарушения процессов миелинизации у новорожденных [2].

Повышенные концентрации белка S100B у пациентов с изоиммунизацией по системам ABO и резус по сравнению с другими группами указывают на наличие повреждения нейроцитов и гематоэнцефалического барьера у пациентов с изучаемой патологией. Таким образом, данный белок может быть специфическим маркером повреждения головного мозга при изоиммунизации. Получены подобные данные другими авторами у пациентов с черепно-мозговой травмой, инфекциями ЦНС (в том числе и у новорожденных), при болезни Альцгеймера, деменции, инфаркте головного мозга, внутричерепных кровоизлияниях [4, 6, 7].

## Заключение

Установлено статистически значимое повышение уровня нейронспецифической енолазы сыворотки крови у пациентов с изоиммунизацией по сравнению с практически здоровыми новорожденными и пациентами с неонатальной желтухой. Уровни нейронспецифической енолазы статистически не отличаются у новорожденных с изоиммунизацией и пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Установлено статистически значимое снижение уровня BDNF в сыворотке крови у пациентов с изоиммунизацией и энцефалопатией по сравнению с практически здоровыми новорожденными и пациентами с неонатальной желтухой ( $p < 0,05$ ). Уровни BDNF статистически не отличаются у новорожденных с гемолитической болезнью и пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией ( $p > 0,05$ ).

У практически здоровых новорожденных, пациентов с неонатальной желтухой и гипоксически-ишемической энцефалопатией белок S100B в сыворотке крови не определяется. В то же время установлено статистически значимое повышение уровня белка S100B в сыворотке крови у пациентов с изоиммунизацией по системам ABO и резус по сравнению с пациентами других групп ( $p < 0,05$ ). Белок S100B может быть специфическим маркером повреждения головного мозга при изоиммунизации.

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что у пациентов с изоиммунизацией по системам ABO и резус имеются повреждения головного мозга. Изучение нейроспецифических белков дает дополнительные возможности для диагностики повреждений головного мозга у пациентов с изоиммунизацией, а также для прогноза раннего и отдаленного развития детей,

отбора групп риска по возникновению неврологических нарушений и, впоследствии, контроля за проводимой терапией.

### Литература (references)

1. Ahn S.Y. et al. BDNF-Overexpressing Engineered Mesenchymal Stem Cells Enhances Their Therapeutic Efficacy against Severe Neonatal Hypoxic Ischemic Brain Injury // IJMS. – 2021. – V.22(21). – P. 11395.
2. Carito V. et al. NGF and BDNF Alterations by Prenatal Alcohol Exposure // CN. – 2019. – V.17(4). – P. 308-317.
3. Figaji A.A., Sandler, S.J., Adelson P.D. Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury // Childs Nerves System. – 2010. – V.26. – P. 205-213.
4. Infante J.R., Martínez A., Ochoa J. et al. Cerebrospinal fluid S-100 protein levels in neurological pathologies // Journal of Physiology and Biochemistry – 2003. – V.59(4). – P. 255-261.
5. Petrashenko V.A. et al. Laboratory criteria of perinatal damage of central nervous system at premature newborns // Wiad Lek. – 2019. – V.72(8). – P. 1512-1516.
6. Rohlwick U.K., Figaji A.A. Biomarkers of Brain Injury in Cerebral Infections // Clinical Chemistry. – 2014. – V.60(6). – P. 823-834.
7. Spinella P.C., Donoghue A., Rajendra A., et al. Cerebrospinal fluid levels of S-100 $\beta$  in children and its elevation in pediatric meningitis // Pediatric Critical Care Medicine. – 2004. – V.5(1). – P. 53-57.
8. Sullivan B.J., Kadam S.D. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neonatal Seizures // Pediatric Neurology. – 2021. – V.118 – P. 35-39.

### Информация об авторах

*Прищепенко Ольга Александровна* – ассистент кафедры педиатрии №2, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Республика Беларусь. E-mail: mumail2009@gmail.com

*Потапова Вера Евгеньевна* – доцент кафедры педиатрии №2, кандидат медицинских наук, доцент, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Республика Беларусь. E-mail: klisho\_ve@mail.ru

*Малашкова Вероника Алексеевна* – студентка Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, Республика Беларусь. E-mail: veronica.malashkova@gmail.com

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

Поступила 08.05.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 616-053.2-056.54+615.825

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.10 EDN: FDQWXY

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО МЕТОДИКЕ «МАЛЫХ ГРУПП» У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА, К ВОЗРАСТУ ТРЕХ ЛЕТ**  
© Щербакова В.П.<sup>1,2</sup>, Мозжухина Л.И.<sup>1</sup>, Ермолина Е.А.<sup>2</sup>, Иванова И.В.<sup>3</sup><sup>1</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5<sup>2</sup>Областной перинатальный центр, Россия, 150042, Ярославль, Тутаевское шоссе, 31в<sup>3</sup>Ивановская государственная медицинская академия, Россия, 153012, Иваново, Шереметевский пр-т, 8*Резюме*

**Цель.** Оценить уровень психомоторного развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, проходивших реабилитацию в условиях амбулаторного отделения перинатального центра, к возрасту трех лет.

**Методика.** В ретроспективное когортное исследование было включено 120 детей, рожденных с экстремально низкой массой тела на территории Ярославской области в период с 2012 по 2018 гг. и наблюдавшихся до трехлетнего возраста в амбулаторном отделении для детей раннего возраста ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр».

Дети были разделены на две группы. В первую группу включены пациенты (n=87), которые проходили реабилитацию в условиях амбулаторного отделения и дневного стационара по индивидуальным программам; во вторую группу вошли дети (n=33), которые получали реабилитационные мероприятия в условиях амбулаторного отделения и дневного стационара по индивидуальным программам, а на втором и третьем году жизни дополнительно участвовали в занятиях по методике «малых групп».

**Результаты.** К 1 году жизни больше половины детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, имели задержку психомоторного развития, определяемую по шкале КАТ/КЛАМС, на свой скорректированный возраст. Они, как правило, улучшали показатели коэффициента развития к возрасту трех лет, за исключением речевого развития. К трем годам прирост коэффициента развития по шкале КЛАМС (язык/речь) был выше во второй группе детей, продолживших реабилитацию на втором и третьем году жизни «в малых группах».

**Заключение.** Дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, требуют более длительного проведения реабилитационных мероприятий. Реабилитация по методике занятий «в малых группах» показывает наилучший результат по речевому развитию.

*Ключевые слова:* дети, недоношенный, экстремально низкая масса тела, психомоторное развитие

**RATING OF REHABILITATION MEASURES USING THE "SMALL GROUP" METHOD IN CHILDREN BORN WITH EXTREMELY LOW BODY WEIGHT BY THE AGE OF THREE YEARS**  
Sherbakovva V.P.<sup>1,2</sup>, Mozzhukhina L.I.<sup>1</sup>, Ermolina E.A.<sup>2</sup>, Ivanova I.V.<sup>3</sup><sup>1</sup>Yaroslavl state medical university, 5, Revolutionary St., 150000, Yaroslavl, Russia<sup>2</sup>Regional Prenatal Center, Yaroslavl, 31B, Tutaevskoe highway, 150042, Yaroslavl, Russia<sup>3</sup>Ivanovo state medical academy, Россия, Sheremetev avenue, 153012, Ivanovo, Russia*Abstract*

**Objective.** To assess the level of psychomotor development of children born with extremely low body weight who underwent rehabilitation in the outpatient department of the perinatal center by the age of three years.

**Methods.** This is a retrospective cohort study that included 120 children born with extremely low birth weight in the Yaroslavl region from 2012 to 2018 and observed up to the age of three in the outpatient department for young children of the Regional Perinatal Center.

The children were divided into two groups. The first group included patients (n=87) who underwent rehabilitation in an outpatient department and a day hospital according to individual programs; the second

group included children (n=33) who received rehabilitation activities in an outpatient department and a day hospital according to individual programs, and at the 2nd and 3rd years of life, in addition to individual rehabilitation programs, they also participated in classes according to the "small group" method.

**Results.** By the age of one year, a large number of children born with extremely low body weight had a delay in psychomotor development, determined by the CAT/CLAMS scale, for their corrected age. They tend to "catch up with their peers" by the age of three, with the exception of speech development. By the age of three, in the compared groups, the increase in the development coefficient on the CLAMS scale (language/speech) was higher in the second group of children who continued rehabilitation in the second and third years of life "in small groups".

**Conclusion.** Children born with extremely low body weight require longer rehabilitation measures. Rehabilitation according to the methodology of classes "in small groups" shows the best result in speech development.

*Keywords:* children, premature, extremely low body weight, psychomotor development

## Введение

Недоношенность, низкая масса при рождении и асфиксия являются основными факторами риска возникновения тяжелых поражений центральной нервной системы (ЦНС) у детей [9]. Чем меньше гестационный возраст (ГВ), ниже масса тела и оценка по шкале Апгар при рождении, тем выше риск нарушений психомоторного развития (ПМР) [4]. При задержке или диссоциации ПМР требуется раннее вмешательство и начало реабилитации. Диагностика нарушений развития часто бывает затруднена тем, что преждевременные роды изменяют траекторию развития детей, и недоношенный ребенок может по-разному достигать стадий развития, при этом процесс является динамическим и может изменяться во времени [1], что указывает на необходимость использования оценки на скорректированный возраст [5].

Ранняя реабилитация у недоношенных детей важна в связи с большей пластичностью мозга в первые месяцы жизни и пока не были зафиксированы патологические паттерны движения [3]. С другой стороны, необходимо помнить о том, что любое вмешательство должно быть оправданным [8]. Дети, рожденные недоношенными или перенесшие асфикию в родах, требуют понимания их возможностей для начала реабилитации. Сама реабилитация начинается практически с момента рождения ребенка и включает поддержание температуры тела, оптимальное вскармливание, минимизация травмирующих вмешательств, при этом используется мягкая сенсорная стимуляция, коммуникация с мамой, развивающий уход и т.д. Существует группа детей, перенесших тяжелые состояния или заболевания в перинатальном периоде, которые в дальнейшем не показывают нарушений ПМР [2]. Все дети из группы риска, в частности, рожденные крайне недоношенными, должны находиться под наблюдением специалистов на предмет задержки ПМР, но реабилитацию следует использовать только при наличии показаний. В литературе описаны случаи негативных последствий от неоправданных реабилитационных мероприятий [6].

Цель исследования – оценить уровень психомоторного развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, проходивших реабилитацию в условиях амбулаторного отделения перинатального центра, к возрасту трех лет.

## Методика

В ретроспективное когортное исследование было включено 120 детей.

Критерии включения: масса тела ребенка при рождении менее 1000 гр.; ребенок был рожден на территории Ярославской области в период с 2012 по 2018 гг. и находился под наблюдением амбулаторного отделения для детей раннего возраста ГБУЗ ЯО «Областной перинатальной центр» (ОПЦ), а также проходил реабилитацию в рамках дневного стационара.

Критерии исключения: дети, которые нерегулярно посещали специалистов амбулаторного отделения и не проходили реабилитацию в условиях перинатального центра по решению родителей: дальность проживания, наблюдение в детской поликлинике по месту жительства, не считали необходимым, пользовались услугами частных медицинских центров и пр.

При поступлении недоношенных детей в амбулаторное отделение ОПЦ врачебная комиссия в составе педиатра, невролога, офтальмолога и врача лечебной физкультуры (ЛФК) составляли план реабилитации. Реабилитационные мероприятия проводились как в рамках амбулаторной помощи, так и в дневном стационаре. В динамике наблюдения последовательность, частота и формат реабилитационных мероприятий корректировались врачом ЛФК.

При построении индивидуального плана реабилитации во внимание принимались следующие параметры: уровень психического развития ребенка на момент осмотра, степень задержки и/или нарушения моторных функций и его соматическое здоровье. Дети с наиболее тяжелой задержкой ПМР были направлены в дневной стационар, где реабилитация осуществлялась специалистами междисциплинарной реабилитационной команды (МРК).

Весь период наблюдения реабилитационные мероприятия проводились по индивидуальным программам. На втором и третьем году жизни часть детей стали участниками занятий по методике «малых групп» в условиях дневного стационара.

Антропометрические показатели оценивались по шкалам INTERGROWTH-21 на ГВ при рождении.

Психомоторное развитие детей анализировалось с использованием шкалы КАТ-КЛАМС. Шкала позволяет оценить формирование навыков по трем основным линиям: КЛАМС (язык/речь), КАТ (решение задач) и Моторика. Результаты оценивались по каждой линии отдельно. Исходы ПМР были определены как норма, диссоциация развития (различия показателей КАТ-КЛАМС и моторики) и задержка.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Дети были разделены на две группы. В первую группу были включены дети (n=87), которые проходили реабилитацию в рамках амбулаторной помощи и дневного стационара только по индивидуальным программам. Во вторую группу вошли дети (n=33), которые на первом году жизни получали реабилитационную помощь по индивидуальным программам, а на втором и третьем году жизни к ним добавлялись занятия по методике «малых групп».

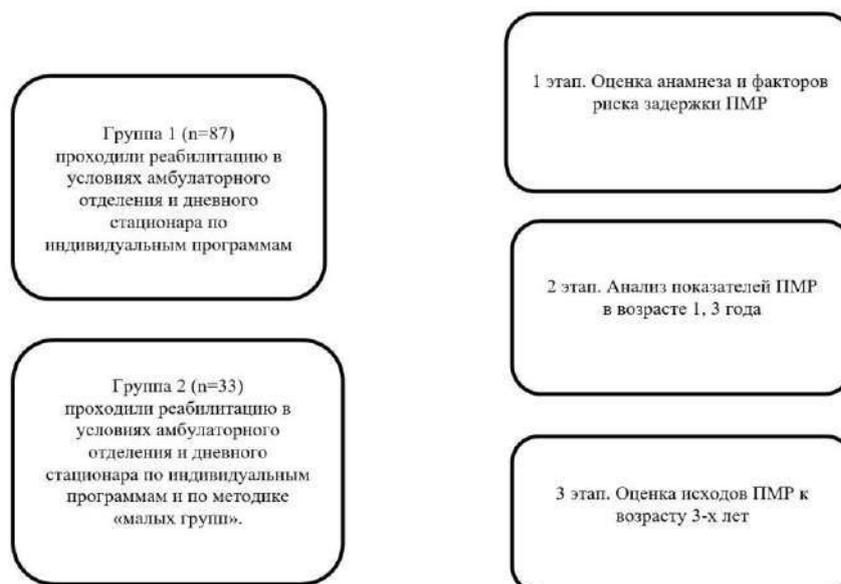


Рис. 1. Дизайн исследования

Малые группы (по 4-5 человек) формировались по моторным навыкам и речевому развитию детей на текущий момент. Группы по навыкам формировались на возраст 8-12 месяцев, 12-18 месяцев, 18-24 месяца, 24+ месяца. Занятия проводились в течение 2 недель, по 5 занятий в неделю.

Частота занятий по индивидуальной программе и в «малых группах» определялась для каждого ребенка индивидуально врачом-неврологом и врачом ЛФК. При поступлении в дневной стационар проводилась оценка состояния здоровья детей специалистами МРК, после этого формировался план занятий (табл. 1).

Занятия с логопедом и учителем-дефектологом проходили 2 раза в неделю, длительностью 30 минут.

Таблица 1. Реабилитационный комплекс по методике «малых групп» по дням недели

Понедельник Четверг	Занятие с логопедом Занятие с инструктором ЛФК Игротерапия Занятие в сенсорной комнате Физиотерапевтическое лечение (по показаниям) Лекарственная терапия (по показаниям)
Вторник Пятница	Занятие с учителем-дефектологом Занятие с инструктором ЛФК Игротерапия Занятие в сенсорной комнате Физиотерапевтическое лечение (по показаниям) Лекарственная терапия (по показаниям)
Среда	Занятие с инструктором ЛФК Занятие с психологом Игротерапия Занятие в сенсорной комнате Физиотерапевтическое лечение (по показаниям) Лекарственная терапия (по показаниям)

Они были построены на переключении внимания и деятельности в течение занятия, нацелены на установление коммуникации между ребенком и мамой, между детьми в группе. В ходе занятия отрабатывались действия с предметами, содружественные действия двумя руками под музыку, вырабатывались реакции на речевые просьбы, использовались приемы логоритмики, игра на музыкальных инструментах. Главной целью занятий было вызывание или активация лепета, развитие речи и мелкой моторики.

Занятия с психологом проводились 1 раз в неделю и были нацелены на улучшение коммуникации между матерью и ребенком, выявление патологических паттернов поведения и их проработка в группе.

За весь реабилитационный курс дети проходили 10 занятий с инструктором ЛФК, длительностью 45-60 минут, в зависимости от возраста детей в группе. На занятиях отрабатывались навыки на скорректированный возраст детей. В игровой форме дети взаимодействовали с предметами, мамой, другими детьми.

Сбор данных и их систематизация производились в таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка данных выполнялась в программах STATISTICA 10, IBM SPSS и Medcalc. При использовании критерия Шапиро-Уилка, было установлено, что количественные показатели не соответствуют нормальному распределению, поэтому в дальнейшем применялись непараметрические статистические методы. Для описания распределения использовались медианы, моды, интерквартильные размахи и доверительные интервалы. Для сравнения выборок применялся однофакторный дисперсионный анализ, U-критерий Манна-Уитни и Хи-квадрат Фридмана. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

В исследуемых группах ГВ, масса и длина тела при рождении не имели статистически значимого различия (табл. 2).

Таблица 2. Исходные характеристики детей, рожденных с экстремально низкой массой тела в обследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n=87)	Группа 2 (n=33)	p
Гестационный возраст, Ме [Q25; Q75], недели	26 [25; 28]	26 [25;27]	>0,05
Масса тела при рождении, Ме [Q25; Q75], г	810 [720; 900]	755 [685;870]	>0,05
Длина тела при рождении, Ме [Q25; Q75], см	32 [30; 34]	32 [29; 34]	>0,05
ОГ при рождении, Ме [Q25; Q75], см	24 [22,5; 25]	23 [22; 24]	0,010

В анамнезе у детей были установлены следующие заболевания, диагностированные на госпитальном этапе выхаживания: внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), бронхолегочная дисплазия (БЛД), некротизирующий энтероколит (НЭК), анемии (табл.3).

Таблица 3. Сопутствующие заболевания, перенесенные детьми на госпитальном этапе выхаживания

Показатель	Группа 1 (n=87)	Группа 2 (n=33)	p
ВЖК 1-2 степени, n (%)	10 (11,5%)	3 (9,1%)	>0,05
ВЖК 3-4 степени, n (%)	11 (12,6%)	12 (36,4%)	0,003
Тяжелая асфиксия при рождении, n (%)	10 (11,5%)	6 (18,2%)	0,033
Гидроцефалия, n (%)	4 (4,6%)	4 (12,12%)	0,005
Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), n (%)	3 (3,4%)	3 (9,1%)	0,005
Бронхолегочная дисплазия, n (%)	71 (81,6%)	30 (90,9%)	0,019
Некротизирующий энтероколит, n (%)	5 (5,7%)	7 (21,2%)	0,012
Анемия, диагностированная на стационарном этапе выхаживания, n (%)	73 (83,9%)	26 (78,8%)	0,031

Обращает на себя внимание, что во второй группе было значительно больше детей с тяжелым поражением ЦНС (ВЖК 3-4 степени, тяжелые асфиксии при рождении), БЛД и перенесших НЭК.

У детей обеих групп к возрасту 1 год имело место отставание в ПМР на скорректированный возраст (коэффициент развития <75%) по всем трем анализируемым линиям (табл. 4). Однако к возрасту трех лет все больше детей имели нормальное ПМР. При этом дети второй группы демонстрировали наименьший коэффициент развития во все возрастные периоды по сравнению с детьми первой группы (табл. 4).

Таблица 4. Показатели коэффициента развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, по шкале КАТ-КЛАМС в возрасте 1 года и 3-х лет жизни

Коэффициент развития	Группа 1 (n=87) Мода [95% ДИ]	Группа 2 (n=33) Мода [95% ДИ]	p
Возраст 1 год			
КЛАМС (язык/речь)	70,31 [66,7-75,0]	66,9 [58,3-75,0]	>0,05
КАТ (решение задач)	70,4 [66,7-75,0]	66,4 [58,3-75,0]	>0,05
Моторика	70,4 [66,7-83,3]	64,6 [58,3-75,0]	0,034
Возраст 3 года			
КЛАМС (язык/речь)	77,0 [60,3-87,5]	79,4 [66,6-100,0]	0,007
КАТ (решение задач)	86,43 [83,3,-100]	75,84 [66,7-100,0]	0,004
Моторика	90,0 [83,3-100,0]	80 [66,7-83,3]	0,005

Прирост показателя «КЛАМС» во второй группе выше, по сравнению с первой группой и составил 12,5% (в первой группе – 6,7%), но прирост показателей в первой группе выше по линиям «КАТ» и «Моторика».

При расчете Хи-квадрата Фридмана было установлено, что по всем линиям оценки в двух группах за анализируемый период происходит статистически значимый прирост показателей (табл. 5). Наибольший прирост отмечен по линии «Моторика» ( $\chi^2 = 205,6$ ), что в почти в три раза больше по сравнению с «КЛАМС» ( $\chi^2=72,06$ ).

Таблица 5. Результаты рангового анализа и конкордации показателей психомоторного развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела

Показатель	$\chi^2$	p
КЛАМС (язык/речь)	72,05825	0,000
КАТ (решение задач)	170,2978	0,000
Моторика	205,5549	0,000

На рис. 2 представлены показатели ПМР детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, в 1 и 3 года. В первой группе у детей выше процент нормального ПМР. Прирост детей с нормальным

ПМР с 1 года до 3-х летнего возраста в 1-й группе составил 4,6%. Детей с задержкой ПМР стало меньше на 12,6%.

Во второй группе лишь 27,3% имели нормальное ПМР в 1 год, но прирост детей с нормальным ПМР составил 12,1%, что почти в три раза выше по сравнению с детьми 1-й группы. Детей с задержкой ПМР стало на 18,2% меньше.

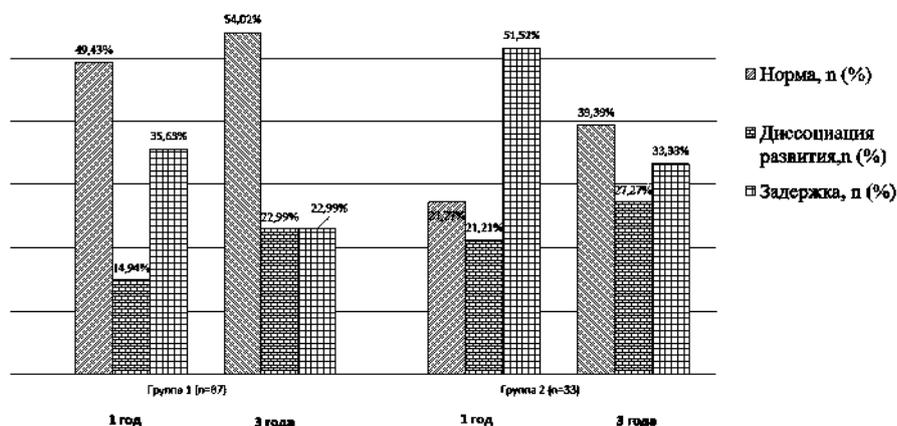


Рис. 2. Динамика психомоторного развития детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, в 1 и 3 года

Анализ состояния здоровья к трехлетнему возрасту показал, что из общего количества обследованных 28,3% детей были здоровы (табл. 6). Заключение «Здоров» в трехлетнем возрасте получили 32,2% детей в 1-й группе и 18,2% – из 2-й группы. Напомним, что в первой группе исходно было меньше детей с тяжелым поражением ЦНС (ВЖК 3-4 ст., тяжелые асфиксии, ПВЛ), гидроцефалией, БЛД и НЭК. У детей 1-й группы реже диагностировались нутритивные расстройства (35,6% случаев против 54,6% во 2-й группе). Задержка этапов развития выше в 1-й группе (43,7% и 33,3% во 2-й группе), но при этом в этой группе меньше детей с диагностированным ДЦП. Наибольшее количество детей с инвалидностью (каждый третий ребенок) наблюдается во 2-й группе, в которую изначально вошли недоношенные с тяжелыми поражениями ЦНС.

Таблица 6. Основные показатели здоровья детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, к возрасту 3-х лет

Показатели	1 группа	2 группа
Здоров, n (%)	28 (32,2%)	6 (18,2%)
Задержка этапов развития, n (%)	38 (43,7%)	11 (33,3%)
БЭН, n (%)	31 (35,6%)	18 (54,6%)
ДЦП, n (%)	10 (11,5%)	12 (36,4%)

Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности реабилитационной помощи в условиях дневного стационара, в виде комбинации индивидуальных занятий со специалистами и занятий «в малых группах» на втором и третьем году жизни по сравнению с реализацией индивидуальных программ реабилитации.

## Обсуждение результатов исследования

Клинические и научные исследования, проводимые на сегодняшний день в отношении программ раннего вмешательства у недоношенных детей, показывают, что четких рекомендаций не существует [9]. Нет публикаций о том, что недоношенные дети не требовали какой-либо терапии.

В группе детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, высокий процент диссоциации ПМР (24,1%). Коэффициент развития по шкале КЛАМС становится выше в двух исследуемых группах в возрасте трех лет. Но дети второй группы, которые продолжали реабилитацию в виде

комбинации индивидуальных занятий и занятий «в малых группах», смогли улучшить показатель по шкале КЛАМС к трем годам жизни, и прирост показателя составил 12,5%. В то время, как в 1-й группе, прирост по линии КЛАМС составил только 6,7%, что в два раза меньше, чем у 2-й группы. Занятия лечебной физкультурой, с врачом-логопедом, учителем-дефектологом и мероприятия по социализации в группе из 4-5 человек оказали положительное влияние на речевое развитие недоношенных детей.

Крайняя недоношенность часто сопровождается факторами риска задержки развития (тяжелая асфиксия, ВЖК, ПВЛ, инфекции, НЭК, СДР и т.д.), но принятие во внимание только этих факторов для формирования групп реабилитации будет не верным. В амбулаторном отделении для детей раннего возраста ГБУЗ ЯО ОПЦ группы для реабилитации в рамках дневного стационара формировались, исходя из уровня и тяжести задержки этапов развития.

Существует множество публикаций о методах ранней диагностики и реабилитации недоношенных, которые перенесли тяжелое поражение ЦНС и подвержены его последствиям [7]. Детский церебральный паралич является примером наиболее тяжелого заболевания, встречающегося в группе нарушений ПМР [10]. Чем раньше родился ребенок, тем выше риск развития ДЦП. По данным литературных источников и метаанализов, среди детей, рожденных с ГВ менее 28 недель, частота возникновения ДЦП составляет 14,6%, а среди детей, рожденных с 28 по 31 неделю гестации, – 6,8% [3]. В нашей выборке 18,3% детей к трем годам жизни имеют установленный диагноз ДЦП.

Во второй группе было наибольшее количество детей, имеющих установленный диагноз ДЦП и самые низкие показатели психомоторного развития. Это было предопределено тем, что в выборку попали дети с высоким процентом тяжелого поражения ЦНС.

В связи с высоким риском нарушений ПМР, отсутствие задержки этапов развития к трем годам жизни считается точкой достигнутого успеха. Нами установлено, что 28,3% детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, к трем годам жизни не имеют задержки этапов развития и другой соматической патологии. У 50% детей суммарно в двух группах был нормальный коэффициент ПМР.

Первый год жизни для ребенка, рожденного с экстремально низкой массой тела, является критическим, потому что большинство детей имеют задержку этапов развития и требуют раннего вмешательства. При этом не стоит забывать о том, что на втором и третьем году жизни ребенку требуются оптимальные условия для развития речи и функции кисти [10]. Реабилитационные мероприятия, которые начинаются еще с самого рождения ребенка, должны продолжаться в динамике, исходя из текущих показателей ПМР. В современных рекомендациях звучит необходимость оптимизации участия родителей. Наиболее перспективны программы, стимулирующие все аспекты развития детей, в том числе и через социальную коммуникацию.

## Выводы

1. Недоношенные дети после выписки из стационара должны быть отнесены в группу риска по задержке психомоторного развития. Реабилитация, начатая еще на этапе ОРИТН, продолжается по индивидуальной программе, исходя из текущего уровня ПМР ребенка и тяжести задержки и/или нарушения моторных функций.
2. Дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, чаще всего имеют на первом году жизни задержку ПМР по всем трём линиям развития (речь, решение задач, моторика). В возрасте трех лет, чаще возникает задержка речевого развития.
3. На втором и третьем году жизни дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, при необходимости должны продолжать занятия «в малых группах» с разными специалистами (врачи лечебной физкультуры и логопед, учитель-дефектолог, игротерапия). Это позволит повысить показатели психомоторного развития и улучшить социализацию.
4. Занятия по методу «малых групп» позволяют активно вовлекать родителей в реабилитационный процесс, а полученные рекомендации по дальнейшим занятиям дома и по созданию развивающей среды для ребенка, определяют наилучший долгосрочный прогноз.

## Литература (references)

1. Щербакова В.П., Мозжухина Л.И., Иванова И.В. и др. Физическое развитие крайне недоношенных детей при рождении, выписке из стационара и в первые 3 года жизни. Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, №5. – С. 40-47. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-5-40-47 [Shcherbakova V.P., Mozzhukhina L.I., Ivanova I.V. i dr. Physical development of extremely premature infants at birth, discharge from the hospital and in the first 3 years of life. Practical medicine. – 2022. – V.20, N5. – P. 40-47. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-5-40-47. (in Russian)]
2. Duncan AF, Matthews MA. Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood. Clinics in Perinatology. – 2018. – V.45. – P. 377-392.
3. Hadders-Algra M. Early Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy. Frontiers in Neurology. – 2014. – V.5. – P. 185.
4. Kline JE, Yuan W, Harpster K, Altaye M, Parikh NA. Association between brain structural network efficiency at term-equivalent age and early development of cerebral palsy in very preterm infants. Neuroimage. – 2021. – V. 15. – P. 245.
5. Kułakowska Z. Some aspects of early diagnosis of brain lesions in newborn. Polish Journal of Paediatrics. – 2007. – V.82, N10. – P. 816-823.
6. Linsell L, Malouf R, Marlow N, et al. Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. Jama Pediatrics. – 2015. – V.169, N12. – P. 1162-1172.
7. Morgan C, Darrah J, Gordon AM, Harbourne R, Spittle A, Johnson R, Fetters L. Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systematic review. Developmental Medicine & Child Neurology. – 2016. – V.58. – P. 900-909.
8. Spittle, A.; Treyvaud, K.; Hons, B. The Role of Early Developmental Intervention to Influence Neurobehavioral Outcomes of Children Born Preterm. Semin. Perinatol. – 2016. – V.40. – P. 542-548.
9. Taczala J, Latalski M, Dmoszyńska-Graniczka M, Aftyka A, Majcher P. Neurodevelopmental outcome and early rehabilitation of premature babies - is it needed in the first 2 years of life? Annals of Agricultural and Environmental Medicine. – 2021. – V.28, N1. – P. 172-178.
10. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. The New England Journal of Medicine. – 2017. – V.376, N7. – P. 617-628.

## Информация об авторах

*Щербакова Валентина Петровна* – аспирант кафедры педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: thanatolog@gmail.com

*Мозжухина Лидия Ивановна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: mli1612@mail.ru

*Ермолина Елена Анатольевна* – кандидат медицинских наук, заведующая отделением, врач-педиатр ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр». E-mail: lerm0402@rambler.ru

*Иванова Инна Викторовна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: alasel@mail.ru

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

Поступила 24.04.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 618.179

3.1.4 Акушерство и гинекология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.11 EDN: FLTULU

**РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЛЕНИЯ Z – ЕСТЬ ЛИ НАДЕЖДА?**© Покусаева В.Н.<sup>1</sup>, Авчинникова Д.А.<sup>1</sup>, Фридман Т.Ю.<sup>2</sup>, Плешков В.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Женская консультация №2 ОГБУЗ «Клиническая больница №1», 214004, Смоленск, ул. Нарвская, 21*Резюме*

**Цель.** Изучить репродуктивные установки студентов медицинского университета, как хорошо информированной когорты населения, имеющей не только общее, но и профессиональное представление по вопросам репродуктивного здоровья, реализации репродуктивной функции, планированию семьи.

**Методика.** Анкетирование 225 студентов 1 курса (158 – 70,22% девушек и 67 – 29,78% юношей). Анкета содержала вопросы, касающиеся пола, возраста, количества детей в родительской семье, количества планируемых детей в собственной семье, планируемого возраста рождения первого ребенка, главных жизненных ценностей на данный момент, основной причины нежелания родить первого ребенка до 25 лет.

**Результаты.** Студенты-медики в подавляющем большинстве планируют в будущем стать родителями и иметь хотя бы одного ребенка. Гендерные различия в репродуктивных установках выражены незначительно, но имеющиеся указывают на меньшую детоцентричность девушек-медиков. Модель «child-free» выбрали 12% опрошенных. Большинство студентов родились в малолетних семьях, что детерминирует планируемое число рождений. Студенты-медики ориентированы на приемлемый (25-30 лет), но не оптимальный возрастной диапазон рождения первого ребенка. Семья и дети как ценности уступают в большинстве случаев прагматическим ориентациям карьеры и материального достатка, что коррелирует с планами рождения детей: только 17,8% относятся к семейно-ориентированным, и они же хотят иметь 2-х и более детей в будущем.

**Заключение.** Меры, ориентированные на повышение рождаемости, целесообразно разрабатывать на долгосрочную перспективу, с учетом их позитивного влияния на формирование ценностных ориентаций и репродуктивных установок идущих следом поколений. Преподавателям ВУЗа, непосредственно контактирующего со студентами-медиками в оптимальном возрастном «окне репродуктивных возможностей», следует учесть полученную информацию для построения траектории воспитательных мер, направленных на реализацию концепции демографического развития страны.

*Ключевые слова:* поколение Z, репродуктивные планы, жизненные ценности

## REPRODUCTIVE POTENTIAL OF GENERATION Z – IS THERE ANY HOPE?

Pokusaeva V.N.<sup>1</sup>, Avchinnikova D.A.<sup>1</sup>, Fridman T.Yu.<sup>2</sup>, Pleshkov V.V.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28 Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Maternity welfare unit № 2 of Clinical Hospital № 1, 21, Narvskaya St., 214004, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the reproductive plan of medical students, as a well-informed cohort of the population, having not only a general, but also a professional presentation on reproductive health, reproductive realization, family planning.

**Methods.** Questionnaire of 225 1st year students (158-70.22% of girls and 67-29.78% of boys). The questionnaire contained questions regarding gender, age, the number of children in the parent family, the number of planned children in their own family, the planned birth age of the first child, the main life values at the moment, the main reason for the unwillingness to give birth to the first child under 25 years old.

**Results.** Medical students overwhelmingly plan to become parents in the future and have at least one child. Gender differences in reproductive plans are insignificant, but the available ones indicate less

childbearing of medical girls. The model "child-free" was chosen by 12% of respondents. Most of the students were born into small families, which determines the planned number of births. Medical students are focused on the acceptable (25-30 years), but not the optimal age of the first childbirth. Family and children as values are inferior in most cases to pragmatic orientations of career and material wealth, which correlates with the plans for the birth of children: only 17.8% are family-oriented, and they also want to have 2 or more children in the future.

**Conclusion.** Measures aimed at increasing the birth rate should be developed for the long term, taking into account their positive impact on the formation of value orientations and reproductive plans of subsequent generations. Teachers of the university, directly in contact with medical students in the optimal age "window of reproductive opportunities," should take into account the information received to build a trajectory of educational measures aimed at implementing the concept of demographic development of the country.

**Keywords:** generation Z, reproductive plans, life values

## Введение

Официальная статистика последних лет демонстрирует серьезный демографический провал. Попытки на государственном уровне решить проблему низкой рождаемости, в том числе за счет государственной поддержки молодых семей, закрепленные Указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» и Национальным проектом «Демография» (2014 г.) пока не увенчались успехом [15]. Предполагается, что негативная тенденция во многом обусловлена вступлением в репродукцию малочисленного поколения 90-х: за последние 10-15 лет женское население в возрасте 20-29 лет уменьшилось на 37,5% и сегодня не превышает 7,5 млн. человек. В 2021 г. по сравнению с 2014 годом это привело к сокращению общего числа рождений более чем на 540 тысяч, а суммарный коэффициент рождаемости снизился до 1,5 на 1 женщину [30]. Кроме того, отчетливо прослеживается тенденция к увеличению возраста матери при рождении ребенка, который за этот же период времени вырос с 26 до 29 лет [27]. Отложенные репродуктивные планы, сдвигая возраст первых родов, снижают шансы семейной пары родить последующих детей, что не способствует росту числа многодетных семей. Важный негативный вклад в рождаемость вносит мировая тенденция к изменению взглядов на традиционные семейные отношения и распространение идеи «child-free», которые, к сожалению, в определенной степени коснулись и российского общества. Произошедшие за последние 15 лет изменения общественного сознания потребовала пересмотра и коррекции плана мероприятий в реализации Концепции демографической политики. В числе первоочередных мер были провозглашены формирование ответственного и компетентного родительства и традиционных семейных ценностей, повышение престижа семьи [22].

В целом управление демографическими процессами требует комплексного анализа и понимания полифакторной детерминации репродуктивного потенциала. Под репродуктивным потенциалом понимают «уровень физического (соматического) и психического состояния (здоровья), совокупность поведенческих характеристик и образ жизни, которые в определенных социальных условиях позволяют воспроизвести здоровое потомство» [9]. Будучи биопсихосоциальным феноменом, репродуктивный потенциал обуславливается рядом факторов, в том числе социокультурных и социально-психологических.

Особенности, присущие определенному культурно-историческому периоду, согласно «теории поколений», способствуют формированию сходных ценностей, мировоззренческих установок, жизненных целей у большинства его представителей [3, 8, 14, 29]. Родившиеся после 2000 г. (либо в диапазоне от 1997 до 2013 гг.), именуемые поколением Z, «цифровым поколением», «сетевым поколением» «постмиллениалами», составляют, согласно статистическим данным, около трети населения земного шара. От предшественников их отличает целый набор характеристик, среди которых стремление избегать или минимизировать ответственность, инфантилизация, потребность к большей индивидуализации как в работе, так и в повседневной жизни; кроме того, это поколение достаточно скептически и реалистично мыслит, высоко ценит личную экономическую безопасность [5, 17, 19]. И именно это поколение, в числе которого в России около 10 млн. девушек, называют «поколением надежды», поскольку с их репродуктивным поведением и установками связывают решение проблемы повышения рождаемости и воспроизводства населения [6].

Репродуктивные установки формируются под влиянием общественных институтов, транслирующих социокультурные нормы детности, характерные для данной исторической эпохи,

территории (этнокультурные, религиозные особенности, уровень развития производства, тип семьи, государственности и т.д.) [26]. Репродуктивное поведение реализуется через систему репродуктивных установок – суммы представлений и настроений индивида, отражающих его готовность к рождению или отказу от рождения определенного числа детей в браке или вне его. Исследователи отмечают связь репродуктивных установок с полом [1, 20], возрастом [1, 13, 21, 25], регионом проживания [1, 11, 13, 25, 28], уровнем образования [2], материальным благосостоянием [7], уровнем рискогенности в восприятии будущего [16]. При изучении репродуктивных установок фиксируют планируемый возраст реализации репродуктивной функции, желаемое количество детей. По данным С.Ю. Свистоплясовой, наибольшую популярность у студенческой молодежи обретает модель семьи с двумя детьми, в то же время почти треть респондентов желала бы стать многодетными родителями [23]. Отмечается, что молодые люди из многодетных семей склонны повторять репродуктивные поведенческие модели своих родителей [12, 24], хотя «глубина» многодетности у них меньше по сравнению с детностью родительских семей [23]. Наряду с этим фиксируется рост толерантности студенческой молодежи к философии чайлдфри, основанной на сознательном нежелании иметь детей [18]. В ряде исследований акцентируется влияние системы ценностей на репродуктивные установки: при более выраженных репродуктивных установках приоритетной группой ценностей становятся личная жизнь и принятие других людей; при низком индексе репродуктивных установок в приоритете профессиональная самореализация, ценности самоутверждения и этические ценности [4].

Можно предположить, что репродуктивные установки молодежи связаны с уровнем информированности о наиболее подходящем возрасте реализации репродуктивной функции, с медицинской точки зрения, планировании семьи, мерах государственной поддержки рождаемости. Так, по данным совместного исследования Вологодского научного центра РАН и Института демографических исследований Федерального научно-исследовательского социологического центра РАН, только 9% опрошенных полностью владеют информацией о мерах поддержки семей с детьми, в то время как 24% практически не имеют представления об этом [10].

Цель исследования – изучить репродуктивные установки студентов медицинского университета, как хорошо информированной когорты населения, имеющей не только общее, но и профессиональное представление по вопросам репродуктивного здоровья, реализации репродуктивной функции, планированию семьи.

## Методика

В исследовании, проведенном в 2022-2023 гг. на базе Смоленского государственного медицинского университета, приняли участие 225 студентов 1 курса, из них 70,22% (158) женщин и 29,78% (67) мужчин.

Респондентам была предложена авторская анкета, содержащая вопросы, касающиеся пола, возраста, количества детей в родительской семье, количества планируемых детей в собственной семье, планируемого возраста рождения первого ребенка, главных жизненных ценностей на данный момент, основной причины нежелания родить первого ребенка до 25 лет.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в табличном редакторе Microsoft Excel 2019 с использованием программы анализа данных AtteStat 12.0.5. Все данные, имевшие отличное от нормального распределение (критерий Колмогорова-Смирнова), были подвергнуты статистической обработке с использованием методов из области непараметрической статистики. Применялись критерии Пирсона ( $\chi^2$ ), U-критерий Манна-Уитни (U), коэффициент углового преобразования Фишера ( $\phi$ ). Проводился корреляционный анализ между планируемым количеством детей респондентов и количеством детей в их собственных семьях с помощью критерия Кендалла ( $\tau_{кр}$ ).

## Результаты исследования

Все студенты, принявшие участие в исследовании, родились после 2000 г. и являются представителями поколения Z. Половозрастная структура исследованной выборочной совокупности представлена лицами от 17 до 22 лет (табл. 1).

Таблица 1. Половозрастная структура выборочной совокупности

Возрастная группа респондентов	Мужчины		Женщины	
	Число	%	Число	%
До 18 лет	24	35,8	48	30,4
18-20 лет	41	61,2	108	68,4
21-22 года	3	0,9	2	1,2

При анализе полученных данных в отношении количества детей в семьях студентов установлено, что 30,2% (68) опрошенных являются единственным ребенком в семье, 51,1% (115) выросли в семье с двумя детьми, а 18,7% (42) – в многодетной 12,9% (29) – с тремя детьми и 5,7% (13) – более трех детей.

При ответе на вопрос о планируемом количестве детей 12% (27) респондентов заявили о твердом нежелании иметь детей; 27,6% (62) планируют родить одного ребенка; 49,8% (112) хотели бы иметь двух детей; 10,7% (24) студентов заявили о желании воспитывать трех детей и более. При этом женщины чаще заявляли о нежелании иметь детей, чем мужчины ( $\chi^2=5,33$ ;  $p<0,05$ ). Как среди респондентов, желающих иметь единственного ребенка ( $\chi^2=13,56$ ;  $p<0,05$ ), так и среди планирующих иметь двух детей в будущей семье ( $\chi^2=17,13$ ;  $p<0,05$ ) доля женщин больше, чем мужчин. Среди желающих иметь трех и более детей, доли женщин и мужчин одинаковы ( $\chi^2=0,17$ ;  $p>0,05$ ). Данные распределений представлены в табл. 2.

Таблица 2. Планируемое количество детей респондентов в зависимости от пола и возраста

Пол \ Планируемое количество детей	Не планируют иметь детей		Один ребенок		Двое детей		Трое детей и более	
	число	%	число	%	число	%	число	%
Мужчины	7	10,4	16	23,9	33	49,2	11	16,5
Женщины	20	12,6	46	29,1	79	50	13	8,3

Корреляционный анализ между планируемым количеством детей респондентов и количеством детей в их собственных семьях с помощью критерия Кендалла выявил слабую прямую корреляционную связь ( $\tau=0,14$ ;  $p<0,05$ ), (при  $\tau_{кр}=0,008$  для  $\alpha=0,05$ )

Относительно предполагаемого возраста появления первого ребенка, исходя из полученных ответов, установлено, что женщины планируют начать реализацию своей репродуктивной функции раньше, чем мужчины ( $\chi^2=10,38$ ;  $p<0,05$ ): доля женщин, планирующих рождение первого ребенка до 30 лет (128), больше, чем доля мужчин (45). Планируют рождение первого ребенка в возрасте 25-30 лет 65,3% (147) респондентов, в возрасте старше 30 лет 17,3% (39) респондентов, и только 11,6% (26) – до 25 лет. 81% (128) респонденток собираются родить первого ребенка до 30 лет (табл. 3).

Таблица 3. Планируемый возраст реализации репродуктивной функции

Планируемый возраст реализации репродуктивной функции	до 25 лет		25-30 лет		после 30 лет		не планирую иметь детей	
	число	%	число	%	число	%	число	%
Мужчины	6	8,9	39	58,2	15	22,4	7	10,5
Женщины	20	12,6	108	68,4	10	6,3	20	12,7

Большинство опрошенных планируют рождение детей в возрасте 25-30 лет ( $\chi^2=24,02$ ;  $p<0,05$ ). При сопоставлении предполагаемого возраста рождения и планируемого количества детей закономерностей не выявлено (табл. 4).

При ответе на вопрос о главных жизненных ценностях 78,7% (177) первокурсников выбрали вариант «карьера и деньги» (71,6% (48) мужчин и 81,6% (129) женщин). Вариант «семья и дети» предпочли 17,8% (40) респондентов: 23,9% (16) мужчин и 15,2% (24) женщины. Статистически значимых гендерных различий в выборе главных жизненных ценностей не обнаружено ( $\phi=1,56$ ;  $p>0,05$ ).

Таблица 4. Соотношение предполагаемого возраста рождения и планируемого количества детей респондентов

Возраст реализации репродуктивной функции	до 25 лет		25-30 лет		после 30 лет	
	число	%	число	%	число	%
1 ребенок	3	1,5	41	20,7	18	9,1
2 детей	15	7,6	89	44,9	8	4
3 детей	7	3,5	15	7,6	2	1

Сопоставление парадигмы жизненных ценностей и планируемого количества детей респондентов показало, что главной жизненной ценностью у планирующих иметь двух, трех и более детей чаще являются семейные ценности, в то время как у студентов, планирующих иметь одного ребенка или вовсе не иметь детей, – успешная карьера и материальное положение ( $U=0,97$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 5).

Таблица 5. Соотношение парадигмы жизненных ценностей и планируемого количества детей респондентов

Ценности респондентов	Карьера и деньги				Семья и дети			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	число	%	число	%	число	%	число	%
не планируют иметь детей (27)	4	6	20	12,6	1	1,5	1	0,6
1 ребенок (62)	19	28,3	35	22,1	3	4,5	3	1,9
2 детей (112)	16	23,8	70	44,3	8	11,9	14	8,9
3 детей и более (23)	9	13,4	4	2,5	5	7,5	5	3,2

При условии одинаковой карьероориентированной парадигмы (выбрали «карьера и деньги») жизненных ценностей женщины хотят иметь больше детей, чем мужчины ( $\chi^2=8,39$ ;  $p<0,05$ ).

О твердом нежелании иметь детей заявили 27 (12%) респондентов: 74% (20) женщин и 26% (7) мужчин. Соотношение мужчин и женщин среди «child-free» – респондентов статистически значимо не отличается от такового в выборочной совокупности ( $\chi^2=0,06$ ;  $p>0,05$ ). Женщины чаще относили себя к категории «child-free», чем мужчины ( $\chi^2=5,34$ ;  $p<0,05$ ). «Child-free»- респонденты чаще являются единственными детьми в семье ( $\chi^2=4,93$ ;  $p<0,05$ ). 85% (23) из 27 «child-free»- респондентов в качестве главной жизненной ценности выбрали вариант «карьера и деньги». Доля несовершеннолетних среди «child-free» – респондентов статистически значимо не отличается от доли несовершеннолетних среди остальных респондентов ( $\chi^2=2,81$ ;  $p>0,05$ ).

Среди причин отложить рождение на более поздний возраст (после 25 лет) самым часто встречающимся аргументом респондентов было желание профессиональной реализации и карьерного роста – 109 респондентов (48,44%), аргументы об отсутствии надежного партнера и наличии материальных сложностей выдвинули 31 (13,77%) и 10 (4,45%) респондентов ( $\chi^2=35,93$ ;  $p<0,05$ ).

## Выводы

1. Студенты-медики в подавляющем большинстве планируют в будущем стать родителями и иметь хотя бы одного ребенка. Модель «child-free» выбрали 12% опрошенных. Гендерные различия в репродуктивных установках выражены незначительно, но имеющиеся указывают на меньшую детоцентричность девушек-медиков.
2. Приверженность семейным сценариям в плане детерминанты планируемого числа рождений с учетом преобладания малодетности в родительском поколении не позволяет дать оптимистического прогноза относительно повышения коэффициента рождаемости.

3. Студенты-медики ориентированы на приемлемый, но не оптимальный возрастной диапазон рождения ребенка. Отсроченное родительство (на возрастной период 25-30 лет) мотивировано необходимостью карьеропостроения и профессионального становления.
4. У студентов-медиков, принадлежащих поколению Z, семья и дети как ценности уступают в большинстве случаев прагматическим ориентациям карьеры и материального достатка, что коррелирует с планами рождения детей: только 17,8% относятся к семейно-ориентированным и они же хотят иметь 2-х и более детей в будущем.

## Заключение

Меры, ориентированные на повышение рождаемости, целесообразно разрабатывать на долгосрочную перспективу, с учетом их позитивного влияния на формирование ценностных ориентаций и репродуктивных установок идущих следом поколений. Преподавателям ВУЗа, непосредственно контактирующего со студентами-медиками в оптимальном возрастном «окне репродуктивных возможностей», следует учесть полученную информацию для построения траектории воспитательных мер, направленных на реализацию концепции демографического развития страны.

**Благодарность.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-28-00625 «Родительство в контексте семейной и репродуктивной политики в новейшей истории России: социально-исторический, медико-антропологический анализ».

## Литература (references)

1. Амвросова М.А., Стукова А.Н. Особенности репродуктивных установок девушек 19-24 лет, проживающих на приарктических территориях России // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2017. – Т.9, №1 (37). – С. 128-129. [Amvrosova M.A., Stukova A.N. B'ulleten' Severnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. Bulletin of the Northern State Medical University. – 2017. – V.9, N1 (37). – P. 128-129. (in Russian)]
2. Архангельский В.Н., Шульгин С.Г., Зинькина Ю.В. Репродуктивное поведение российских женщин в зависимости от образовательного статуса // Вестник РУДН. Серия: Социология. – 2020. – Т.20, №3. – С. 546-559. [Arhangel'skij V.N., Shul'gin S.G., Zin'kina Ju.V. Vestnik RUDN. Serija: Sociologija. – 2020. – V.20, N3. – P. 546-559. (in Russian)]
3. Асташова Ю.В. Теория поколений в маркетинге // Вестник ЮУрГУ. Серия: Экономика и менеджмент. – 2014. – Т.8, №1. – С. 108-114. [Astashova Ju.V. Vestnik JuUrGU. Serija: Jekonomika i menedzhment. Bulletin of SUSU. Series: Economics and Management. – 2014. – V.8, N1. – P. 108-114. (in Russian)]
4. Бурага Н. Репродуктивные установки и ценностные ориентации молодых женщин // Studia Universitatis Moldaviae. – 2017. – №5(105). – С. 183-187. [Buraga, N. Studia Universitatis Moldaviae. Studia Universitatis Moldaviae. – 2017. – N5(105). – P. 183-187. (in Russian)]
5. Грошева Е.К., Чуприна А.Д. Отличительные черты и особенности поколения Z // Бизнес-образование в экономике знаний. – 2021. – №3(20). – С. 32-34. [Grosheva E.K., Chuprina A.D. Biznes-obrazovanie v jekonomike znanij. Business education in the knowledge economy. – 2021. – N3(20). – P. 32-34. (in Russian)]
6. Гуркин Ю.А., Рухляда Н.Н. Гинекология детского и подросткового возраста: руководство для врачей. / Под ред. Ю.А. Гуркин, Н.Н. Рухляда. – М.: МИА, 2019. – 390 с. [Gurkin Ju.A., Ruhl'jada N.N. Ginekologija detskogo i podrostkovogo vozrasta: rukovodstvo dlja vrachej / Pod red. Gurkin Yu.A., Rukhlyada N.N. Gynecology of childhood and adolescence: a guide for physicians. – Moscow.: MIA, 2019. – 390 p. (in Russian)]
7. Захаров С.В., Чурилова Е.В. Репродуктивные установки населения России: есть ли повод для оптимизма? // Вестник общественного мнения. Данные. Анализ. Дискуссии. – 2019. – №3-4. (129). – С. 69-89. [Zaharov S.V., Churilova E.V. Vestnik obshhestvennogo mnenija. Dannye. Analiz. Diskussii. Bulletin of public opinion. Data. Analysis. Discussions. – 2019. – N3-4 (129). – P. 69-89. (in Russian)]
8. Зверева Е.А. Особенности медиапотребления "поколения Y" и "поколения Z" // Социально-гуманитарные знания. – 2018. – №8. – С. 205-216. [Zvereva E.A. Social'no-gumanitarnye znanija. Social and humanitarian knowledge. – 2018. – N8. – P. 205-216. (in Russian)]
9. Иванов А.Г. Медико-социальные подходы к совершенствованию репродуктивного потенциала современной молодежи // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. –

2004. – №3-4. – С. 105-107. [Ivanov A.G. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova. Russian Medical and Biological Bulletin. Academician I.P. Pavlova. – 2004. – N3-4. – P. 105-107. (in Russian)]
10. Ильин В.А., Шабунова А.А., Калачикова О.Н. Потенциал повышения рождаемости и семейно-демографическая политика России // Вестник российской академии наук. – 2021. – Т.91, №9. – С. 831-844. [Il'in V.A., Shabunova A.A., Kalachikova O.N. Vestnik rossijskoj akademii nauk. Bulletin of the Russian Academy of Sciences. – 2021. – V.91, N9. – P. 831-844. (in Russian)]
11. Казенин К.И. Репродуктивные установки населения на Северном Кавказе: играют ли роль факторы «региональной самобытности»? // Навстречу будущему. Прогнозирование в социологических исследованиях. VII Грушинская социологическая конференция. Москва, 15-16 марта 2017г. – Москва, 2017. – С. 833-842. [Kazenin K.I. Navstrechu budushhemu. Prognozirovanie v sociologicheskikh issledovanijah. VII Grushinskaja sociologicheskaja konferencija. Towards the future. Forecasting in sociological research. VII Grushin sociological conference. – Moscow, 2017. – P. 833-842. (in Russian)]
12. Карпова В.М. Особенности межпоколенной трансляции семейных ценностей // Вестник Московского университета. Серия 18. Социология и политология. – 2019. – Т.25, №3. – С. 117-139. [Karpova V.M. Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 18. Sociologija i politologija. Bulletin of Moscow University. Series 18. Sociology and political science. – 2019. – V.25, N3. – P. 117-139. (in Russian)]
13. Коваль Л.В. Взгляды молодежи на планирование семьи в контексте демографической ситуации в Воронежском регионе // Международный демографический форум «Демография и глобальные вызовы». – Воронеж, 30 сентября - 2 октября 2021. – Воронеж, 2021. – С. 220-224. [Koval' L.V. Mezhdunarodnyj demograficheskij forum «Demografija i global'nye vyzovy». International Demographic Forum "Demography and Global Challenges". – Voronezh, 2021. – P. 220-224. (in Russian)]
14. Ковин Е.А. Критический анализ современных теорий поколений в социологии // StudNet. – 2020. – № 7. – С.96-100. [Kovin E.A. StudNet. – StudNet. – 2020. – N7. – P. 96-100. (in Russian)]
15. Концепция государственной семейной политики в Российской Федерации на период до 2025 года: утв. расп. Правительства РФ от 25 августа 2014 г. №1618-р. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_167897/1ae3172271088ff17d13f732abf826846524ab91/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167897/1ae3172271088ff17d13f732abf826846524ab91/) [Konceptcija gosudarstvennoj semejnoj politiki v Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda: utv. rasp. Pravitel'stva RF ot 25 avgusta 2014 g. № 1618-r. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_167897/1ae3172271088ff17d13f732abf826846524ab91/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167897/1ae3172271088ff17d13f732abf826846524ab91/)]
16. Короленко А.В., Калачикова О.Н. Репродуктивные установки молодых семей: факторы и условия реализации (по материалам углубленных интервью) // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2022. – Т.15, №2. – С. 172-189. [Korolenko A.V., Kalachikova O.N. Jekonomicheskie i social'nye peremeny: fakty, tendencii, prognoz. Economic and social changes: facts, trends, forecast. – 2022. – V.15, N2. – P. 172-189. (in Russian)]
17. Кулаченко М.П. Вожатые поколения Z // Международный научно-исследовательский журнал – 2021. – № 4-3 (106). – С. 58-62. [Kulachenko M.P. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. International Research Journal – 2021. – N4-3 (106). – P. 58-62. (in Russian)]
18. Марар О.И., Коваль Л.В. Репродуктивные установки учащейся молодежи (на примере Воронежского региона) // Регион: системы, экономика, управление. – 2022. – №4 (59). – С. 81-89. [Marar O.I., Koval' L.V. Region: sistemy, jekonomika, upravlenie. Region: systems, economics, management. – 2022. – N4 (59). – P. 81-89. (in Russian)]
19. Митрофанова Е.А., Гришаева С.А. Учет специфики цифрового поколения в образовании и управлении персоналом // Управление персоналом и интеллектуальными ресурсами в России. – 2020. – Т.9, №3. – С. 21-26. [Mitrofanova E.A., Grishaeva S.A. Upravlenie personalom i intellektual'nymi resursami v Rossii. Personnel and intellectual resources management in Russia. – 2020. – V.9, N3. – P. 21-26. (in Russian)]
20. Назаревская Н.А., Ткаченко А.Н. Различия в семейных, брачных и репродуктивных установках молодежи в зависимости от пола // Молодой ученый. – 2017. – №4 (138). – С. 573-575. [Nazarevskaja N.A., Tkachenko A.N. Molodoy uchenyj. Young scientist. – 2017. – N4 (138). – P. 573-575. (in Russian)]
21. Осташова О.А. Формирование репродуктивной культуры молодежи: постановка проблемы // Молодой ученый. – 2021. – №8 (350). – С. 49-51. [Ostashova O.A. Molodoy uchenyj. Young scientist. – 2021. – N8 (350). – P. 49-51. (in Russian)]
22. Распоряжение Правительства РФ «План мероприятий по реализации в 2021 - 2025 годах Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» от 16 сентября 2021 года №2580-р. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_395737/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_395737/) [Rasporjazhenie Pravitel'stva RF «Plan meroprijatij po realizacii v 2021 - 2025 godah Konceptcii demograficheskoi politiki Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda» ot 16 sentjabrja 2021 goda №2580-r. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_395737/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_395737/)]
23. Сивоплясова С.Ю. Репродуктивные установки современной молодежи на многодетность: закономерности и противоречия // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. –

2022. – Т.15, №1. – С. 223-242. [Sivopljasova S.Ju. Jekonomicheskie i social'nye peremeny: fakty, tendencii, prognoz. Economic and social changes: facts, trends, forecast. – 2022. – V15., N1. – P. 223-242. (in Russian)]
24. Сивоплясова С.Ю., Сигарева Е.П. Многодетность в России: состояние и перспективы // Социальные технологии, исследования. – 2018. – №2(88). – С. 83-94. [Sivopljasova S.Ju., Sigareva E.P. Social'nye tehnologii, issledovaniya. Social technologies, research. – 2018. – N2(88). – P. 83-94. (in Russian)]
25. Страдымов Ф.И. Характеристика репродуктивных установок подростков и молодежи в возрасте до 24 лет // 2-я Всероссийская научно-практическая конференция "Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи". Санкт-Петербург, 29–30 ноября 2018 г. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 396. [Stradymov F.I. 2-ja Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija "Sovremennye problemy podrostkovoј mediciny i reproductivnogo zdorov'ja molodezhi". 2nd All-Russian scientific-practical conference "Modern problems of adolescent medicine and reproductive health of young people". St. Petersburg. – 2018. – P. 396. (in Russian)]
26. Трусова Е.А. Репродуктивные установки семьи: комплексный анализ в региональном контексте // Власть и управление на Востоке России. – 2021. – N2 (95). – С. 114-121. [Trusova E.A. Vlast' i upravlenie na Vostoke Rossii. Power and management in the East of Russia. – 2021. – N2 (95). – P. 114-121. (in Russian)]
27. Шабунова А.А., Калачикова О.Н., Короленко А.В. Демографическая ситуация и социально-демографическая политика Вологодской области в условиях пандемии COVID-19: II региональный демографический доклад / Вологда: ВолНЦ РАН, 2021. – 89 с. URL: [http://www.volnc.ru/uploads/activity\\_files/2021/12/19046.pdf](http://www.volnc.ru/uploads/activity_files/2021/12/19046.pdf) [Shabunova A.A., Kalachikova O.N., Korolenko A.V. Demograficheskaja situacija i social'no-demograficheskaja politika Vologodskoj oblasti v uslovijah pandemii COVID-19: II regional'nyj demograficheskij doklad /Vologda: VolNC RAN, 2021. – 89 p. URL: [http://www.volnc.ru/uploads/activity\\_files/2021/12/19046.pdf](http://www.volnc.ru/uploads/activity_files/2021/12/19046.pdf) (in Russian)]
28. Шишкина М.А. Мониторинг репродуктивных установок населения северных регионов России // Историческая демография. – 2017. – №2(20). – С. 66-71. [Shishkina M.A. Istoricheskaja demografija. Historical demography. – 2017. – N2(20). – P. 66-71. (in Russian)]
29. Howe Neil; Strauss William Generations: The History of America's Future, 1584 to 2069. – New York-United States – 1991. – 538 p.
30. Федеральная служба государственной статистики URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>

### Информация об авторах

*Покусаева Вита Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [vita.pokusaeva@yandex.ru](mailto:vita.pokusaeva@yandex.ru)

*Авчинникова Дарья Андреевна* – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [avsh73@mail.ru](mailto:avsh73@mail.ru)

*Фридман Татьяна Юрьевна* – врач акушер-гинеколог женской консультации №2 ОГБУЗ «Клиническая больница №1». E-mail: [tan.novi2013@yandex.ru](mailto:tan.novi2013@yandex.ru)

*Плешков Владимир Владимирович* – студент лечебного факультета 6 курса ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [pleshkoff\\_2.0@mail.ru](mailto:pleshkoff_2.0@mail.ru)

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

Поступила 17.07.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 616-007-053.1

3.1.13 Урология и андрология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.12 EDN: DTZRMK

**ОДНОЭТАПНАЯ МНОГОГРАФТНАЯ ОРАЛЬНАЯ УРЕТРОПЛАСТИКА ПРИ ПАНУРЕТРАЛЬНЫХ СТРИКТУРАХ СПОНГИОЗНОЙ УРЕТРЫ**© Ризоев Х.Х.<sup>1,3</sup>, Ходжамурадов Г.М.<sup>2</sup>, Зиёзода С.С.<sup>2</sup>, Толибов А.Х.<sup>1,3</sup>, Алиев Б.С.<sup>1,3</sup>, Рабиев К.Р.<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Медицинский центр «Мадади Акбар», Таджикистан, 734042, Душанбе, ул. Айни, 14<sup>2</sup>Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения и социальной защиты Республики Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. Санои, 33<sup>3</sup>Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, кафедра урологии, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр.Рудаки, 139*Резюме*

**Цель.** Оценка результативности одноэтапной многографтной оральной уретропластики при пануретральных стриктурах уретры.

**Методика.** Приведены данные обследования и лечения 48 мужчин с протяженными и пануретральными стриктурами, которым с 2010 по 2021 гг. была выполнена одноэтапная многографтная аугментационная уретропластика с использованием слизистой полости рта. Возраст пациентов варьировал от 22-х до 72-х лет (медиана – 42 года).

**Результаты.** Протяженность стриктуры составляла от 8 до 21 см (медиана – 14 см). Стриктура в 27 (61,1%) случаях наблюдения была локализована в пенильном отделе с меатостенозом, в 9 (38,9%) – одновременно в пенильном и бульбозном отделах уретры. При проведении перикатетерной уретрографии на 28-е сутки у 41 (85,42%) больного отмечалась полная консолидации уретры, лишь у 7 (45,58%) – экстравазация контрастного вещества в периуретральном пространстве. Из отдаленных осложнений рецидив стриктуры отмечался у 14% пациентов. У 7 больных отмечалось сужение наружного отверстия уретры, «кольцевидные» сужения уретры у входа и выхода наложенного трансплантата у 5 (дистальный в 2-х и проксимальный в 3-х случаях) и тотальное сужение на всей области трансплантата в 3 (6,25%) случаях. В 4-х случаях произведена дилатация уретры, в 3-х случаи меатотомия, в 5-ти случаях произведена внутренняя оптическая уретротомия, в 3-х случаях повторная пластика уретры оральными графтами.

**Заключение.** Методика одноэтапной уретропластики с использованием двух и трех трансплантатов слизистой оболочки щеки позволяет добиться хороших показателей эффективности и безопасности лечения пануретральной стриктуры уретры на длительное время.

*Ключевые слова:* уретропластика, многографтная оральная уретропластика, многографтная аугментационная уретропластика, пануретральная стриктура уретры, уретротомия, трансплантат, графты

**ONE-STAGE MULTI-GRAFT ORAL URETHROPLASTY FOR PANURETRAL STRICTURES OF THE SPONGIOUS URETHRA**Rizoev Kh.Kh.<sup>1,3</sup>, Khojamuradov G.M.<sup>2</sup>, Ziyozoda S.S.<sup>2</sup>, Tolibov A.Kh.<sup>1,3</sup>, Aliev B.S.<sup>1,3</sup>, Rabiev K.R.<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Medical center "Madadi Akbar", Aini St., 14, 734042, Dushanbe, Tajikistan<sup>2</sup>Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health and Social Protection of the Republic of Tajikistan, Sano St., 33, 734025, Dushanbe, Tajikistan<sup>3</sup>Avicenna Tajik State Medical University, Department of Urology, Rudaki Ave., 139, 734025, Dushanbe, Tajikistan*Abstract*

**Objective.** Evaluation of the effectiveness of one-stage multi-graft oral urethroplasty for panurethral urethral strictures.

**Methods.** The data of the examination and treatment of 48 men with extended and panurethral strictures, who underwent one-stage multigraft augmentation urethroplasty using the oral mucosa from 2010 to 2021, are presented. The age of the patients ranged from 22 to 72 years (median 42 years).

**Results.** The length of the stricture ranged from 8 to 21 cm (median 14 cm). Stricture in 27 (61.1%) cases of observation was localized in the penile part with meatostenosis, in 9 (38.9%) – simultaneously in the penile and bulbous parts of the urethra. During pericatheter urethrography on the 28th day, 41 (85.42%) patients had complete consolidation of the urethra, only 7 (45.58%) had extravasation of the contrast agent in the periurethral space. Of the long-term complications, stricture recurrence was noted in 14% of patients. In 7 patients, there was a narrowing of the external opening of the urethra, "annular" narrowing of the urethra at the entrance and exit of the superimposed graft in 5 (distal in 2 and proximal in 3 cases) and total narrowing of the entire area of the graft in 3 (6.25%) cases. In 4 cases, dilatation of the urethra was performed, in 3 cases, meatotomy, in 5 cases, internal optical urethrotomy was performed, in 3 cases, repeated plastic surgery of the urethra with oral grafts.

**Conclusion.** The technique of one-stage urethroplasty using two and three grafts of the buccal mucosa allows to achieve good rates of efficacy and safety in the treatment of panurethral urethral stricture for a long time.

*Keywords:* urethroplasty, multigraft oral urethroplasty, multigraft augmentation urethroplasty, panurethral urethral stricture, urethrotomy, transplant, grafts

## Введение

Лечение протяженных, в том числе пануретральных (с вовлечением нескольких отделов уретры) стриктур уретры остаются основной проблемой и до конца неизученными категориями в реконструктивной урологии. В этом случае методом выбора является заместительная уретропластика [8]. Доступные в настоящее время варианты реконструкции уретры находятся в постоянном развитии, и внимание следует сосредоточить как на старых, так и на новых концепциях. Никакая хирургическая техника не должна уменьшать длину полового члена, вызывать искривление полового члена и влиять на косметический вид [15]. В связи с этим, относительно высока доля неудач различных оперативных вмешательств по поводу данного заболевания [8].

В последнее время одноэтапные методики с использованием трансплантатов и лоскутов получили достаточно широкое применение, обеспечивая сопоставимые с многоэтапными вариантами показатели успеха лечения и считаются превосходным методом для пациентов с протяженным и пануретральной стриктурной болезнью [3, 6, 14]. Однако, изучение стриктур уретры протяженного сегмента или пануретральной болезни в литературе мало встречается, особенно относительно комбинированного применения буккальных, лингвальных и лабиальных графтов при многографтном замещении дефектов уретры.

В связи с чем, актуальным представляется анализ собственного опыта применения данной методики у отмеченной категории пациентов со сложными формами стриктуры уретры.

Цель исследования – оценка эффективности одноэтапной многографтной оральной уретропластики при пануретральных стриктурах уретры.

## Методика

Работа основана на материалах хирургического лечения 48 мужчин с протяженными и пануретральными стриктурами, которым с 2010 по 2022 гг. в клинике урологии Таджикского государственного медицинского университета им.Абуали ибни Сино проводилась одноэтапная многографтная аугментационная уретропластика с использованием слизистой полости рта с различными методами наложения трансплантата.

Критериями включения пациентов были: стриктура передней уретры, верифицированная с помощью рентгенологических методов; обструктивный тип мочеиспускания, подтвержденный с помощью урофлоуметрии при сохраненном самостоятельном мочеиспускании или служивший показанием к цистостомии; протяженность стриктуры уретры 8,0 см и более; использование двух и более графтов слизистой полости рта для замещения дефекта уретры; одноэтапная тактика проведения уретропластики; срок наблюдения после операции не менее 6 месяцев.

На предоперационном этапе проводилось стандартное обследование, которое включало изучение жалоб, анамнеза и физикальное обследование больных, в том числе использование Международной системы суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы (IPSS) с определением индекса качества жизни (QoL) и Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), лабораторные исследования, урофлоуметрия, ультразвуковые исследования (УЗИ) мочеиспускательного канала и других органов мочеполовой системы, уретрография по общепринятой методике, обзорная и экскреторная урография по показаниям и уретроцистоскопия.

Технические аспекты операции. Операции выполнялись в специализированной операционной с необходимым оборудованием для уретральной хирургии. Проводились под двойной анестезией (спинномозговой и общей анестезий). Положение больного на операционном столе выбиралось в зависимости от локализации сужения: при операции на пенильном отделе уретры больной укладывался в положение на спине, а при локализации стриктуры в пенильно+бульбозном отделе уретры – в модифицированную литотомическую позицию.

Забор графтов слизистой полости рта производился по стандартной методике, ранее описанной Barbagli [9]. При взятии графтов в количестве – 2, пользовались слизистой щеки, при необходимости третьего графта была взята слизистая нижней губы или слизистая из-под языка.

При вентральной пластике буккальным графтом пенильной части уретры выполнялся циркулярный околовенечный разрез, а при пануретральном поражении, особенно с поражением меатуса, был выполнен комбинированный околовенечный и промежностный разрез (рис. 1).

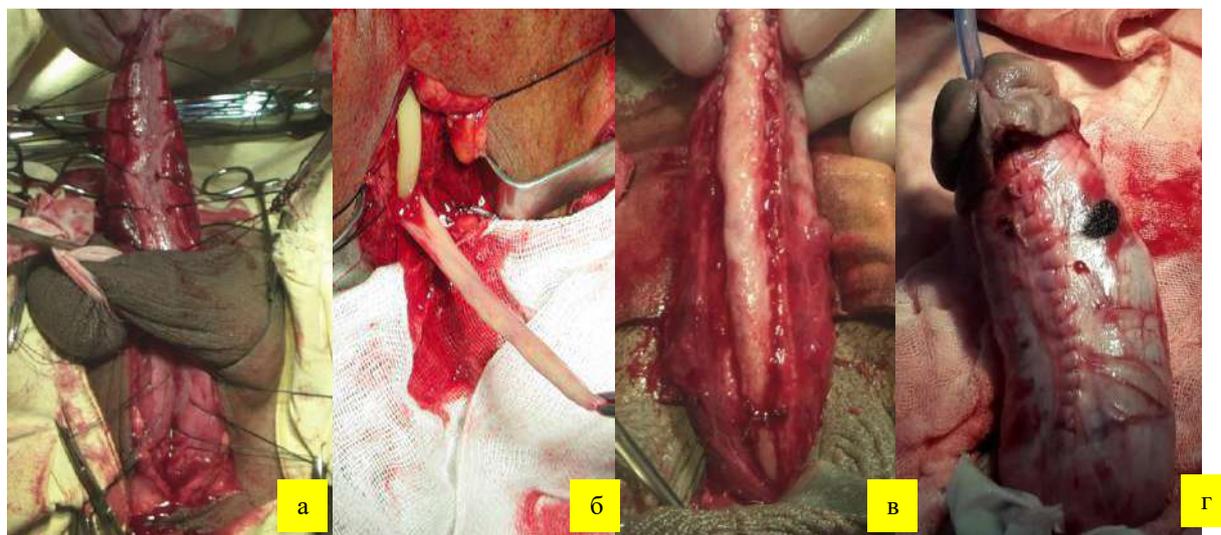


Рис. 1. Вентральная аугментационная уретропластика оральными лоскутами: а – рассечение уретры по вентральной поверхности (этап операции), б+в – ушивание графта над расщепленной уретрой в виде заплата (этап операции), г – ушивание фасции над неоуретрой (этап операции)

При дорзальной пластике в основном была применена техника Асопа, проведенная тем больным, у которых отмечалось явление протяженной стриктуры с меатостеноза, и уретра обнажалась двумя доступами - околовенечным и промежностным (рис. 2).

Техника одноэтапной односторонней дорзо-латеральной уретропластики с использованием двух и более графтов слизистой оболочки полости рта выполнялась по методике ранее описанной S. Kulkarni [15, 16] (рис. 3).

Исследование имело проспективный характер. Сроки наблюдения пациентов после операции варьировались от 6 до 24 месяцев при медиане 15 месяцев. Критериями развития рецидива стриктуры уретры считались возобновление симптомов обструктивного мочеиспускания и уменьшение  $Q_{max}$  менее 12 мл/с., а также проявление таких факторов, как наличие уретрографических или уретроскопических данных о сужении просвета мочеиспускательного канала до 10 см и менее по Шарье, и необходимость дилатация уретры или повторных операций

(внутренняя оптическая уретротомия (ВОУ), пластика уретры) для восстановления нормального мочеиспускания.

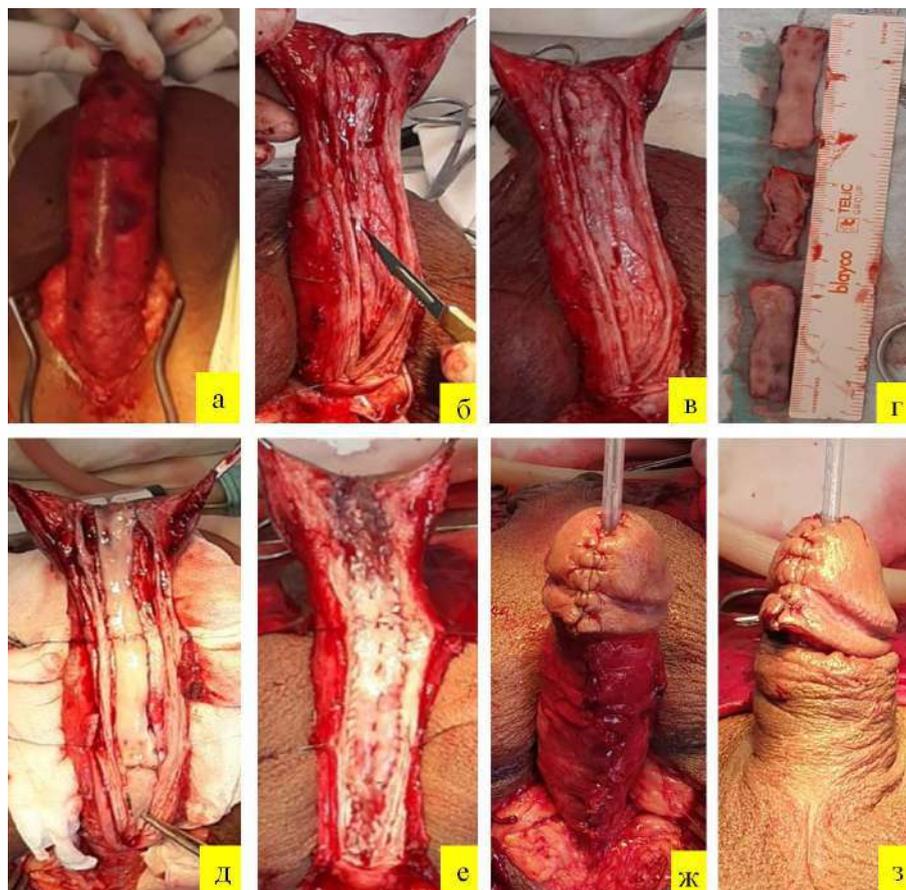


Рис. 2. Техника наложение графта по Asopa: а-г – рассечение уретры по вентральной и дорсальной поверхности (этап операции), д+е – ушивание графта над расщепленной уретрой по дорсальной части (этап операции), ж+з – ушивание вентральной части уретры и фасции над неоуретрой (этап операции)

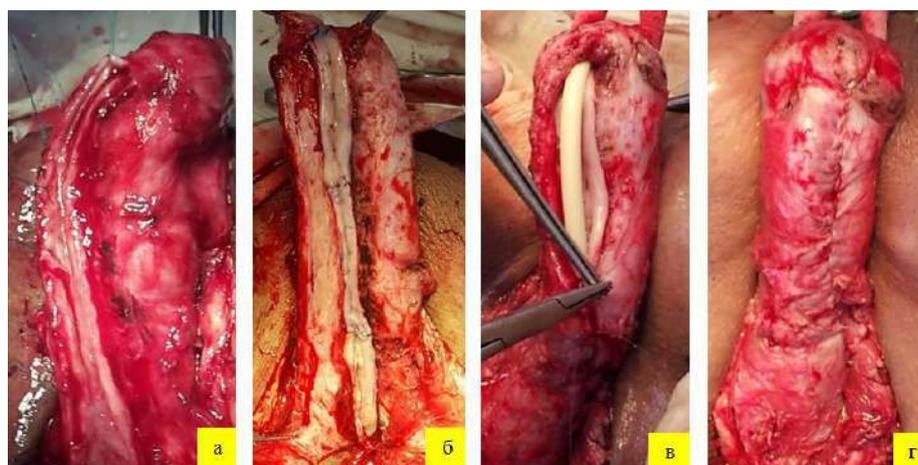


Рис. 3. Техника наложения графта по Kulkarni: а – рассечение уретры по дорзо-латеральной поверхности (этап операции), б – фиксация графтов над белочной оболочкой кавернозных тел (этап операции), в + г – ушивание графта с расщепленной уретрой и ушивание фасции над неоуретрой (этап операции)

Для определения статистических различий количественных показателей использовали показатели средних значений (M), ошибки средней (m), t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни с уровнями значимости:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Данные предоперационного обследования пациентов по вышеуказанным параметрам представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты предоперационного обследования пациентов

Параметры	Показатели		
	Me	Min	Max
Возраст (годы)	42	22	72
Давность заболевания (месяцы)	38,2	8,0	120,0
Длина стриктуры (см)	14,0	8,0	21,0
Объем остаточной мочи (мл)	120,0	50,0	250,0
Макс. скор. мочеиспускания ( $Q_{max}$ мл/с)	4,65	1,1	7,5
IPSS, балы	21	15	27
	n	%	
Этиология стриктуры:			
Лихен склероз	16	33,34	
Воспалительная	14	29,17	
Ятрогенная	9	18,75	
Идиопатическая	9	18,75	
Локализация стриктур:			
Пенильный отдел	12	25,0	
Пенильный +меатус	14	29,17	
Пенильный +бульбозный	15	31,25	
Пенильный+меатус+бульбозный	7	14,58	
Степень сужения просвета уретры:			
Легкая степень (просвет сужен до 50%)	8	16,67	
Умеренная степень (просвет сужен до 75%)	28	58,34	
Тяжелая степень (просвет сужен >75%)	12	25,0	
По клиническому течению:			
Первичный	30	62,5	
Рецидивный	18	37,5	
Без цистостомы	32	66,67	
Наличие цистостомы	16	33,34	
Осложнившейся инфекцией мочевыводящих путей	30	62,5	
Неосложнившейся инфекцией мочевыводящих путей	18	37,5	
Ранее проведенные операции:			
Систематическая дилатация уретры	14	29,17	
Меатотомия	11	22,92	
Внутренняя оптическая уретротомия	7	14,65	
Уретропластика «конец-конец»	7	14,65	
Аугментационная пластика	3	6,25	

Возраст пациентов варьировал от 22-х до 72-х лет (медиана – 42 года). Протяженность стриктуры составляла от 8 до 21 см (медиана – 14 см). Стриктура в 27 (61,1%) случаях наблюдения была локализована в пенильном отделе с меатостенозом, в 9 (38,9%) – одновременно в пенильном и бульбозном отделах уретры. В 12 случаях была поражена вся передняя уретра от меатуса до бульбомембранозной части. Стриктура носила первичный характер в 34 (66,7%) случаях наблюдения и рецидивный характер – в 14 (33,3%) случаях. Самостоятельное мочеиспускание было сохранено у 36 (75,0%) пациентов, цистостома существовала у 12 (25,0%) пациентов.

Ятрогенная причина стриктуры уретры имела место у 9 (18,75%) пациентов, идиопатическая – у 9 (18,75%), воспалительная – у 14 (29,17%), лихен склероз – у 16 (33,33%) пациентов.

У 30 (62,5%) больных выявлено наличие инфекции мочевыводящих путей (ИМП): моноинфекция была у 18 (37,5%) больных, микстинфекция у 12 (25,0%) больных. Дооперационные показатели максимальной объемной скорости мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) колебались от 1,1 до 7,5 мл/с (в среднем  $4,65 \pm 0,84$ ).

Ранее проводимое лечение: систематическая дилатация уретры – у 11 (22,92%) больных, ВОУ – у 5 (10,42%) пациентов, меатотомии – у 7 (14,58%) больных, открытые операции пластики уретры «конец-конец» проведены 8 (16,67%) больным, букальная уретропластика – 3 (6,25%) больного, заместительная уретропластика лучевым лоскутом на сосудистой ножке осуществлена 1 (2,1%) больному. В результате неоднократной меатотомии у ряда больных наружное отверстие уретры перемещалось на 2,0-3,0 см, проксимальнее от обычного места, и развивалась так называемая «приобретенная гипоспадия» (рис. 4).



Рис. 4. Результаты неоднократной меатотомии

Продолжительность оперативного вмешательства варьировала от 115 до 250 минут (медиана – 135 минут). Средняя продолжительность вмешательства составила 110 минут. Самая длинная по продолжительности операция была 250 минут при проведении аугментационной уретропластики уретры на протяжении 21,0 см. Объем интраоперационной кровопотери составил от 50 до 400 мл (медиана – 80 мл).

Интраоперационных осложнений со стороны уретры и ротовой полости не было. Больные активизированы на 3-5-е сутки. Послеоперационный период пребывания пациентов в стационаре составлял от 7 до 12 суток (медиана – 9 суток). Дренаживание мочевого пузыря после операции проводилось силиконовым катетером 14-16 Fg в течение 4-х недель. В послеоперационном периоде больным проведена профилактическая антибиотикотерапия. Полость рта в проведении какой-либо лечебной процедуры не нуждалась, больные особых жалоб не предъявляли. Больным перед удалением катетера производилась перикатетерная уретрография.

У 28 (58,33%) больных были взяты 3 графта: комбинация графтов щеки и графта слизистой нижней губы у 16 пациентов, графтов щеки и графта слизистая из-под языка у 10 больных, слизистая под языком и нижней губы у 2 больных. Остальным больным ( $n=20$ ; 41,67%) взяты 2 графта из щеки.

14 (29,17%) больным произведена вентральная уретропластика, 18 (37,5%) пациентам произведена дорзальная по технике Асопа, и 16 (33,33%) больным произведена латеральная пластика по методу Кулкарни. Уретральный катетер удалялся на 4 неделе после уретропластики, если экстравазация контрастного вещества не визуализировалась на перикатетерном ретроградной уретрографии (РУГ). Если наблюдалась экстравазация, то тогда катетер оставался еще на одну неделю.

При проведении перикатетерной уретрографии на 28 сутки, у 41 (85,42%) больного отмечалась полная консолидация уретры, лишь у 7 (45,58%) больных отмечалась экстравазация контрастного вещества в периуретральном пространстве. Из этих 7 больных, спустя 7 дней, при повторной



Всероссийского научного центра хирургии г. Москвы под руководством Миланова Н.О. [4]. Эти операции продолжают оставаться в практике лечения стриктур задней части уретры по настоящее время [2, 13]. Несмотря на то, что в последнее десятилетие для создания неоуретры стали предлагаться новые виды свободных лоскутов, таких как передне-латеральный лоскут бедра все же использование лучевого лоскута пока остается более предпочтительным [7, 10, 12].

Как указывалось, выше, за последнее десятилетие все большую популярность стали завоевывать 2-х этапные операции с использованием трансплантатов из слизистой полости рта (букальные лоскуты) [8-10]. В данной серии наблюдений приведенные случаи протяженных субтотальных стриктур передней и задней части уретры зачастую сочетались с дефектами окружающих мягких тканей. Разработанные операции с применением булакальных лоскутов пока не могут привести достаточный объем пластического материала, способных покрыть такие обширные дефекты ни по глубине, ни по протяженности и, следовательно, и по объему потерянных тканей.

Высокотехнологические операции, требующие специальных условий и квалификации хирурга, окупаются своими преимуществами: операции выполняются в один этап, восстанавливается естественное мочеиспускание и семяизвержение, а также был достигнут оптимальный эстетический результат. Приведенные операции дополняют перечень современных методов реконструкции протяженных стриктур уретры [18-20].

## Заключение

Методика одноэтапной уретропластики с использованием двух и трех трансплантатов слизистой оболочки щеки позволяет добиться хороших показателей эффективности и безопасности лечения пануретральных стриктур уретры на длительное время. Рецидивные стриктур уретры, осложнившиеся ИМП, особенно у больных антибиотикорезистентными и этиологическими формами (лихен склероз) с поражением меатуса, и рецидивные стриктуры считаются значимыми факторами риска неэффективности в отдаленных сроках операции. Несмотря на достаточно хорошие результаты одноэтапной уретропластики протяженных стриктур уретры оральными графтами, необходимо признать недостаточную изученность факторов, влияющих на уровень успеха лечения при пануретральных стриктурах.

## Литература (references)

1. Живов А.В., Тедеев Р.Л., Кошмелев А.А., Карпович А.В., Юдовский С.О., Пушкарь Д.Ю. Результаты лечения и факторы риска рецидива ятрогенных стриктур уретры у мужчин // Урология. – 2019. – №5. – С. 7-13. [Zhivov A.V., Tedeyev R.L., Koshmelev A.A., Karpovich A.V., Yudovskiy S.O., Pushkar' D.Yu. *Urologiya*. Urology. – 2019. – N5. – P. 7-13. (in Russian)]
2. Катибов М.И., Алибеков М.М., Магомедов З.М., Абдулхалимов А.М., Айдамиров В.Г. Одноэтапная булакальная двух лоскутная уретропластика по технике Kulkarni при протяженных стриктурах передней уретры // Вестник урологии. – 2020. – Т.8, №4. – С. 44-52. [Katibov M.I., Alibekov M.M., Magomedov Z.M., Abdulkhalimov A.M., Aydamirov V.G. *Vestnik urologii*. Bulletin of Urology. – 2020. – V.8, N4. – P. 44-52. (in Russian)]
3. Коган М.И., Глухов В.П., Митусов В.В., Красулин В.В., Ильяш А.В. Сравнительный анализ одно- и двухэтапной аугментационной дорзальной INLAY-пластики бокальным графтом протяженных стриктур спонгиозной уретры // Урология. – 2018. – №1. – С. 84-90. [Kogan M.I., Glukhov V.P., Mitusov V.V., Krasulin V.V., Ilyash A.V. *Urologiya*. Urology. – 2018. – N1. – P. 84-90. (in Russian)]
4. Миланов Н.О., Адамян Р.Т., Липский К.Б., Гуляев И. Подготовка лучевого кожно-фасциального ауто трансплантата для протяженной уретропластики // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2007. – №4. – С. 70-73. [Milanov N.O., Adamyan R.T., Lipskiy K.B. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii*. Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. – 2007. – N4. – P. 70-73. (in Russian)]
5. Ризоев Х.Х. Результаты применения булакальной уретропластики при стриктурах уретры // Здравоохранение Таджикистана. – 2009. – №3. – С. 55-59. [Rizoyev Kh.Kh. *Zdravookhraneniye Tadjikistana*. Health of Tajikistan. – 2009. – N3. – P. 55-59. (in Russian)]
6. Ризоев Х.Х., Мираков Р.С., Сангов Б.Ч., Шанбезода Р.Г. Реконструкция протяженных стриктур уретры при лихен склерозе // Вестник Авиценны. – 2013. – №1. – С. 50-53. [Rizoyev Kh.Kh., Mirakov R.S., Sangov B.Ch., Shanbezoda R.G. *Vestnik Avitsenny*. Bulletin of Avicenna. – 2013. – N1. – P. 50-53. (in Russian)]
7. Ходжамурадов Г.М., Артыков К.П., Исмоилов М.М. и др. Уретропластика протяженных стриктур уретры васкуляризованными лоскутами // Вестник Авиценны. – 2020. – Т.22, №2. – С. 253-61.

- [Khodzhamuradov G.M., Artykov K.P., Ismoilov M.M. i dr. *Vestnik Avitsenny*. Bulletin of Avicenna. – 2020. – V.22, N2. – P. 253-61. (in Russian)]
8. Asopa H.S., Garg M., Singhal G.G. et al. Dorsal free graft urethroplasty for urethral stricture by ventral sagittal urethrotomy approach // *Urology*. – 2001. – V.58, N 5. – P. 657–659.
  9. Barbagli G., Guazzoni G., Lazzeri M. One-stage bulbar urethroplasty: retrospective analysis of the results in 375 patients // *European Urology*. – 2008. – V.53, N4. – P. 828-833.
  10. Benson C.R., Goldfarb R., Kirk P. et al. Population analysis of male urethral stricture management and urethroplasty success in the United States // *Urology*. – 2019. – N123. – P. 258-264.
  11. Dubey D., Sehgal A., Srivastava A. et al. Buccal mucosal urethroplasty for balanitis xerotica obliterans related urethral strictures: the outcome of 1 and 2-stage techniques // *Journal of Urology*. – 2005. – V.173, N2. – P. 463-466.
  12. Francisco E., Martins, Sanjay B. et al. Management of Long-Segment and Panurethral Stricture Disease // *Advances in Urology*. – 2015. – V.15. – P. 853914. <https://doi.org/10.1155/2015/853914>
  13. Hai-Lin Guo, Zhi-Ming Jia, Lin Wang et al. Tubularized urethral reconstruction using a prevascularized capsular tissue prelaminated with buccal mucosa graft in a rabbit model // *Asian journal of andrology*. – 2019. – V.21, N4. – P. 381-386. doi:10.4103/aja.aja\_43\_19
  14. Hmida W., Othmen M.B., Bako A. et al. Penile skin flap: a versatile substitute for anterior urethral stricture // *International Brazilian Journal of Urology*. – 2019. – V.45, N5. – P. 1057-1063.
  15. Kulkarni S., Barbagli G., Sansalone S., Lazzeri M. One-sided anterior urethroplasty: a new dorsal onlay graft technique. *BJU Int*. – 2009. – N104(8). – P. 1150-1155.
  16. Kulkarni S., Kulkarni J., Surana S., Joshi P.M. Management of panurethral stricture // *Urologic clinics of North America*. – 2017. – V.44, N1. – P. 67-75.
  17. Levine L.A., Strom K.H., Lux M.M. Buccal mucosa graft urethroplasty for anterior urethral stricture repair: evaluation of the impact of stricture location and lichen sclerosus on surgical outcome // *Journal of Urology*. – 2007. – V.178, N5. – P. 2011-2015.
  18. Nelson A.K., Wessells H., Friedrich J.B. Review of microsurgical posterior urethral reconstruction // *Journal of Reconstructive Microsurgery*. – 2011. – V.27, N3. – P. 179-186. doi:10.1055/s-0030-1270535
  19. Spencer J., Blakely S., Daugherty M., Angulo J.C., Martins F., Venkatesan K., Nikolavsky D. Clinical and Patient-reported Outcomes of 1-sided anterior urethroplasty for Long-segment or panurethral strictures // *Urology*. – 2018. – N111. – P. 208-213.
  20. Zumrutbas A.E., Ozlulerden Y., Celen S. et al. The outcomes of Kulkarni's one-stage oral mucosa graft urethroplasty in patients with panurethral stricture: a single centre experience // *World Journal of Urology*. – 2020. – V.38, N1. – P. 175-181.

### Информация об авторах

*Ризов Хайридин Хайруллоевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». E-mail: hai\_riz@mail.ru

*Ходжамуратов Гафур Мухаммадмухсинович* – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: gafur@tojikiston.com

*Зиёзода Сорбони Сайбурхонджон* – научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: ziyozodasorbon@gmail.com

*Толибов Ахлиддин Хайруллоевич* – докторант кафедры урологии, ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». E-mail: ahli-tolib89@mail.ru

*Алиев Бобовали Сафархонович* – очный аспирант кафедры урологии, ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». E-mail: aboboali@mail.ru

*Рабиев Курбонали Рачабмадович* – аспирант кафедры урологии, ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». E-mail: rabiev0305@gmail.com

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

Поступила 26.08.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 616.8-009.836-008:616-08

3.1.24 Неврология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.13 EDN: DXWAZJ

**АНАЛИЗ НАУЧНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ СНА  
© Солтангишиева А.А., Бат Н.М., Никифорова Е.Б.***Кубанский государственный медицинский университет, Россия, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4**Резюме*

**Цель.** Установить основные рекомендации лекарственной терапии расстройств сна по данным анализа современных научных литературных источников.

**Методика.** Для информационно-аналитического поиска были использованы научные данные, размещенные на электронных ресурсах eLibrary, PubMed. Поиск осуществлялся по ключевым словам: сон, расстройства сна, бессонница, инсомния, терапия расстройств сна. Работа проводилась путем контент-анализа современных научных трудов терапии расстройств сна.

**Результаты.** Расстройства сна выступают как причина и как следствие многих заболеваний и физиологических состояний. Терапия данных расстройств подразделяется на нелекарственную и лекарственную. Приоритет отдается нелекарственной терапии, однако чаще выбор делается именно в пользу лекарственной терапии, она включает в себя широкий арсенал современных лекарственных препаратов: бензодиазепины, небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов (Z-гипнотики), антагонисты гистаминовых H1-рецепторов, мелатонинсодержащие препараты, седативные средства растительного происхождения, препараты рома, барбитураты, Фабомотизол, при определенных состояниях могут назначаться антидепрессанты с седативным действием, нейролептики, дофаминергические препараты, антиконвульсанты, Аминофенилмасляная кислота и некоторые микроэлементы. В статье так же рассматриваются особенности лечения расстройств сна у пациентов пожилого возраста и детей.

**Заключение.** Анализ результатов научных исследований вопросов терапии расстройств сна показал, что сон является одним из основополагающих процессов, поддерживающих качество жизни человека, при этом неудовлетворенность сном встречается более чем у 45% населения. Отмечено, что расстройства сна согласно МКБ-10 классифицируются на множество видов, и их возникновение связано с целым рядом факторов, обуславливающих проблемы в области лекарственной терапии, в соответствии с которыми решение о рекомендациях и тактике лечения должно приниматься врачом с учетом физиологических особенностей пациента в каждом конкретном случае (возраст, половая принадлежность, наличие сопутствующих заболеваний, состояние беременности, индивидуальной восприимчивости и т. д.).

**Ключевые слова:** сон, расстройства сна, инсомния, бессонница, лекарственная терапия

## ANALYSIS OF SCIENTIFIC RECOMMENDATIONS ON DRUG THERAPY OF SLEEP DISORDERS

Soltangishieva A.A., Bat N.M., Nikiforova E.B.

*KubSMU of the MOH Russia, 4, Mitrofan Sedin St., 350063, Krasnodar, Russia**Abstract*

**Objective.** To establish the main recommendations for drug therapy of sleep disorders according to the analysis of modern scientific literature sources.

**Methods.** Scientific data published on electronic resources eLibrary, PubMed were used for information and analytical search. The search was carried out by keywords: sleep, sleep disorders, insomnia, insomnia, therapy of sleep disorders. The work was carried out by content analysis of modern scientific works of sleep disorder therapy.

**Results.** Sleep disorders act as a cause and as a consequence of many diseases and physiological conditions. The therapy of these disorders is divided into non-medicinal and medicinal. Priority is given to non-drug therapy, but more often the choice is made in favor of drug therapy, it includes a wide arsenal of modern drugs: benzodiazepines, non-benzodiazepine agonists of benzodiazepine receptors (Z-hypnotics), histamine H1 receptor antagonists, melatonin-containing drugs, sedatives of plant origin, rum preparations, barbiturates, Fabomotizol, under certain conditions conditions may be prescribed antidepressants with sedative effect, neuroleptics, dopaminergic drugs, anticonvulsants,

Aminophenylbutyric acid and some trace elements. The article also discusses the features of the treatment of sleep disorders in elderly patients and children.

**Conclusions.** Analysis of the results of scientific research on the treatment of sleep disorders has shown that sleep is one of the fundamental processes that support the quality of human life, while dissatisfaction with sleep occurs in more than 45% of the population. It is noted that sleep disorders according to ICD-10 are classified into many types, and their occurrence is associated with a number of factors that cause problems in the field of drug therapy, according to which the decision on recommendations and treatment tactics should be made by a doctor taking into account the physiological characteristics of the patient in each case (age, gender, presence of concomitant diseases, pregnancy status, individual susceptibility, etc.).

**Keywords:** sleep, sleep disorders, insomnia, sleeplessness, drug therapy

## Введение

Сон человека является одним из важнейших сложноорганизованных процессов, поддерживающих нормальную жизнь человека. Нарушенный сон снижает качество жизни, во время сна происходит развитие целого ряда патологий, а его нарушения, в свою очередь, воздействуют на их течение. Согласно МКБ-10, принята следующая классификация расстройств сна: F51 Расстройства сна неорганической этиологии (такие как: F51.0 Бессонница неорганической этиологии, F51.1 Сонливость [гиперсомния] неорганической этиологии, F51.2 Расстройство режима сна и бодрствования неорганической этиологии, F51.3 Снохождение [сомнамбулизм], F51.4 Ужасы во время сна [ночные ужасы], F51.5 Кошмары, F51.8 Другие расстройства сна неорганической этиологии, F51.9 Расстройство сна неорганической этиологии неуточненное); G47 Расстройства сна (такие как: G47.0 Нарушения засыпания и поддержания сна [бессонница], G47.1 Нарушения в виде повышенной сонливости [гиперсомния], G47.2 Нарушения цикличности сна и бодрствования, G47.3 Апноэ во сне, G47.4 Нарколепсия и катаплексия, G47.8 Другие нарушения сна, G47.9 Нарушение сна неуточненное).

Анализ результатов научных исследований разных лет показал, что проблема расстройств сна (РС) в современном мире рассматривается не только как медико-фармацевтическая проблема, но и как социально-экономическая, так же свидетельствует о повышенном интересе, но в ограниченной изученности вопросов лекарственной помощи при данных расстройствах. В настоящее время первостепенно в терапии данных расстройств рекомендуется немедикаментозное лечение, но немаловажным остается корректное назначение лекарственной терапии (ЛТ). Между тем, на сегодняшний день, на фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент лекарственных препаратов (ЛП), используемых при РС.

Цель исследования – установить основные рекомендации лекарственной терапии расстройств сна по данным анализа современных научных литературных источников.

## Расстройства сна как причина и как следствие

Отечественными и иностранными учеными произведено большое количество исследований в области РС как следствия большого количества заболеваний. Неудовлетворенность ночным сном встречается у 45% населения и является одним из ведущих амбулаторных жалоб у пациентов [9]. Причинами нарушений сна могут быть как отдельные заболевания, так и определенные физиологические состояния, при которых сон является побочным эффектом: сердечно-сосудистые заболевания; ожирение; синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС); стресс; онкологические заболевания; инсульт; синдром беспокойных ног (СБН); бесплодие; психические заболевания; снижение когнитивных функций; климактерий у женщин (пре- и постменопауза); пожилой возраст; COVID-19; люмбалгия; смена часовых поясов; режим труда (ранний подъем, переработки) и сменная работа; побочное действие ЛТ, алкоголя; профессиональный спорт; нарушения гигиены сна; техногенные факторы (световое загрязнение, шум и т.д.) и др. [4, 16, 20, 35]. В свою очередь, РС способны вызывать или усиливать: люмбалгию; расстройства дыхания во сне; сердечно-сосудистые заболевания; психические заболевания; метаболические синдромы; нарушения репродуктивной функции; онкологические заболевания; снижение иммунитета; ухудшение продолжительности и качества жизни (эмоционального состояния, настроения, появление раздражительности, тревоги, стресса и т.д.); снижение работоспособности, памяти, внимания; увеличение числа дорожно-транспортных происшествий и пр. [1, 3, 14, 21].

Среди РС чаще всего встречается синдром инсомнии, характеризующийся проблемой засыпания и поддержания сна, сопровождающийся ощущениями отсутствия восстановления после сна и нарушениями функционального состояния человека при бодрствовании. Данное состояние

проявляется не менее 3-х раз в неделю и сохраняется не менее 1 месяца. Острый синдром инсомнии длительностью до недели как самостоятельная болезнь не определяется, т.к. временные нарушения являются нормальной составляющей повседневной жизни, если это состояние продолжается более 3-х месяцев, то оно становится хроническим. Частота описанного расстройства среди населения колеблется в пределах 10-15% и у лиц старше 65 лет может увеличиваться до 40% [9, 12, 27, 28].

К менее распространенным РС относятся [23, 28, 29, 36]: расстройства дыхания во сне (СОАС), при которых в период сна возникают повторяющиеся остановки дыхания обструктивного характера, приводящие к снижению уровню насыщения крови кислородом, провоцирующий серьезные последствия для сердечно-сосудистой и нервной систем, а также способный приводить к внезапной смерти; сенсомоторные расстройства (СБН), характеризующиеся неприятными ощущениями в нижних конечностях, возникающими в покое, как правило, в вечернее и ночное время, данными расстройствами в 1,5 раза чаще страдают женщины; расстройства поведения в быстром сне – состояние, которое возникает в фазе быстрого сна и может привести к различным травмам или РС, данными расстройствами страдают преимущественно мужчины старше 50 лет; неврологические расстройства (нарколепсия), проявляющиеся расстройствами ночного сна и дневного бодрствования, характеризующиеся избыточной неконтролируемой сонливостью, приводящей к приступу и засыпанию, развивающимся в течение нескольких секунд во время какой-либо деятельности (разговор, прием пищи, вождение автомобиля и т.д.).

### **Проблемы в терапии расстройств сна**

Анализ научных литературных источников выявил основные проблемы в области терапии РС (в т.ч. лекарственной) [9, 12, 25, 28]: во-первых, низкая обращаемость населения к врачам по поводу бессонницы, связанная с тем, что у многих пациентов неправильные и мешающие представления о собственном сне, проявляющиеся в субъективном характере жалоб, препятствующем полноценной диагностике РС; во-вторых, плохая диагностируемость и недостаточное внимание в практике врача особенностям РС, требующих продолжительных консультаций или проведения специальных исследований (полисомнографии и пр.). В повседневной практике врач не всегда достаточно обладает знаниями из разделов сомнологии и медицины сна, поэтому часто снотворные ЛП могут назначаться без соответствующего установления причин патологии; в-третьих, необходимость индивидуального подхода и установления причинно-следственных связей при РС, что так же определяет сложность диагностики и назначения корректного лечения, особенно у пожилых пациентов и детей, т.к. в данном случае крайне необходимо учитывать их физиологические особенности, сопутствующие заболевания, уже имеющуюся терапию и т.д.; в-четвертых, некорректное или неэффективное назначение лечения, связанное с недостаточной информацией в научных источниках литературы о действии снотворных ЛП на цикл «сон-бодрствование», зависимость от индивидуальных особенностей организма или наличия сопутствующих патологий, иногда назначенное лечение может даже усугублять имеющиеся симптомы, все это значительно усложняет выбор ЛП, а врачи вынуждены опираться только на свой опыт в этом вопросе; в-пятых, зачастую самолечение, приводящее к формированию зависимости и побочных эффектов от приема ЛП при РС, составляет от 0,2 до 4,5% среди населения по данным различных авторов. Исследования показывают, что прием снотворных ЛП и транквилизаторов в течение месяца способен привести к формированию психологической зависимости, а прием в течение нескольких месяцев может привести к развитию физической зависимости, такие пациенты редко обращаются к врачам (самостоятельно увеличивают дозировку, совмещают несколько снотворных или успокоительных ЛП), из-за чего данный тип зависимости характеризуется уже как тихая (или молчаливая) аддикция; в-шестых, недостаточность на российском фармацевтическом рынке современных снотворных ЛП с длительным сроком применения без развития привыкания (т.е. более 2-4 недель).

### **Виды терапии расстройств сна**

Установлено, что лечение нарушений сна подразделяют на лекарственное и нелекарственное. ЛП РС имеет более чем 150-летнюю историю. Первым снотворным ЛП является хлоралгидрат, он был создан в 1869 г., после были синтезированы барбитураты и бензодиазепины. В общей сложности во всем мире было синтезировано примерно 3000 снотворных ЛП, но большинство из них имело целый ряд серьезных побочных эффектов, поэтому их осталось в сотню раз меньше в международной фармакопее, и не все из них назначаются и применяются на территории нашей страны [35]. В научных публикациях приведен широкий арсенал современных ЛП для лечения РС в различных формах выпуска и под различными торговыми наименованиями (ТН). Далее

отражены основные ЛП для лечения РС, которые присутствуют в настоящее время на российском фармацевтическом рынке.

### **Седативные средства растительного происхождения [12, 15, 24, 35]**

Лечение инсомнии часто рекомендуется начинать именно с этой группы ЛП, поскольку они являются достаточно безопасными (особенно, если у пациента ранее отсутствовал опыт приема снотворных ЛП). На фармацевтическом рынке данная группа представлена в виде следующих лекарственных форм: настойки, таблетки и седативные сборы (Успокоительные сборы №2 и №3), включающих в свой состав снотворные и успокаивающие вещества Валерианы лекарственной, Пустырника пятилопастного, Мята перечной, Пиона уклоняющегося, Мелиссы лекарственной, Эшшольции и др. Особенность назначения: для устранения повышенной возбудимости и уменьшения тревожности их следует принимать не только в ночное, но и в дневное время. Недостатки: могут спровоцировать развитие аллергических реакций, а также быть недостаточно эффективными.

Бензодиазепины (Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, Клоназепам, Медазепам, Оксазепам, Диазепам, Лоразепам, Мидазолам, Нитразепам) [15, 18, 23, 29]. Бензодиазепины рекомендуется назначать при коррекции острых интрасомнических либо сочетанных РС, также они показаны при выраженном тревожно-фобическом компоненте. Одним из самых часто назначаемых ЛП, является Феназепам – бромдигидрохлорфенилбензодиазепин. Так же у 90% пациентов с расстройствами поведения в быстром сне отмечается положительный эффект при применении Клоназепам. Недостатки: большинство ЛП из данной группы утяжеляют СОАС (т.к. оказывают миорелаксирующий эффект); могут кумулироваться в организме, что приводит к снижению когнитивных функций, привыканию, зависимости и синдрому «отмены»; при увеличении дозы развивают различные осложнения (аллергические реакции, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и пр.); повышают риск смертности; не следует назначать пациентам старше 60 лет (т.к. есть риск падений и перелома шейки бедра).

Небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов (Z-гипнотики): залеплон, зопиклон, золпидем [5, 28, 29, 34]. Z-гипнотики являются наиболее современной группой снотворных ЛП, они показаны для терапии острой и хронической бессонницы. Достоинства: отсутствие привыкания при использовании на необходимый срок; физиологичность действия; короткий период полувыведения, следовательно, отсутствие расстройств при дневном бодрствовании. Залеплон при правильном применении не вызывает постсомнических нарушений; миорелаксации; не оказывает влияние на психомоторные и когнитивные функции; дает возможность человеку реализовывать полноценную социальную активность в течение дня. Отмечается, что Зопиклон в 4,3 раза увеличивает риск падения у пациентов пожилого возраста, в то же время при длительном применении данного ЛП у этой категории пациентов его кумуляция в организме минимальна. Золпидем отличается наименьшей токсичностью, после приема утреннее пробуждение обычно легкое, без признаков вялости, разбитости и сонливости. Недостатки: чаще могут вызывать падения и переломы костей у пожилого населения (особенно, когда они принимаются в повышенных дозах или совместно с другими психоактивными веществами); повышенный риска снохождения и галлюцинаций; при длительном приеме вызывают привыкание, физическую и психическую зависимость.

Антагонист гистаминовых H1-рецепторов – Доксиламин (МНН) (12, 18, 28, 36). На фармацевтическом рынке данное МНН фигурирует под ТН – Донормил (и его дженерики) – это антигистаминный ЛП с седативным эффектом для кратковременного применения, в терапии инсомнии с успехом применяется более 50 лет в странах Европы. Достоинства: помимо снотворного действия, оказывает успокаивающее; имеет хороший профиль безопасности (можно применять на любом этапе беременности); увеличивает не только продолжительность и улучшает качество сна, но и не нарушает физиологические фазы нормального сна и циркадные ритмы. Недостатки: длительность применения ограничена из-за возникающих побочных эффектов, которые связаны с холиноблокирующим действием (отрицательное влияние на ткань простаты, повышение внутриглазного давления, ухудшение сердечной проводимости и моторики желудочно-кишечного тракта).

Данная группа ЛП так же включает дифенгидрамин и хлоропирамин [12, 24, 30, 35] – противоаллергические ЛП первого поколения, которые имеют побочный седативный эффект и, к сожалению, еще можно встретить случаи их применения на практике в качестве снотворных ЛП, что впоследствии может негативно повлиять на нервные и психомоторные функции. Согласно Европейскому руководству по диагностике и лечению бессонницы данные ЛП не рекомендуются в качестве снотворных из-за их недоказанной эффективности.

Мелатонинсодержащие препараты – мелатонин [12, 15, 39, 40]. Мелатонин – одноименный синтетический аналог гормона эпифиза. На фармацевтическом рынке представлен под ТН – Мелаксен (и его дженерики), а также в виде комбинации Мелатонина с седативными средствами растительного происхождения (Мяты перечной листьев масло, Пустырника травы экстракт). Достоинства: улучшает субъективные параметры сна; имеет физиологичное действие на организм, благодаря чему нормализуются все этапы сна и устраняется сонливость днем; имеет доказанную эффективность у пациентов пожилой группы (т.к. у данной категории пациентов начинает происходить недостаточная выработка эндогенного мелатонина); безопасность и эффективность показаны в разных исследованиях; отсутствие развития зависимости (поэтому часто применяются у пациентов с различными когнитивными нарушениями). Недостатки: может оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию и выработку половых гормонов, вследствие чего не рекомендуется в молодом возрасте (в особенности у детей и подростков); имеет редкие побочные эффекты (головная боль, головокружение, тошнота, сонливость); по некоторым данным все же обладает низкой эффективностью или она вовсе отсутствует.

Препараты брома – Бромкамфора [12, 28]. Бромкамфора (Доброкам) относится к ЛП выбора для краткосрочного лечения инсомнии, в т.ч. при сопровождающихся патологиях сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Барбитураты – фенобарбитал [12, 14, 15, 30]. Барбитураты использовались в качестве снотворных ЛП с 1910-х гг. на протяжении около 50 лет, но из-за выявленных побочных эффектов (привыкание, зависимость, синдром отмены, нейротоксичность и тератогенность) большинство из них на данный момент не производится. К данной группе относится Фенобарбитал, подлежащий предметно-количественному учету, применяется в качестве противосудорожного резервного ЛП для терапии тяжелых форм эпилепсии. Данная группа ЛП является устаревшей, но несмотря на это, в настоящее время бесконтрольно применяется населением. Главные недостатки: развитие зависимости; чрезмерная седация; возникновение когнитивных расстройств и нарушений двигательных функций; угнетение дыхания при передозировке.

Фабомотизол [12]. Данный ЛП присутствует только на российском фармацевтическом рынке и выпускается под ТН – Афобазол и Афобазол Ретард. Фабомотизол одновременно имеет транквилизирующие и стимулирующее действие, хорошо переносится, но обладает кумулирующим эффектом, поэтому его действие проявляется постепенно.

Антидепрессанты с седативным действием (Тразодон, Миртазапин, Миансерин, Агомелатин, Хлордиазепоксид, Амитриптилин, Пипофезин, Флувоксамин, Эсциталопрам, Имипрамин, Венлафаксин, Флуоксетин), [10, 12, 26, 28]. Данная группа ЛП часто применяется в низких дозировках для лечения пациентов с депрессией и РС. Достоинства при надлежащем применении: не вызывают зависимость и привыкание; не имеют амнестический и миорелаксирующий эффекты. При этом у пациентов с когнитивными нарушениями и депрессией предпочтение следует отдавать ЛП, снижающим выраженность когнитивных расстройств (Эсциталопрам, Флувоксамин); для предотвращения приступов катаплексии рекомендуется Имипрамин, в меньшей степени – Венлафаксин и Флуоксетин; в резистентных случаях расстройств поведения в быстром сне применяют Амитриптилин; при остром лечении бессонницы может быть эффективен Тразодон. Следует помнить, что назначение данной группы ЛП должно осуществляться врачами соответствующих специальностей (психиатрами, неврологами или сомнологами) с учетом противопоказаний, правильных дозировок и наблюдением за пациентом.

Нейролептики (Промазин, Хлорпротиксен, Рисперидон, Кветиапин, Оланзапин, Алимемазин, Клозапин, Тиоридазин), [12, 25, 35, 40]. Нейролептики обычно применяют для коррекции эмоционального состояния и купирования РС (особенно при хронической инсомнии), при шизофрении и тревожных расстройствах. Недостатки: ухудшают когнитивные нарушения; вызывают дневную сонливость; по некоторым источникам имеют недоказанную эффективность.

Дофаминергические препараты (Прамипексол, Ропинирол, Бромкриптин), [6, 23, 28]. Данная группа ЛП назначается в небольших дозах при СБН в качестве первой линии. Прамипексол применяют в резистентных случаях расстройств поведения в быстром сне. Однако данная группа ЛП может вызывать инсомнию и психотические нарушения.

Антиконвульсанты – противосудорожные ЛП (Карбамазепин, Габапентин, Прегабалин, Ламотриджин), [12, 23, 28, 31]. Их обычно применяют при болевом синдроме, в резистентных случаях расстройств поведения в быстром сне, а также при невропатических формах СБН.

Аминофенилмасляная кислота – Фенибут [10, 28]. Это ноотропный ЛП с седативным действием, который может назначаться при легких РС и использоваться в качестве начала терапии, а также в педиатрической практике при лечении инсомнии.

Дополнительный прием микроэлементов [7, 23, 25, 38]. Следует отметить значимость некоторых микроэлементов в терапии РС. Например, несмотря на то, что связь железа и РС не изучена полностью, было доказано, что при нормализации его уровня в крови длительность сна у детей с железodefицитной анемией увеличивается. Кроме того, при СБН так же обращают внимание на уровень данного микроэлемента в крови, т.к. он необходим для синтеза дофамина, влияющего на функционирование центральной нервной системы, поэтому при выявлении дефицита железа назначается его курсовой прием. L-5-гидрокситриптофан так же может быть полезен при РС, поскольку он является предшественником мелатонина и серотонина, обладая физиологичностью, он не влияет на когнитивную функцию и пробуждение. В некоторых исследованиях также было показано положительное влияние витамина D на сон. Дефицит магния, в т.ч. в педиатрической практике является фактором повышенного риска развития РС, т.к. он влияет на выработку гормона сна – мелатонина, в данном случае назначаются ЛП с этим микроэлементом.

К основным методам нелекарственной терапии РС относятся [11, 13, 14, 15]: гигиена сна (способность расслабляться, избегать употребления кофеина, никотина, алкоголя, тяжелой пищи, ложиться спать и вставать в одно и то же время и т.д.), данный метод является важным и неотъемлемым компонентом лечения любых форм РС; психотерапевтические методы: когнитивно-поведенческая терапия (многокомпонентный психологический подход, направленный на нормализацию сна, устранение хронической инсомнии в том числе); рациональная психотерапия (метод, основанный на разъяснении и логическом убеждении), релаксационные методы (основаны на мышечной релаксации), метод биологической обратной связи (основан на развитии у пациента навыков самоконтроля и саморегуляции различных функций организма) и др.; водные процедуры – бальнеотерапия (особенно йодобромные ванны), оказывающая седативный и антистрессовый эффекты; физиотерапия: электросон (воздействие на головной мозг низкочастотным импульсным током), магнитотерапия (действие магнитными полями различных параметров на организм), климатотерапия (использование влияний климатических факторов — температуры, влажности воздуха и т.д.), хромотерапия (воздействие световым и цветовым спектрами на рецепторы кожи и глаз человека), лимфопресс (воздействие переменным давлением на различные части тела, стимулирующее венозный, лимфатический отток), гидротерапия (использование воды в виде обливаний, душа, обертываний и т.д.), аэроионотерапия (использование ионизированного воздуха) и др.; фототерапия – метод, заключающийся в световом воздействии с использованием лечебных ламп, часто применяемый при сезонных депрессиях, данный метод может оказать определенную помощь в рамках проведения «лекарственных каникул», особенно у пациентов, которые длительное время применяют препараты бензодиазепинового ряда; энцефалофония – метод, основанный на прослушивании перед сном записи, которая представляет собой преобразованную электроэнцефалограмму головного мозга в музыку по специальному алгоритму; ароматерапия, применяемая в виде массажа с эфирными маслами, ингаляций, испарений, ароматических ванн и др.; лечебная музыка и «природные шумы» – это методы акустического воздействия, которые обладают успокаивающим эффектом и приводят к засыпанию (шумы дождя, морского прибоя, водопада, шорохи леса, пение птиц); точечный массаж и иглоукалывание – методы, заключающиеся в воздействии на определенные точки на теле человека, при этом могут развиваться процессы саморегуляции организма и, таким образом, улучшается качество сна.

В ходе изучения научных трудов выявлено, что нелекарственная терапия РС (особенно хронического) является менее дорогостоящей и с меньшими побочными эффектами по сравнению с ЛТ, но требует много времени и усилий для получения нужного результата, например, когнитивно-поведенческая терапия в реальной клинической практике требует специальной подготовки и длительную работу с пациентом [28], поэтому выбор делается чаще всего именно в пользу ЛТ.

### **Общие рекомендации при выборе и назначении снотворных ЛП**

Анализ научных трудов, в которых имеются рекомендации по назначению и применению снотворных ЛП показал, что есть ключевые моменты, которые лежат в основе терапии РС [11, 15, 32, 33]: использовать преимущественно ЛП короткого действия; длительность приема снотворных ЛП не должна превышать 3 недели (оптимально – 10-14 дней), данная рекомендация предотвращает развитие привыкания и зависимости, однако по некоторым источникам курс применения может достигать до 21 дня; пациентам, длительно принимающим снотворное ЛП, рекомендуется проводить «лекарственные каникулы», что позволяет уменьшить его дозу или вовсе заменить; при необходимости возможен однократный прием снотворных ЛП; применение таких групп ЛП, как бензодиазепины, нейролептики не рекомендовано, т.к. они способны усугублять когнитивные расстройства и дневную сонливость; рекомендуется начинать ЛТ РС с безрецептурных ЛП (седативные средства растительного происхождения, Мелатонин) ввиду их

безопасности, при отсутствии эффективности в течение 3-5 ночей, следует назначать сильнодействующие снотворные ЛП, обладающие минимальным риском формирования зависимости и привыкания (например, Доксиламин, Зопиклон, Золпидем, Залеплон и др.).

### **Возрастные особенности терапии РС**

Согласно рекомендациям, при назначении снотворных ЛП, указанным во многих научных трудах, особое внимание уделяется возрастным особенностям отдельных категорий населения.

Ранее уже указывались особенности применения некоторых ЛП у пожилых пациентов, поэтому приведем основные принципы ЛТ у данной группы [15, 17, 18]: рекомендуется учитывать особенности фармакокинетики и фармакодинамики, зависящих от возрастных изменений органов и систем (например, изменение ферментной активности печени, из-за чего замедляется действие ЛП), поэтому следует назначать 1/2 суточной дозы ЛП, а также необходимо учитывать их возможное взаимодействие с другими ЛП, применяемыми пациентами; необходимо учитывать хронический характер течения многих заболеваний у пожилых пациентов, что влияет на длительность лечения, если после окончания терапии возникает необходимость ее продолжить, то следует обратить внимание на прерывистую терапию; рекомендуется назначать тщательно подобранную монотерапию, учитывающую ранние пробуждения, в таком случае применение короткодействующих ЛП не всегда эффективно; многие ЛП, применяемые при соматических заболеваниях, могут обладать дополнительным снотворным действием (например, Циннаризин, относящийся к нейролептикам), при игнорировании данного фактора и назначении ЛП для лечения РС могут возникнуть осложнения; при малейших колебаниях цикла «сон-бодрствование» следует воздерживаться от назначения снотворных ЛП, в этом случае можно рассматривать Мелатонин; следует помнить о нелекарственной терапии, предусматривающей исключение ЛП, провоцирующих РС, улучшение гигиены сна, проведение когнитивно-поведенческой терапии и др.

На данный момент четких схем для терапии РС в педиатрической практике нет. Ранее были указаны особенности применения некоторых ЛП при РС у данной категории пациентов, поэтому рассмотрим дополнительные особенности и рекомендации [8, 25, 29, 37]: следует помнить, что у детей могут быть поведенческие РС, чаще связанные с проблемой засыпания или ночного пробуждения, зависящие от наличия многих факторов (например, кормление, присутствие родителей в непосредственной близости, укачивание на руках и др.); нелекарственная терапия является первоочередной, но в том случае, если когнитивно-поведенческая терапия и другие виды данной терапии оказались неэффективными, рекомендуется ЛТ. Лечение, как правило, основывается на рекомендациях терапии взрослых пациентов. Если у ребенка есть сопутствующие психические состояния (депрессия, тревога и др.), то рекомендуются назначение соответствующих ЛП (например, Тразодона или Миртазапина); имеются данные об эффективности применения Мелатонина у детей с задержкой психического развития, иногда целесообразно использовать побочный седативный эффект некоторых ноотропов (например, Аминофенилмасляной кислоты); необходимо помнить, что некоторые виды РС являются характерными для детей и обычно проходят по мере их взросления (снохождение, сноговорение, бруксизм, ночной энурез, ночные кошмары и др.).

### **Заключение**

Анализ результатов научных исследований вопросов терапии расстройств сна показал, что сон является одним из основополагающих процессов, поддерживающих качество жизни человека, при этом неудовлетворенность сном встречается более чем у 45% населения. Отмечено, что расстройства сна согласно МКБ-10 классифицируются на множество видов, и их возникновение связано с целым рядом факторов, обуславливающих проблемы в области лекарственной терапии, в соответствии с которыми решение о рекомендациях и тактике лечения должно приниматься врачом с учетом индивидуальных особенностей пациента в каждом конкретном случае.

### **Литература (references)**

1. Абсатарова Ю.С., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н. Взаимосвязь сомнологических и метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников // Доктор.Ру. – 2016. – №8-9 (125-126). – С. 57-62.

- [Absatarova Yu.S., Sheremet'eva E.V., Andreeva E.N. Doktor.Ru. The relationship of dental and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. – 2016. – N8-9 (125-126). – P. 57-62. (in Russian)]
2. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В. и др. Терапия инсомнии // Неврология и ревматология: Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2013. – №1. – С. 29-33. [Akarachkova E.S., Vershinina S.V., Kotova O.V. i dr. Nevrologiya i revmatologiya: Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum. Insomnia therapy. – 2013. – N1. – P. 29-33. (in Russian)]
  3. Акарачкова Е.С., Громова О.А., Котова О.В. Инсомния как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Лечащий врач. – 2016. – №5. – С. 12. [Akarachkova E.S., Gromova O.A., Kotova O.V. Lechashchii vrach. Insomnia as a risk factor for cardiovascular diseases. – 2016. – N5. – P. 12. (in Russian)]
  4. Артемьев Д.В., Обухова А.В. Синдром беспокойных ног // Нервные болезни. – 2013. – №3. – С. 2-9. [Artem'ev D.V., Obukhova A.V. Nervnye bolezni. Restless legs syndrome. – 2013. – N3. – P. 2-9. (in Russian)]
  5. Бузунов Р.В. Лечение бессонницы: смена парадигмы // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т.3, №4-2. – С. 81-86. [Buzunov R.V. Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie. Insomnia Treatment: Paradigm Shift. – 2019. – V.3, N4-2. – P. 81-86. (in Russian)]
  6. Голенков А.В. Нарушения сна при психических расстройствах // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №22. – С. 22-29. [Golenkov A.V. Effektivnaya farmakoterapiya. Sleep disorders in mental disorders. – 2014. – N22. – P. 22-29. (in Russian)]
  7. Головачева В.А., Табеева Г.Р. Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магния // Медицинский совет. – 2021. – №2. – С. 94-100. [Golovacheva V.A., Tabeeva G.R. Meditsinskii совет. Neurotic disorder, headache, stress: the experience of managing a comorbid patient and the role of magnesium preparations. – 2021. – N2. – P. 94-100. (in Russian)]
  8. Кельмансон И.А. Экологические и клиничко-биологические аспекты нарушений циркадианных ритмов сон-бодрствование у детей и подростков // Биосфера. – 2015. – Т.7, №1. – С. 131-145. [Kel'manson I.A. Biosfera. Ecological and clinical-biological aspects of circadian rhythms sleep-wake disorders in children and adolescents. – 2015. – V.7, N1. – P. 131-145. (in Russian)]
  9. Ковров Г.В., Посохов С.И. Бессонница не страшна - опасен страх перед ней. // Русский медицинский журнал. – 2016. – Т.24, №24. – С. 1627-1630. [Kovrov G.V., Posokhov S.I. Russkii meditsinskii zhurnal. Insomnia is not terrible - the fear of it is dangerous. – 2016. – V.24, N24. – P. 1627-1630. (in Russian)]
  10. Корабельникова Е.А. Лечение инсомний у больных с невротическими расстройствами // Медицинский совет. – 2015. – №10. – С. 54-59. [Korabel'nikova E.A. Meditsinskii совет. Treatment of insomnia in patients with neurotic disorders – 2015. – N10. – P. 54-59. (in Russian)]
  11. Корабельникова Е.А. Психотерапия инсомнии: роль сомнолога и психотерапевта // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №22. – С. 36-43. [Korabel'nikova E.A. Effektivnaya farmakoterapiya. Insomnia psychotherapy: the role of a somnologist and a psychotherapist. – 2014. – N22. – P. 36-43. (in Russian)]
  12. Кузюкова А.А., Рачин А.П. Диагностика и терапия бессонницы - современное состояние проблемы (в помощь практикующему врачу) // Медицинское обозрение. – 2019. – Т.3, №7. – С. 11-16. [Kuz'yukova A.A., Rachin A.P. Meditsinskoe obozrenie. Diagnosis and therapy of insomnia - the current state of the problem (to help the practitioner). – 2019. – V.3, N7. – P. 11-16. (in Russian)]
  13. Курушина О.В., Барулин А.Е., Багирова Д.Я. Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике // Медицинский совет. – 2019. – №6. – С. 20-24. [Kurushina O.V., Barulin A.E., Bagirova D.Ya. Meditsinskii совет. Modern approaches to the treatment of insomnia in general therapeutic practice. – 2019. – N6. – P. 20-24. (in Russian)]
  14. Курушина О.В., Барулин А.Е., Бабушкин Я.Х. и др. Нарушения сна в общесоматической практике // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – №4 (48). – С. 3-7. [Kurushina O.V., Barulin A.E., Babushkin Ya.Kh. i dr. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. Sleep disorders in general somatic practice. – 2013. – N4 (48). – P. 3-7. (in Russian)]
  15. Курушина О.В., Куракова Е.А., Рязанцева С.В. Диагностика и лечение инсомнии // Лекарственный вестник. – 2014. – Т.8, №2(54). – С. 24-29. [Kurushina O.V., Kurakova E.A., Ryazantseva S.V. Lekarstvennyi vestnik. Diagnosis and treatment of insomnia. – 2014. – V.8, N2(54). – P. 24-29. (in Russian)]
  16. Лапик С.В. Инсомнии у медицинских работников: теоретические аспекты (обзор литературы) // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – Т.22, №1(105). – С. 141-145. [Lapik S.V. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. Insomnia in medical workers: theoretical aspects (literature review). – 2021. – V.22, N1(105). – P. 141-145. (in Russian)]
  17. Левин Я.И. Современная терапия нарушений сна: мировой и российский опыт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Сборник клинических лекций «Медицина сна: новые возможности терапии». – М.: МедиаСфера, 2002. – С. 17-27. [Levin Ya.I. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova, Sbornik klinicheskikh lektcii «Meditsina sna: novye vozmozhnosti terapii». Modern therapy of sleep disorders: world and Russian experience. – М.: Mediasphere, 2002. – P. 17-27. (in Russian)]

18. Лысова Е., Кривецкий В., Варавина Л. Нарушения сна как проблема превентивной гериатрии // Врач. – 2015. – №6. – С. 35-37. [Lysova E., Krivetskii V., Varavina L. Vrach. Sleep disorders as a problem of preventive geriatrics. – 2015. – N6. – P. 35-37. (in Russian)]
19. Ляшенко Е.А., Левин О.С. Расстройства сна в клинической практике // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2017. – №1. – С. 22-28. [Lyashenko E.A., Levin O.S. Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii. Sleep disorders in clinical practice. – 2017. – N1. – P. 22-28. (in Russian)]
20. Малеина А.Ю., Колоколов О.В., Колоколова А.М. Нарушения сна и снижение когнитивных функций у лиц пожилого возраста: физиологическая норма или патология? // Лечащий врач. – 2016. – №6. – С. 53. [Maleina A.Yu., Kolokolov O.V., Kolokolova A.M. Lechashchii vrach. Sleep disorders and cognitive decline in the elderly: physiological norm or pathology? – 2016. – N6. – P. 53. (in Russian)]
21. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А. Значение нарушений сна при сахарном диабете // Русский медицинский журнал. – 2016. – №1. – С. 42-46. [Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A., Gubkina V.A. Russkii meditsinskii zhurnal. The importance of sleep disorders in diabetes mellitus. – 2016. – N1. – P. 42-46. (in Russian)]
22. Полуэктов М.Г. Диагностика и возможности коррекции расстройств сна у женщин в климактерии // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т.7, №2. – С. 56-64. [Poluektov M.G. Problemy zhenskogo zdorov'ya. Diagnostics and possibilities of correction of sleep disorders in women in menopause. – 2012. – V.7, N2. – P. 56-64. (in Russian)]
23. Полуэктов М.Г. Нарушения сна в практике невролога // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №4. – С. 18-24. [Poluektov M.G. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. Sleep disorders in the practice of a neurologist. – 2012. – N4. – P. 18-24. (in Russian)]
24. Полуэктов М.Г., Ляшенко Е.А. Возможности коррекции инсомнии у пожилых пациентов // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №22. – С. 44-49. [Poluektov M.G., Lyashenko E.A. Effektivnaya farmakoterapiya. Possibilities of correction of insomnia in elderly patients. – 2014. – N22. – P. 44-49. (in Russian)]
25. Полуэктов М.Г., Пчелина П.В. Возможности диагностики расстройств сна в амбулаторной практике врача-невролога // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №49. – С. 14-23. [Poluektov M.G., Pchelina P.V. Effektivnaya farmakoterapiya. The possibilities of diagnosing sleep disorders in the outpatient practice of a neurologist. – 2014. – N49. – P. 14-23. (in Russian)]
26. Полуэктов М.Г. Инсомния и расстройства дыхания во сне: возможности коррекции // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т.19, №15. – С. 948-953. [Poluektov M.G. Russkii meditsinskii zhurnal. Insomnia and sleep breathing disorders: correction possibilities. – 2011. – V.19, N15. – P. 948-953. (in Russian)]
27. Преображенская И.С. Расстройства сна и их значение в развитии когнитивных нарушений // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – №4. – С. 49-54. [Preobrazhenskaya I.S. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. Sleep disorders and their significance in the development of cognitive disorders. – 2013. – N4. – P. 49-54. (in Russian)]
28. Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Диагностический и лечебный алгоритм при жалобах на нарушение сна // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т.2, №4. – С. 18-24. [Pchelina P.V., Poluektov M.G. Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie. Diagnostic and therapeutic algorithm for complaints of sleep disorders. – 2018. – V.2, N4. – P. 18-24. (in Russian)]
29. Савицкий И.С. Актуальные принципы диагностики и фармакотерапии расстройств сна неорганической природы // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т.9, №3. – С. 463-469. [Savitskii I.S. Nevrologiya i neirokhirurgiya. Vostochnaya Evropa. Current principles of diagnostics and pharmacotherapy of sleep disorders of inorganic nature. – 2019. – V.9, N3. – P. 463-469. (in Russian)]
30. Сиволап Ю.П. Тихая аддикция: злоупотребление снотворными средствами // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 2». – 2014. – №22. – С. 30-34. [Sivolap Yu.P. Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya. Spetsvypusk «Son i ego rasstroistva – 2». Silent addiction: abuse of sleeping pills. – 2014. – N22. – P. 30-34. (in Russian)]
31. Стрыгин К.Н. Инсомния как симптом расстройств сна // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – №35. – С. 72-79. [Strygin K.N. Effektivnaya farmakoterapiya. Insomnia as a symptom of sleep disorders. – 2017. – N35. – P. 72-79. (in Russian)]
32. Стрыгин К.Н. Нарушения сна в пожилом возрасте // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №12. – С. 56-62. [Strygin K.N. Effektivnaya farmakoterapiya. Sleep disorders in old age. – 2013. – N12. – P. 56-62. (in Russian)]
33. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.В. Инсомния // Медицинский совет. – 2017. – №S. – С. 52–58. [Strygin K.N., Poluektov M.V. Meditsinskii sovet. Insomnia. – 2017. – NS. – P. 52–58. (in Russian)]
34. Тарасевич Е.В. Медикаментозная коррекция нарушений сна и зависимости от снотворных и седативных препаратов // Рецепт. – 2021. – Т.24, №5. – С. 625-633. [Tarasevich E.V. Retsept. Medical correction of sleep disorders and dependence on sleeping pills and sedatives. – 2021. – V.24, N5. – P. 625-633. (in Russian)]
35. Якупов Э.З., Трошина Ю.В., Артемьева Д.В. Вопросы медикаментозной коррекции нарушений сна в условиях стационара // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – Т.119, №4-2. – С. 69-72. [Yakupov

- E.Z., Troshina Yu.V., Artem'eva D.V. Zhurnal nevrologii i psikhatrii. Issues of drug correction of sleep disorders in a hospital setting. – 2019. – V.119, N4-2. – P. 69-72. (in Russian)]
36. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Westchester, III: American Academy of Sleep Medicine. – 2005.
37. Badin E., Haddad C., Shatkin J.P. Insomnia: the sleeping giant of pediatric public health // Current Psychiatry Reports. – 2016. – N18(5). – P. 47. doi: 10.1007/s11920-016-0687-0. – PMID: 26993792.
38. Bruni O., Angriman M. Pediatric insomnia: new insights in clinical assessment and treatment options // Archives Italiennes de Biologie. – 2015. – N153(2-3). – P. 144-156. doi 10.12871/000398292015239
39. De Crescenzo F., D'Alò G.L., Ostinelli E.G., Ciabattini M. et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis // Lancet. – 2022. – V.16, N.400(10347). – P.170-184. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9. – PMID: 35843245.
40. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // Journal of Sleep Research. – 2017. – N26 (6). – P. 675-700. doi: n10.1111/jsr.12594. – PMID: 28875581.

### Информация об авторах

*Солтангишиева Алифа Абдулмуковна* – аспирант кафедры фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: derzalifa@gmail.com

*Бат Нафисет Масхуодовна* – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: batnm@ksma.ru

*Никифорова Елена Борисовна* – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: nikiiforovaeb@ksma.ru

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

Поступила 26.02.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 615.825

3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина,  
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.14 EDN: ECFUCY

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**© Соколов Д.С.<sup>1</sup>, Федорова Н.И.<sup>2</sup>, Федоскина Е.М.<sup>2</sup>, Алоина О.С.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский базовый медицинский колледж имени К.С. Константиновой, Россия, 214018, Смоленск, ул. Кирова, 57<sup>2</sup>Смоленский государственный университет спорта, Россия, 214018, Смоленск, пр. Гагарина, 23*Резюме***Цель.** Определить эффективность разработанной нами методики физической реабилитации при новой коронавирусной инфекции на восстановительном этапе лечения.**Методика.** Разработана и применена на практике методика физической реабилитации; эффективность методики определялась по функциональным тестам – упрощенный звуковой тест с произнесением цифр на выдохе (толерантность к гипоксии) и оценка по шкале Борга (толерантность к физической нагрузке), достоверность произошедших изменений оценивалась методами математической статистики (t-критерий Стьюдента).**Результаты.** Разработанная методика (динамические физические упражнения в сочетании с дыхательными упражнениями, четкие рекомендации по темпам расширения физической активности), оказалась эффективной для реабилитации больных новой коронавирусной инфекцией, вызванной Sars-CoV-2, так как пациенты из экспериментальной группы, занимавшиеся по ней, продемонстрировали более быстрые темпы и более высокие качественные показатели улучшения по всем исследуемым тестам (упрощенный звуковой тест: на 14 день; шкала Борга: на 14 день), в отличие от пациентов из контрольной группы, применявших стандартную методику, в результате которой улучшение состояния исследуемых параметров отмечалось позднее, а качественные изменения значительно уступали изменениям в экспериментальной группе (упрощенный звуковой тест: на 21 день; шкала Борга: на 21 день), достоверные различия между контрольной и экспериментальной группами были отмечены на 21 день для упрощенного звукового теста и шкалы Борга.**Заключение.** Разработанная методика физической реабилитации доказала свою эффективность и безопасность для реабилитации больных новой коронавирусной инфекцией, так как пациенты из экспериментальной группы, занимавшиеся по ней, продемонстрировали значительное улучшение по всем исследуемым показателям.**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, COVID-19, физическая реабилитация, дыхательная гимнастика**THEORETICAL ASPECTS AND PRACTICAL SIGNIFICANCE OF THE USE OF MEANS OF PHYSICAL REHABILITATION IN A NEW CORONAVIRUS INFECTION**Sokolov D.S.<sup>1</sup>, Fedorova N.I.<sup>2</sup>, Fedoskina E.M.<sup>2</sup>, Aloina O.S.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk Basic Medical College named after K.S.Konstantinova, 57, Kirova St., 214018, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk State University of Sports, 23, Russian Federation, Gagarin Ave., 214018, Smolensk, Russia*Abstract***Objective.** To determine the effectiveness of the method of physical rehabilitation developed by us for a new coronavirus infection at the recovery stage of treatment.**Methodology.** A method of physical rehabilitation was developed and put into practice; the effectiveness of the technique was determined by functional tests – a simplified sound test with the utterance of numbers on exhalation (tolerance to hypoxia) and an assessment on the Borg scale (tolerance to physical exertion), the reliability of the changes was evaluated by methods of mathematical statistics (Student's t-criterion).

**Results.** The developed technique (dynamic physical exercises in combination with breathing exercises, clear recommendations on the rate of expansion of physical activity) proved to be effective for the rehabilitation of patients with a new coronavirus infection caused by Sars-CoV-2, as patients from the experimental group who were engaged in it demonstrated faster rates and higher quality indicators of improvement in all the studied tests (simplified sound test: on day 14; Borg scale: on day 14), in contrast to patients from the control group who used a standard technique, as a result of which the improvement in the condition of the studied parameters was noted later, and the qualitative changes were significantly inferior to the changes in the experimental group (simplified sound test: on day 21; scale Borg: on day 21), significant differences between the control and experimental groups were noted on day 21 for the simplified sound test and the Borg scale.

**Conclusion.** The developed method of physical rehabilitation has proven its effectiveness and safety for the rehabilitation of patients with a new coronavirus infection, as patients from the experimental group who were engaged in it showed significant improvement in all the studied indicators.

*Keywords:* new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, Covid-19, physical rehabilitation, respiratory gymnastics

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ) – опасная, потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. С момента публикации первых временных методических рекомендаций по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации при новой коронавирусной инфекции и до выхода их самой современной версии для ученых и клиницистов сохраняется возможность применения новых адаптированных методик лечения и реабилитации [5, 6]. Не останавливаясь только лишь на этиотропной терапии Covid-19, исследователи уделяют большое внимание средствам физической реабилитации, которые при комплексном подходе к НКВИ, теоретически способны улучшить течение заболевания и минимизировать риски возникновения осложнений после перенесённой инфекции [7].

Цель исследования – определить эффективность разработанной нами методики физической реабилитации при новой коронавирусной инфекции на восстановительном этапе лечения.

## Методика

Исследование реабилитационного потенциала и эффективности реабилитационных мероприятий больных новой коронавирусной инфекцией проводилось на базе ОГБУЗ «Смоленская ЦРБ» на участке Фельдшерского пункта в период с мая 2021 г. по октябрь 2022 г.

В эксперименте суммарно приняли участие 40 человек, диагноз «Новая коронавирусная инфекция, вызванная Sars-CoV-2, идентифицированная ПЦР-мазка, осложненная внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией менее 20% поражения». Далее методом случайной выборки все респонденты были разделены на две группы: экспериментальную (ЭГ) и контрольную (КГ). До проведения эксперимента группы были однородны и значимых различий между ними выявлено не было. Такое разделение пациентов повышает достоверность исследования за счет единообразия проявлений НКВИ среди составляющих каждой группы.

В экспериментальной группе использовалась предлагаемая нами методика физической реабилитации, в контрольной группе использовались только стандартные рекомендации от инфекциониста. Из исследования исключались пациенты, имеющие тяжелую хроническую патологию (бронхиальная астма, сахарный диабет, атеросклероз сосудов нижних конечностей, инфаркт миокарда в анамнезе, инфаркт мозга в анамнезе и другие), поскольку при малой выборке данные этих групп населения могли существенно исказить получаемые результаты. Был выбран возрастной диапазон от 45 до 55 лет. Пол, социальным статусом, выполняемой работой было решено пренебречь.

Оценка и контроль состояния пациентов проводился согласно следующим двум тестам. Упрощенный звуковой тест с произнесением цифр на выдохе [4]. Суть метода заключается в определении толерантности к гипоксии. Пациенту, находящемуся в спокойном физическом и психоэмоциональном состоянии, после обычного вдоха предлагается произнести на медленном

глубоком выдохе шепотный счет от 1 до максимально возможной цифры. Скорость счета умеренная. В норме данный показатель составляет 30 и более счетов.

Тестирование по шкале Борга [7, 12]. Данное тестирование отражает степень толерантности пациента к физической нагрузке. Исследуемому предлагается выполнять физические упражнения (марш на месте) в течение 6 минут. По истечении указанного времени пациент по шкале от 1 до 10 оценивает свое состояние на основании одышки, частоты сердечных сокращений, общего состояния, где 1 – ЧДД в пределах нормы, слабости в конечностях нет, самочувствие удовлетворительное, задание выполнено легко; 10 – задание не выполнено, чувство тяжести за грудиной, потоотделение, резко выраженная одышка, резкая слабость. Проба может быть прервана при объективном и субъективном ухудшении самочувствия пациента и не проводится при наличии серьезных нарушений в состоянии исследуемого в покое.

Пациенты обучались лечебной физкультуре и дыхательной гимнастике строго на дому после получения положительного результата ПЦР-мазка, после оценки степени тяжести их состояния, принятия решения о возможности амбулаторного ведения больных.

После обучения лечебной физической культуре и дыхательной гимнастике пациентам было рекомендовано соблюдать регулярность выполнения всех упражнений, оповещение о возникновении неадекватной реакции организма на нагрузку. Было рекомендовано соблюдать принцип постепенного увеличения длительности занятия, принцип регулярности и многократного повторения занятий в течение дня [2, 8]. Контролируемый курс физической реабилитации составил 21 день, далее пациентам рекомендовалось продолжить занятия для укрепления физической работоспособности. Форма занятий – индивидуальная и самостоятельная.

Контроль исследуемых показателей проводился после получения положительного ПЦР-мазка, через 7 дней от момента его получения (с целью ранней диагностики нежелательных последствий физической нагрузки и состояний, не связанных с двигательной реабилитацией), через 14 дней (чаще всего предшествовало выписке пациентов к труду и отмене режима самоизоляции) и спустя 21 день после постановки диагноза (тестирование проводилось на базе фельдшерского пункта).

## Результаты исследования и их обсуждение

Физическая реабилитация больных новой коронавирусной инфекцией реализовалась следующим образом. Занятия лечебной гимнастикой были направлены на улучшение вентиляции легких, газообмена и бронхиального клиренса; повышение общей физической выносливости пациента; коррекцию мышечной слабости (в особенности дыхательных мышц); повышение мобильности; преодоление стресса, беспокойства, депрессии и иных форм нарушения настроения.

Занятия состояли из сочетания физических (общеразвивающих и общеукрепляющих) и дыхательных упражнений. Подготовительная часть занятия включала упражнения, выполняемые в положении лежа. В нее входили дыхательные упражнения, динамические упражнения для мелких и средних мышечных групп. Темп средний. Длительность каждого цикла упражнений составляла 2 минуты, после чего следовал отдых в течение 1 мин. Выполнение упражнений продолжалось до суммарной длительности подготовительной части 9-10 мин. (включая паузы отдыха). Основная часть занятия. Положение пациента сидя. Включались дыхательные упражнения в сочетании с аэробными динамическими упражнениями для средних и крупных мышечных групп. Темп медленный и средний. Длительность основной части составляла 10 минут, после чего следовала 1 минута отдыха в положении сидя. Длительность основной части увеличивалась каждые 3 дня на 2 мин. и к концу второго контрольного периода (14 дней) составляла около 20 мин.

Полная вертикализация пациентов (выполнение упражнений основной части в положении стоя после положения сидя) рекомендовалась для обеих групп примерно на 6-7 день (в зависимости от динамики общего состояния). Упражнения в положении стоя теперь составляли половину основной части после упражнений в положении сидя. Сроки вертикализации устанавливались эмпирическим путем на основании индивидуальной реакции пациентов на нагрузку, динамики температуры тела, поскольку на момент исследования не существовало достоверных и клинически обоснованных сроков расширения того или иного вида двигательной активности.

Заключительная часть состояла из упражнений на расслабление, восстановление дыхания, субъективного контроля самочувствия, отдыха.

Повтор всего занятия проводился каждые 3 часа до 3-4 раз в день при хорошей переносимости. В промежутках между занятиями пациенты принимали пищу, выполняли гигиенические процедуры,

принимали лекарства, отдыхали в прон-позиции (время которой было сокращено до 20 минут в виду уплотнения режима дня).

Из лечебной гимнастики исключались упражнения с сопротивлением на вдохе и выдохе, упражнения повышающие внутрибрюшное давление, упражнения, стимулирующие отхождение мокроты (в виду того, что у пациентов отмечался малопродуктивных и сухой кашель) [3]. Противопоказаниями к физической реабилитации и так называемыми «стоп-сигналами» (симптомами, требующими немедленного прекращения нагрузки) являются: температура тела выше 38 С, усиление одышки и увеличение частоты дыхательных движений более 30 в 1 мин, сатурация менее 93%, повышение систолического артериального давления более 180 мм.рт.ст или снижение ниже 90 мм.рт.ст., появление аритмии, снижение уровня сознания [10].

Целью лечебной гимнастики являлось: восстановление физической работоспособности и предупреждение осложнений. Общие задачи лечебной гимнастики при новой коронавирусной инфекции: 1) Активное и позитивное вовлечение пациентов в лечебный процесс; 2) Усиление внешнего дыхания; 3) Улучшение функции кардио-респираторной системы; 4) Устранение гипоксии; 5) Ускорение кровообращения в нижних и верхних конечностях; 6) Повышение неспецифической сопротивляемости организма и повышение адаптационных возможностей организма к физическим нагрузкам; 7) Профилактика поствирусной астении.

Характеристика исследуемого контингента экспериментальной группы в начале эксперимента. Средний возраст контингента:  $42 \pm 9,89$ . Средний объем поражения легочной ткани:  $14,5 \pm 3,69$ . Функциональное состояние экспериментальной группы оценивалось по следующим тестам: упрощенный звуковой тест с произнесением цифр на выдохе, шкала Борга для оценки переносимости пациентом физических нагрузок.

Показатель упрощенного звукового теста с произнесением цифр на выдохе в экспериментальной группе составил:  $19,1 \pm 1,2$ . Показатель шкалы Борга в экспериментальной группе составил:  $6,7 \pm 1,06$ . Характеристика исследуемого контингента контрольной группы в начале эксперимента. Средний возраст контингента:  $42,3 \pm 9,38$ . Средний объем поражения легочной ткани:  $15 \pm 4,08$ .

Показатель упрощенного звукового теста с произнесением цифр на выдохе в контрольной группе составил:  $19,2 \pm 0,92$ . Показатель шкалы Борга в контрольной группе составил:  $6,8 \pm 1,03$ . Оценив функциональное состояние контрольной и экспериментальной групп и сделав сравнительную характеристику по исследуемым показателям (с помощью t-критерия Стьюдента), мы сделали вывод, что группы по исходному уровню функционального состояния практически идентичны и различия между группами считаются не достоверными на уровне значимости менее пяти сотых (табл. 1). Но показатели обеих групп отличаются от нормативных в сторону уменьшения.

Таблица 1. Показатели экспериментальной и контрольной групп в начале эксперимента

Показатель	Экспериментальная группа	Контрольная группа	t-критерий Стьюдента	Достоверность (p)
Возраст (M +/- m)	$42 \pm 9,89$	$42,3 \pm 9,38$	0,022	>0,05
Процент поражения легких	$14,5 \pm 3,69$	$15 \pm 4,08$	0,09	>0,05
Звуковой тест	$19,1 \pm 1,2$	$19,2 \pm 0,92$	0,07	>0,05
Шкала Борга	$6,7 \pm 1,06$	$6,8 \pm 1,03$	0,07	>0,05

После прохождения курса реабилитации, который включал в себя лечебную физическую культуру, дыхательные упражнения, все пациенты и контрольной, и экспериментальной групп были протестированы повторно по тем же показателям, что и в начале эксперимента. У большинства пациентов экспериментальной группы показатели упрощенного звукового теста с произнесением цифр на выдохе и показатели тестирования по шкале Борга улучшились по сравнению с исходными значениями.

Показатель упрощенного звукового теста с произнесением цифр на выдохе в экспериментальной группе в процессе и после проведения комплекса реабилитации на 7 день составил  $22,2 \pm 1,14$ , на 14 день составил  $24,7 \pm 1,34$ , а на 21 день –  $28,3 \pm 1,25$  (до эксперимента  $19,1 \pm 1,2$ ).

Показатель тестирования по шкале Борга в экспериментальной группе в процессе и после проведения комплекса реабилитации на 7 день составил  $5,2 \pm 0,79$ , на 14 день составил  $3,4 \pm 0,7$ , а на 21 день –  $2,2 \pm 0,79$  (до эксперимента  $6,7 \pm 1,06$ ). Данные показатели продемонстрированы в табл. 2.

Таблица 2. Показатели упрощенного звукового теста с произнесением цифр на выдохе и показатели тестирования по шкале Борга в экспериментальной группе в конце эксперимента

Звуковой тест				Шкала Борга			
В начале	7 дней	14 дней	21 день	В начале	7 дней	14 дней	21 день
19,1±1,2	22,2±1,14	24,7±1,34	28,3±1,25	6,7±1,06	5,2±0,79	3,4±0,7	2,2±0,79

В контрольной группе показатель упрощенного звукового теста с произнесением цифр на выдохе на 7 день составил  $20,2 \pm 0,79$ , на 14 день составил  $21,3 \pm 1,25$ , а на 21 день –  $23,1 \pm 0,74$  (до эксперимента  $19,2 \pm 0,92$ ). Показатель тестирования по шкале Борга в контрольной группе на 7 день составил  $6,6 \pm 0,7$ , на 14 день составил  $5,4 \pm 0,7$ , а на 21 день –  $4,5 \pm 0,71$  (до эксперимента  $6,8 \pm 1,03$ ). Данные показатели продемонстрированы в табл. 3.

Таблица 3. Показатели упрощенного звукового теста с произнесением цифр на выдохе и показатели тестирования по шкале Борга в контрольной группе в конце эксперимента

Звуковой тест				Шкала Борга			
В начале	7 дней	14 дней	21 день	В начале	7 дней	14 дней	21 день
21,6±1,43	24,2±1,03	27,4±0,84	29,9±0,88	5,7±1,16	4,3±0,67	2,4±0,52	1,2±0,42

Оценив функциональное состояние контрольной и экспериментальной групп в конце эксперимента и сделав сравнительную характеристику групп по рассматриваемым показателям, мы сделали вывод, что в результате применяемой методики пациенты из экспериментальной группы улучшили функциональное состояние своих организмов, что демонстрирует эффективность предложенной методики. Улучшились следующие показатели: показатель упрощенного звукового теста с произнесением цифр на выдохе ( $28,3 \pm 1,25$  в конце эксперимента, против  $19,1 \pm 1,2$  в начале эксперимента), что демонстрирует уменьшение степени гипоксии и улучшение респираторной функции; показатель тестирования по шкале Борга ( $2,2 \pm 0,79$  в конце эксперимента, против  $6,7 \pm 1,06$  в начале эксперимента), что демонстрирует повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение функции кардио-респираторной системы.

В контрольной группе пациентов, реабилитация которых основывалась только на стандартных рекомендациях (соблюдение длительной про-позиции, глубокое дыхание, разминка и другие), так же была отмечена положительная динамика на каждом из рассматриваемых сроков, однако все результаты контрольной группы заметно уступали результатам экспериментальной группы, уже начиная с 14 дня реабилитации, когда разница в достоверности изменений стала наиболее статистически значимой.

Контроль на 7 день в каждой группе не выявил статистически значимых изменений в состоянии исследуемых показателей, но отмечал некоторую индивидуальную положительную динамику и был необходим для ранней диагностики нежелательных побочных явлений физической активности, по его результатам оценивалась необходимость расширения двигательного режима, включающего в себя вертикализацию пациентов. Сначала проверялась достоверность произошедших изменений в функциональном состоянии занимающихся по каждому тесту в пределах каждой группы (табл. 4).

Таблица 4. Сравнение показателей экспериментальной и контрольной групп на разных этапах эксперимента

Показатель	День	Экспериментальная группа	t-критерий	Достоверность (p)	Контрольная группа	t-критерий	Достоверность (p)
Упрощенный звуковой тест	0	19,1±1,2	–	–	19,2±0,92	–	–
	7	22,2±1,14	1,87	>0,05	20,2±0,79	0,82	>0,05
	14	24,7±1,34	3,11	<0,05	21,3±1,25	1,35	>0,05
	21	28,3±1,25	5,31	<0,05	23,1±0,74	3,3	<0,05
Шкала Борга	0	6,7±1,06	–	–	6,8±1,03	–	–
	7	5,2±0,79	1,13	>0,05	6,6±0,7	0,16	>0,05
	14	3,4±0,7	2,6	<0,05	5,4±0,7	1,12	>0,05
	21	2,2±0,79	3,4	<0,05	4,5±0,71	2,13	<0,05

Далее с помощью t-критерия Стьюдента мы проверили достоверность различий в исследуемых показателях между экспериментальной и контрольной группами в установленные сроки (табл. 5).

Таблица 5. Сравнение показателей экспериментальной и контрольной групп в конце эксперимента с помощью t-критерия Стьюдента

Показатель	День	Экспериментальная группа	Контрольная группа	t-критерий	Достоверность (p)
Упрощенный звуковой тест	7	22,2±1,14	20,2±0,79	1,44	>0,05
	14	24,7±1,34	21,3±1,25	1,86	>0,05
	21	28,3±1,25	23,1±0,74	3,58	<0,05
Шкала Борга	7	5,2±0,79	6,6±0,7	1,33	>0,05
	14	3,4±0,7	5,4±0,7	2,02	>0,05
	21	2,2±0,79	4,5±0,71	2,17	<0,05

Так как эмпирическое значение t-критерия Стьюдента оказалось больше критического на уровне значимости 0,05, что свидетельствует о достоверности различий, можно сделать вывод, что методика, применяемая нами, оказалась эффективной для реабилитации больных новой коронавирусной инфекцией, вызванной Sars-CoV-2, так как пациенты из экспериментальной группы, занимавшиеся по ней, продемонстрировали более быстрые темпы и более высокие качественные показатели улучшения по всем исследуемым тестам (упрощенный звуковой тест: на 14 день; шкала Борга: на 14 день), в отличие от пациентов из контрольной группы, применявших стандартную методику, в результате которой улучшение состояния исследуемых параметров отмечалось позднее, а качественные изменения значительно уступали изменениям в экспериментальной группе (упрощенный звуковой тест: на 21 день; шкала Борга: на 21 день), достоверные различия между контрольной и экспериментальной группами были отмечены на 21 день для упрощенного звукового теста и шкалы Борга.

Таким образом, физические упражнения в сочетании с дыхательными при контролируемом объеме расширения двигательной активности способны благотворно повлиять на процесс восстановления больных и перенесших новую коронавирусную инфекцию, о чем свидетельствуют данные зарубежных авторов [10, 11, 13], и результаты проведенного нами исследования.

## Заключение

Разработанная методика физической реабилитации доказала свою эффективность и безопасность для реабилитации больных новой коронавирусной инфекцией, так как пациенты из экспериментальной группы, занимавшиеся по ней, продемонстрировали значительное улучшение по всем исследуемым показателям, нежели пациенты из контрольной группы, занимавшиеся по стандартной методике.

## Литература (references)

- Белкин А.А., Авдюнина И.А., Варако Н.А. и др. Реабилитация в интенсивной терапии. Клинические рекомендации // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – №2(78). – С. 39-43. [Belkin, A.A., Avdyunina, I.A., Varako, N.A. i dr. *Reabilitaciya v intensivnoj terapii. Klinicheskie rekomendacii* // *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. – 2017. – N2(78). – P. 39-43. (in Russian)]
- Борисова Н.С., Шумейко А.С. Дыхательная гимнастика при COVID-19: Рекомендации по восстановлению для пациентов / Н.С. Борисова, А.С. Шумейко. – Москва: Эксмо, 2021. – 112 с. [Borisova, N.S., Shumejko, A.S. *Dy`xatel'naya gimnastika pri COVID-19: Rekomendacii po vosstanovleniyu dlya pacientov* / N.S. Borisova, A.S. Shumejko. – Moskva: E ksmo, 2021. – 112 p. (in Russian)]
- Бубнова М.Г. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы / М.Г. Бубнова, А.Л. Персиянова-Дуброва, Н.П. Лямина, Д.М. Аронов // *CardioСоматика*. – 2020. – Т.11, №4. – С. 6-14 [Bubnova, M.G. *Reabilitaciya posle novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19): principy` i podxody`* / M.G. Bubnova, A.L. Persyanova-Dubrova, N.P. Lyamina, D.M. Aronov // *CardioSomatika*. – 2020. – V.11, N4. – С. 6-14 p. (in Russian)]
- Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М. и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. Консенсус экспертов Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), Российского кардиологического общества (РКО), Российского респираторного общества (РРО), Союза реабилитологов России (СРР), Российского союза нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой

- индустрии (РОСНДП). Российский кардиологический журнал. – 2021. – 26(5):4487. [Bubnova, M.G., Shlyaxto, E.V., Aronov, D.M. i dr. *Novaya koronavirusnaya infekcionnaya bolezнь COVID-19: osobennosti kompleksnoj kardiologicheskoj i respiratornoj reabilitacii. Konsensus e'kspertov Rossijskogo obshhestva kardiosomaticheskoy reabilitacii i vtorichnoj profilaktiki (RosOKR), Rossijskogo kardiologicheskogo obshhestva (RKO), Rossijskogo respiratornogo obshhestva (RRO), Soyuz reabilitologov Rossii (SRR), Rossijskogo soyuza nutriciologov, dietologov i specialistov pishhevoj industrii (ROSNDP). Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2021. – 26(5):4487 (in Russian)]*
5. Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19)». Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 14. 27.12.2021. – 232 с. [Vremennye metodicheskie rekomendacii. «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (Covid-19)». Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. Versiya 14. 27.12.2021. – 232 p. (in Russian)]
  6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). – Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 12. 21.09.2021. – 232 с. [Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (Covid-19). – Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. Versiya 12. 21.09.2021. – 232 p. (in Russian)]
  7. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (Covid-19). – Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 2. 31.07.2020. – 151 с. [Vremennye metodicheskie rekomendacii. Medicinskaya reabilitacija pri novoj koronavirusnoj infekcii (Covid-19). – Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. Versiya 2. 31.07.2020. – 151 p. (in Russian)]
  8. Гильмутдинова Л.Т. Аспекты физической реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Л.Т. Гильмутдинова, А.Р. Гильмутдинов, Э.Р. Фаизова, Э.М. Салахов, Б.Р. Гильмутдинов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – №6 (90). – С. 76-80 [Gil'mutdinova, L.T. *Aspekty fizicheskoy reabilitacii pacientov, perenessix novuyu koronavirusnyu infekciju* / L.T. Gil'mutdinova, A.R. Gil'mutdinov, E.R. Faizova, E.M. Salaxov, B.R. Gil'mutdinov // *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. – 2020. – N6 (90). – P. 76-80 (in Russian)]
  9. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion // *Med Sci Sports Exerc*. – 1982. – V.14(5). – P. 377-381.
  10. Jimeno-Almazán A., Pallarés J.G., Buendía-Romero Á., Martínez-Cava A. et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – V.18(10). – P. 5329. doi: 10.3390/ijerph18105329.
  11. Carda S., Invernizzi M., Bavikatte G., Bensmail D. et al. COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective // *Eur J Phys Rehabil Med*. – 2020. – V.56(4). – P. 515-524. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06317-0.
  12. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 // *JAMA*. – 2020. – V.324(6). – P. 603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603.
  13. Udina C., Ars J., Morandi A., Vilaró J., Cáceres C., Inzitari M. Rehabilitation in adult post-COVID-19 patients in post-acute care with Therapeutic Exercise // *J Frailty Aging*. – 2021. – V.10(3). – P. 297-300. doi: 10.14283/jfa.2021.1.

### Информация об авторах

Соколов Дмитрий Сергеевич – преподаватель, ОГБПОУ Смоленский базовый медицинский колледж имени К.С. Константиновой. E-mail: dimon.sokol6@yandex.ru

Федорова Наталья Игоревна – доктор педагогических наук, доцент, ФГБОУ ВО Смоленский государственный университет спорта. E-mail: Doc\_fni777@mail.ru

Федоскина Елена Михайловна – кандидат педагогических наук, доцент, ФГБОУ ВО Смоленский государственный университет спорта. E-mail: vladf61@yandex.ru

Алоина Ольга Сергеевна – старший преподаватель, ФГБОУ ВО Смоленский государственный университет спорта. E-mail: aos.69@mail.ru

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

Поступила 26.07.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК: 616.727.3-001.5-06-089:004

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.15 EDN: GHGLKR

**3D-МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОТОТИПИРОВАНИЕ В ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ СЛОЖНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ОБЛАСТИ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА**© Лашковский В.В.<sup>1</sup>, Иванцов В.А.<sup>1</sup>, Василевич А.Е.<sup>2</sup><sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80<sup>2</sup>Республиканское унитарное предприятие «Учебно-научно-производственный центр «Технолаб», Республика Беларусь, 230005, Гродно, ул. Гаспадарчая, 21/А*Резюме*

**Цель.** Продемонстрировать на клиническом примере значение 3D-моделирования и прототипирования для предоперационного планирования и последующего оперативного лечения сложных переломов области локтевого сустава.

**Методика.** Авторы приводят описание клинического случая лечения пациента со сложным переломом области локтевого сустава с применением в предоперационном периоде 3D-моделирования и прототипирования и последующего стабильно-функционального накостного остеосинтеза.

**Результаты.** Пациенту Г., 32-х лет, с многофрагментным ложным суставом наружной части мыщелка и головки мыщелка плечевой кости, неправильно сросшимся переломом блока, разгибательной контрактурой локтевого сустава, проведена комплексная диагностика, изготовлена 3D модель локтевого сустава, на основании которой спланировано и выполнено успешное оперативное вмешательство с последующим восстановлением функции локтевого сустава.

**Заключение.** Использование 3D-моделирования и прототипирования в предоперационном планировании оперативного лечения сложных переломов области локтевого сустава позволяет всесторонне визуализировать зону хирургического интереса, детально спланировать и провести хирургическое пособие с положительным клиническим результатом.

**Ключевые слова:** 3D-моделирование и прототипирование, сложные переломы области локтевого сустава, оперативное лечение

**3D-MODELING AND PROTOTYPING IN THE SURGICAL TREATMENT OF COMPLEX FRACTURES OF THE ELBOW JOINT REGION**Lashkovskij V.V.<sup>1</sup>, Ivancov V.A.<sup>1</sup>, Vasilevich A.E.<sup>2</sup><sup>1</sup>Grodno State Medical University, Gorkogo St., 80, 230009, Grodno, Republic of Belarus<sup>2</sup>Republican Unitary Enterprise "Educational Scientific-Production Center "Technolab", Gaspadarchaya St., 21/A, 230005, Grodno, Republic of Belarus*Abstract*

**Objective.** To demonstrate the value of 3D-modeling and prototyping for preoperative planning and subsequent surgical treatment of complex fractures of the elbow joint region using a clinical example.

**Methodology.** The authors describe a clinical case of treatment of a patient with fracture 13-C3 of the elbow joint area with the use of 3D-modeling and prototyping in the preoperative period and the subsequent stable-functional osteosynthesis.

**Results.** Patient G., 32 years old with pseudarthrosis of external condyle and capitulum humeri of the left humerus, malunion of the block fracture, extensor contracture of the elbow joint; comprehensive diagnostics was carried out, a 3D-model of the elbow joint was made. On the basis of the modeling we

planned and performed a successful surgical intervention with subsequent restoration of the elbow joint function.

**Conclusion.** Use of 3D-modeling and prototyping in the preoperative planning of the operative treatment of the complex fractures of the elbow joint region enables comprehensive visualization of the area of surgical interest, detailed planning and carrying out of the surgical treatment with the positive clinical result.

*Keywords:* 3D-modeling and prototyping, complex fractures of the elbow joint, surgical treatment

## Введение

Повреждения костей области локтевого сустава являются в большинстве случаев внутрисуставными. Эти переломы по своей сложности и неблагоприятному прогнозу значительно отличаются от других видов травм. По данным Г.А. Баирова и В.В. Горелого, процент плохих результатов лечения переломов данной анатомической области в 3-9 раз превышает таковой при лечении переломов других локализаций [1]. Сравнивая результаты консервативного и оперативного лечения внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости типа В и С, авторы отмечают отличные и хорошие результаты у 90,41% пациентов при оперативном лечении и 33% удовлетворительных и 20% неудовлетворительных результатов при консервативном [3]. При обширных посттравматических костных дефектах области локтевого сустава, неправильно консолидирующихся многофрагментных переломах с недопустимым стоянием отломков, используются технологии реконструктивно-пластической микрохирургии, направленные на замещение костных дефектов, создания артродеза и последующего тотального эндопротезирования локтевого сустава в более выгодных условиях [5, 6]. Благодаря аддитивным технологиям появляется возможность персонализации медицинских изделий и всесторонней визуализации зоны хирургического интереса. Обработка хирургических доступов и приемов позволяет сократить время операции и длительность наркоза, уменьшить травматизацию тканей и кровопотерю. Созданные с помощью 3D-печати имплантаты позволяют значительно улучшить результаты оперативного лечения пациентов травматолого-ортопедического и нейрохирургического профилей [7, 8]. Процесс 3D-печати начинается с проведения компьютерной томографии повреждённого сустава пациента. Далее полученные результаты конвертируют в трёхмерную компьютерную модель, которая отправляется на печать. 3D-принтер выращивает точную копию сустава, по данным которой создаётся имплант, максимально естественно подходящий пациенту [2].

Цель исследования – продемонстрировать на клиническом примере значение 3D-моделирования и прототипирования для предоперационного планирования и последующего оперативного лечения сложных переломов области локтевого сустава.

## Методика

На клиническом примере показано значение 3D-моделирования и прототипирования для предоперационного планирования и последующего оперативного лечения сложного перелома области локтевого сустава.

## Результаты наблюдения клинического случая

Пациент Г., 1988 г.р., поступил в УЗ «Городская клиническая больница Скорой медицинской помощи г. Гродно» 05.11.2020 г. Доставлен санитарным транспортом из Больницы скорой медицинской помощи г. Смоленска (Россия), где находился на стационарном лечении с 31.10.2020 г. по 05.11.2020 г. Из сопроводительных документов (выписной эпикриз из Больницы скорой медицинской помощи г. Смоленска, Россия) известно, что 31.10.2020 г. попал в дорожно-транспортное происшествие на территории Смоленской области, находился на лечении в нейрохирургическом отделении до 05.11.2020 г. Диагноз при поступлении в УЗ «Городская клиническая больница Скорой медицинской помощи г. Гродно»: закрытая тяжелая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга тяжелой степени, диффузное аксональное повреждение головного мозга? Травматическое субарахноидальное кровоизлияние. Открытый оскольчатый

перелом дистального метаэпифиза левой плечевой кости. Инфицированные раны и ссадины левого плеча и предплечья. Закрытый перелом средней трети левой локтевой кости. Внегоспитальная правосторонняя полисегментарная пневмония, ассоциированная с Covid-19 ( Ig М от 05.11.2020 г.). Дыхательная недостаточность 0 ст. Трахеостома.

Пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации. При поступлении – состояние тяжелое, сознание – сопор (по шкале комы Глазго 9-10 баллов), дыхание спонтанное через трахеостому. Во время нахождения в отделении выполнен ряд инструментальных методов исследования: 05.11.2020 г. магнитно-резонансная томография головного мозга, заключение: участки геморрагических ушибов в левой височной доле; 06.11.2020 г. рентгенография грудной клетки, заключение: полисегментарная пневмония справа; 06.11.2020 г. рентгенография локтевого сустава в двух проекциях, заключение: внутрисуставной многооскольчатый перелом дистального метаэпифиза плечевой кости со смещением основного отломка краниально до 3,0 см под углом и в лучевую сторону, фрагмент меньшего размера смещен кпереди под углом. Суставная щель локтевого сустава деформирована за счёт смещения отломков. Перелом средней трети локтевой кости со смещением до половины поперечника кпереди с угловой деформацией до  $20^{\circ}$  в локтевую сторону.

После стабилизации состояния 11.11.2020 г. пациент переведен в травматологическое отделение. В связи с нестабильным многооскольчатый переломом нижней трети левой плечевой кости, переломом левого предплечья, гнойными ранами левого плеча и предплечья 13.11.2020 г. выполнен внеочаговый остеосинтез аппаратом внешней фиксации «Медбиотех» чрезмышечного перелома левого плеча, вторичная хирургическая обработка и дренирование ран левой верхней конечности. В удовлетворительном состоянии 18.11.2020 г. пациент выписан на амбулаторное лечение.

11.12.2020 г. выполнен демонтаж аппарата внешней фиксации. Наложена косыночная повязка на 2 недели с последующим курсом ЛФК для локтевого сустава. Назначены препараты кальция (кальций-Д3-никомед), хондропротекторы.

18.02.2021 г. выполнена рентгенография локтевого сустава, заключение: внутрисуставной оскольчатый перелом дистального метаэпифиза плечевой кости со смещением основного отломка краниально до 3,0 см казади под углом и в лучевую сторону, фрагмент меньшего размера смещен кпереди под углом, признаков консолидации нет. Суставная щель деформирована за счёт выраженного смещения отломков. Консолидированный перелом диафиза средней трети локтевой кости со смещением до 1/2 поперечника кпереди и с угловой деформацией до  $21^{\circ}$  в локтевую сторону (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенограмма левого локтевого сустава в 2-х проекциях

19.02.2021 г. выполнена компьютерная томография левого локтевого сустава, заключение: несросшийся внутрисуставной многооскольчатый перелом мыщелка левой плечевой кости со смещением, диастазом и ротацией костных отломков. Нарушение конгруэнтности суставных поверхностей, формирующих локтевой сустав и в проксимальном лучелоктевом сочленении. Линии перелома на большем протяжении прослеживаются. Края отломков склерозированы. Визуализируются локальные участки костной мозоли. Сросшийся перелом средней трети левой локтевой кости с угловым смещением (угол открыт кпереди).

Пациент поступил в отделение повторно 09.03.2021 г. На основании жалоб, анамнеза заболевания, клинической симптоматики (объем движений в локтевом суставе по 0-преходящему методу 0-60<sup>0</sup>-80<sup>0</sup>, амплитуда движений 20<sup>0</sup>), данных лабораторных и инструментальных исследований выставлен диагноз: ложный многофрагментный сустав наружной части мыщелка и головки мыщелка левой плечевой кости, неправильно сросшийся перелом блока, разгибательная контрактура левого локтевого сустава, посттравматическая деформация левого предплечья.

Принимая во внимание возраст пациента, наличие ложного сустава в области локтевого сустава, неудовлетворительный функциональный результат - показано плановое оперативное лечение. Учитывая возможности аддитивных технологий нами был создан прототип костно-хрящевых структур области посттравматической деформации локтевого сустава для трехмерной визуализации области повреждения и планирования оперативного вмешательства (рис. 2).

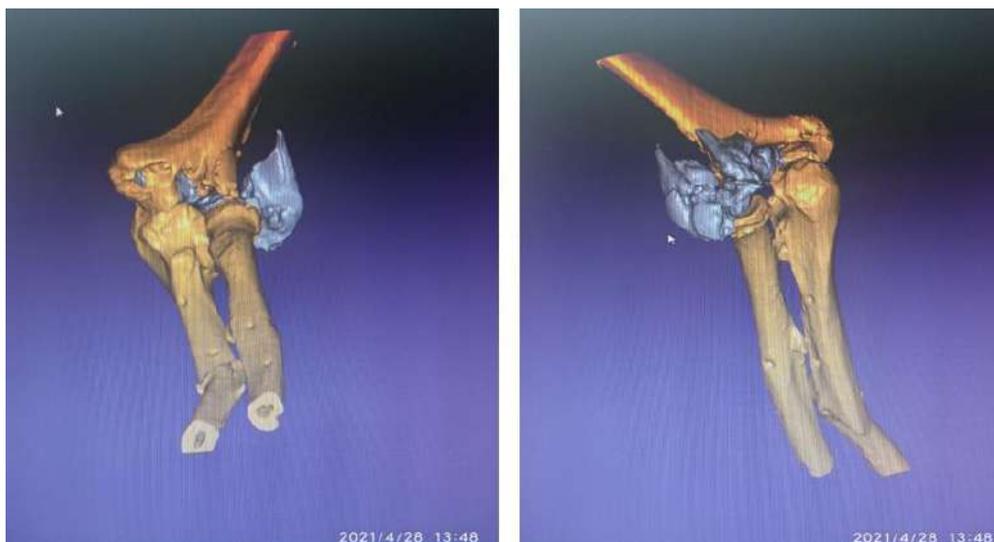


Рис. 2. Прототип 3D-модели области локтевого сустава

При создании физической модели посттравматической деформации локтевого сустава использованы цифровые данные компьютерной томографии [4]. Формат DICOM (Digital Image and Communication in Medicine) – единый унифицированный формат для передачи и хранения медицинских изображений. На первом этапе обработки данных проводилось конвертирование цифровой информации из формата DICOM в формат STL (Stereolithography), который применяется при создании и обработке трёхмерных моделей объектов (3D) для использования в аддитивных технологиях. На втором этапе выбирались области для переноса в 3D-модель. На третьем этапе создана новая поверхность каркаса будущей модели, которая экспортируется в 3D-поверхность.

Для печати полученной трехмерной модели использован 3D принтер. Печать моделей выполнялась на принтере Ultimaker S5 (технология FDM). Материал печати PLA – полилактид – экологичный, биоразлагаемый пластик, получаемый из натурального сырья. При печати по технологии FDM объекты создаются послойным выдавливанием термопластического материала из разогретого экструдера, при этом каждый слой должен поддерживаться слоем под ним. Когда под частью 3D-модели нет слоя, используются опорные конструкции.

Опорные конструкции (поддержки) печатаются вместе с основной моделью и удаляются во время последующей обработки. В связи с тем, что удаление поддержек на внутренних поверхностях модели локтевого сустава механическим способом невозможна, в качестве поддержки использовался материал REC PVA, растворимый в воде и не требующий механической обработки. Для уменьшения стоимости и времени печати внутренние поверхности моделей выполнены с коэффициентом заполнения 15-20%.

Время создания физической модели 2-3 часа, печати 20-24 часа, постобработки 1-2 часа. Стоимость моделирования модели 2440 RUB, печати 2930 RUB. Окончательный вариант 3D-модели локтевого сустава, на основании которого выполнено планирование оперативного вмешательства представлен на рис. 3.



Рис. 3. 3D-модель левого локтевого сустава

12.03.2021 г., через 4,5 месяца после травмы, выполнена операция: корригирующая остеотомия блока левой плечевой кости, костно-пластическое формирование наружной части мыщелка и головки мыщелка, артролиз локтевого сустава, металлоостеосинтез двумя реконструктивными пластинами LCP 3,5 мм с угловой стабильностью.

Под жгутом выполнен расширенный задний хирургический доступ с выделением локтевого нерва. Область локтевого сустава представлена конгломератом костно-фиброзно-хрящевых тканей. Произведен артролиз элементов локтевого сустава. Конгломерат мыщелка, состоящий из отдельных частей, включая фрагменты головчатого возвышения выделен, извлечен из раны, размещен на операционном столе.

Из крупных отломков мыщелка сформирован дистальный отдел наружной колонны плечевой кости. Произведена корригирующая остеотомия неправильно консолидированного блока и наружной колонны плечевой кости. Все внутрисуставные элементы адаптированы друг к другу и фиксированы в максимально правильном положении винтами и двумя пластинами с угловой стабильностью (рис. 4).

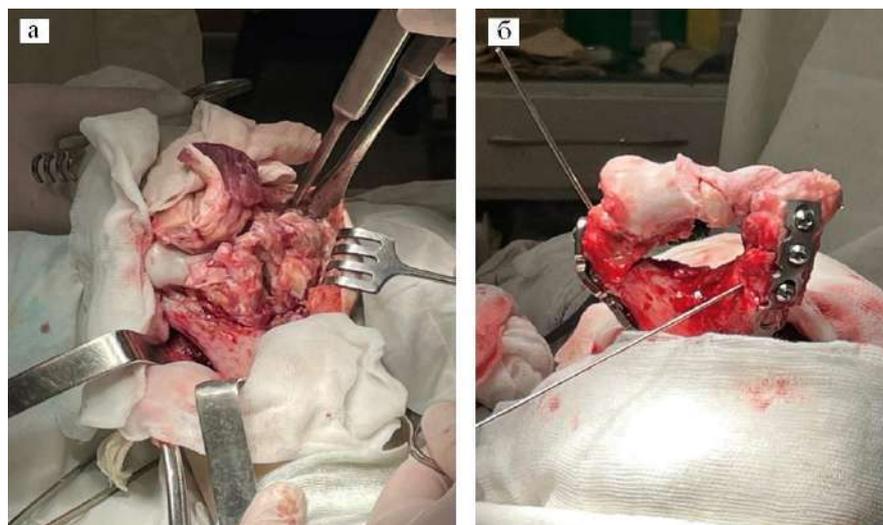


Рис. 4. а – левый локтевой сустав до металлоостеосинтеза, б – левый локтевой сустав после металлоостеосинтеза

Рентгенконтроль в 2-х проекциях, положение костных отломков расценено как удовлетворительное (рис.5). Выполнена транспозиция локтевого нерва кпереди. После вправления предплечья осуществлена его диафиксация спицами Киршнера.

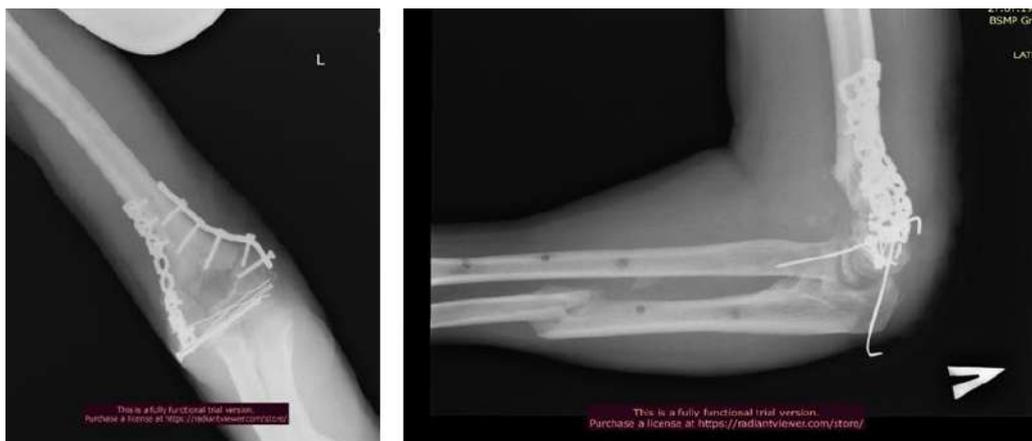


Рис. 5. Рентгенограммы локтевого сустава после операции

Послеоперационная рана ушита и дренирована. Конечность иммобилизована гипсовой лонгетой. Послеоперационный период без осложнений. Выписан на амбулаторное лечение через 14 дней после операции.

В послеоперационном периоде через 4 недели удалены 2 спицы Киршнера, через 3 месяца удален мигрировавший винт. 18.01.2022 г. через 10 месяцев после операции удалены все металлоконструкции. Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением. При клиническом осмотре объем активных движений в левом локтевом суставе составил:  $0-40^{\circ}-120^{\circ}$  (амплитуда  $80^{\circ}$ ). Субъективно результатом лечения пациент доволен. Работает водителем большегрузного автомобиля.

### Обсуждение клинического случая

Моделирование и прототипирование являются важным этапом в планирование оперативного вмешательства, позволяющие детализировать особенности клинического случая и минимизировать возможные трудности при проведении оперативного вмешательства. Особенно это касается неправильно консолидирующихся или сросшихся многофрагментных переломов области локтевого сустава с недопустимым стоянием отломков. Стандартная рентгенограмма не дает полную информацию о пространственном расположении крупных и мелких фрагментов костной ткани исследуемой зоны повреждения. Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии, а особенно – трёхмерной реконструкции компьютерных томограмм, значительно улучшило диагностику сложной костно-травматической патологии [4]. При трёхмерной реконструкции срезов компьютерной томограммы, изображение представлено в виде статичного снимка. Для создания физической модели исследуемой области посттравматической деформации полученные результаты конвертируют в трёхмерную компьютерную модель, которая отправляется на печать [10]. 3D-принтер выращивает точную копию области исследования, по данным которой создаётся имплант, максимально естественно подходящий пациенту [9].

В представленном клиническом примере, пациенту после выполнения компьютерной томограммы области локтевого сустава на Республиканском унитарном предприятии «Учебно-научно-производственный центр «Технолаб» г. Гродно (Республика Беларусь) создана физическая модель посттравматической деформации локтевого сустава. Детальное предоперационное планирование на основании индивидуальной 3D-модели локтевого сустава с всесторонней визуализацией зоны хирургического интереса позволило рассмотреть различные варианты операционного пособия, разработать наиболее рациональный хирургический доступ, последовательность оперативных манипуляций, подобрать по размерам металлические импланты, сократить время операции и длительность наркоза, уменьшить интраоперационную травматизацию тканей и кровопотерю. В описанном нами клиническом случае длительность оперативного пособия составила 2 часа 50 мин. Несмотря на сложное оперативное вмешательство удалось восстановить движения в локтевом суставе в достаточном объеме (амплитуда движений  $80^{\circ}$ ) и сохранить профессию пациента.

## Заключение

Применение 3D-моделирования и прототипирования для предоперационного планирования оперативного лечения сложных переломов области локтевого сустава весьма эффективно и современно. Данная технология позволяет изготовить индивидуальную модель поврежденного сегмента конечности, визуализировать область повреждения, выбрать оптимальный хирургический доступ для анатомической адаптации костных фрагментов с последующей их стабильной фиксацией. Таким образом создаются благоприятные условия для консолидации перелома и достижения хорошего клинического результата.

## Литература (references)

1. Баиров Г.А., Горелый В.В. Показания к оперативному лечению переломов костей области локтевого сустава с чрескожным металлоостеосинтезом // Остеосинтез: Сб. науч. тр. Ленинградского государственного Ордена Ленина института усовершенствования врачей им. С.М. Кирова. – Л., 1974. – С. 8-9. [Bairov, G.A., Gorelyj V.V. // *Osteosintez: Sb. nauch. tr. Leningradskogo gosudarstvennogo Ordena Lenina instituta usovershenstvovaniya vrachej im. S.M. Kirova*. Osteosynthesis: Proceedings of the Leningrad State Order of Lenin Institute for Advanced Training of Physicians. S.M. Kirov. – L., 1974. – P. 8-9. (in Russian)]
2. Калагова А. В. Применение современных технологий 3 D-печати в медицине // Молодой ученый. – 2019. – Т.240, №2. – С. 54-56. [Kalagova, A. V. *Molodoy uchenyj*. Young Scientist. – 2019. – V.240, N2. – P. 54-56. (in Russian)]
3. Ключевский В.В., Бен Эль Хафи Х. Лечение около- и внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости // Травматология и ортопедия России. – 2010. – Т.16, №3. – С. 96-102. [Kljuchevskij V.V., Ben Jel' Hafi H. *Travmatologija i ortopedija Rossii*. Traumatology and Orthopedics in Russia – 2010. – V.16, N3. – P. 96-102. (in Russian)]
4. Нестеренко Т.С. Полимеры и 3D-печать в ортопедии/ Сб. статей Международной научно-практической конференции «Интеллектуальный и научный потенциал XXI века». – Волгоград, 2017. – С. 111-116. [Nesterenko T.S. *Sb. statej Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Intellektual'nyj i nauchnyj potencial XXI veka»* In the collection: Intellectual and scientific potential of the XXI century. Collection of articles of the International Scientific and Practical Conference: in 4 parts. – Volgograd, 2017. – P. 111-116. (in Russian)]
5. Родоманова Л.А., Кутянов Д.И., Рябов В.А. Использование технологий реконструктивно-пластической микрохирургии в системе лечения больных с патологией локтевого сустава // Травматология и ортопедия России. – 2011. – Т.17, №3. – С. 24-31. [Rodomanova, L.A., Kutjanov D.I., Rjabov V.A. *Travmatologija i ortopedija Rossii*. Traumatology and Orthopedics in Russia – 2011. – V.17, N3. – P. 24-31. (in Russian)]
6. Шишкин В.Б. Предоперационное планирование с применением трехмерной компьютерной реконструкции и моделирования при лечении переломов костей конечностей и их последствий: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2021. – 120 с. [Shishkin V. B. *Predoperacionnoe planirovanie s primeneniem trehmernoj komp'juternoj rekonstrukcii i modelirovanija pri lechenii perelomov kostej konechnostej i ih posledstvij (kand. dis.)*. Preoperative planning using three-dimensional computer reconstruction and modeling in the treatment of limb bone fractures and their sequelae (Candidate Thesis) – Moscow, 2021. – 120 p. (in Russian)]
7. Яриков А.В., Горбатов Р.О., Столяров И.И., и др. Применение аддитивных технологий 3D-печати в травматологии-ортопедии и нейрохирургии // Врач. – 2021. – №10. – С.8-16. [Jarikov A.V., Gorbatov R.O., Stoljarov I.I. i dr. *Vrach*. The doctor. – 2021. – N10. – P. 8-16. (in Russian)]
8. Hunter-Smith D.J., Chae M.P., Warren R. Image-guided 3D-printing and haptic modeling in plastic surgery // CRC Taylor and Francis Press. – 2014. – V.25. – P. 811-822.
9. Trauner K.B. The Emerging Role of 3D Printing in Arthroplasty and Orthopedics // The Journal of Arthroplasty. – 2018. – V.33, N8. – P. 2352-2354.
10. Wong T.M., Jimmy Jin, Tak Wing Lau et al. The use of three-dimensional printing technology in orthopaedic surgery: A review // Journal of Orthopaedic Surgery. – 2017. – V.25, N1. – P. 1-7.

**Информация об авторах**

*Лашковский Владимир Владимирович* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии УО «Гродненский государственный медицинский институт». E-mail: V.Lashkovski@mail.ru

*Иванцов Владимир Анатольевич* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии УО «Гродненский государственный медицинский институт». E-mail: iva5861@mail.ru

*Василевич Александр Евгеньевич* – кандидат физико-математических наук, доцент, директор Республиканского унитарного предприятия «Учебно-научно-производственный центр «Технолаб» Республики Беларусь. E-mail: vasil@grsu.by

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

Поступила 02.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК: 617.3: 617-089.894

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.16 EDN: GHVHLU

**КОМПОНЕНТЫ ДЕФОРМАЦИИ КОСТЕЙ, ОБРАЗУЮЩИХ КОЛЕННЫЙ СУСТАВ И ИХ УСТРАНЕНИЕ**© Скворцов А.П.<sup>1,2</sup>, Хабибьянов Р.Я.<sup>1,2</sup>, Малеев М.В.<sup>2</sup>, Гильмутдинов М.Р.<sup>3</sup><sup>1</sup>Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18<sup>3</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, ул. Бутлерова, 49*Резюме*

**Цель.** Определение показаний к хирургическому устранению торсионной деформации у пациентов с деформациями костей, образующих коленный сустав и разработка медико-технического решения для её устранения.

**Методика.** В период с 2010 по 2021 г. в ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ пролечено 29 пациентов подросткового возраста с деформациями костей, формирующих коленный сустав различной этиологии, возникших до 13 летнего возраста. Из них у 19 пациентов фронтальная деформация превышала 30° и сочеталась с развитием торсионной патологии. Необходимо отметить, у 12 из них причиной повреждения эпиметафизарной ростковой пластины был острый гематогенный остеомиелит, перенесенный ими в раннем младенческом возрасте. У 6 из наблюдаемых пациентов остеоэпифизиолиз дистального отдела бедренной кости явился причиной посттравматических деформаций. 18 пациентов из 28 были оперированы с применением метода ЧКОС по Илизарову с использованием разработанных оригинальных приставок к аппарату [8]. У 10 пациентов коррекция деформации производилась по классической методике Илизарова с деротационной системой «Кольцо в кольце».

**Результаты.** Деформации за счет метаэпифизов костей, образующих коленный сустав, являются многоплоскостными и комбинированными, а не устранение одного из её составляющих ведет к возникновению рецидива заболевания. Оперативное лечение деформации костей, формирующих коленный сустав, сопровождаемой торсионным компонентом с применением аппарата Илизарова гибридной компоновки предусматривает выполнение корригирующей кортикотомии в области метафизов заинтересованных сегментов с формированием distractionного регенерата. В процессе коррекции угловых деформаций устраняется торсионная деформация, пренебрежение которым ведет к развитию рецидива.

**Заключение.** При деформации костей, формирующих коленный сустав, необходимо учитывать все её компоненты, одним из которых является торсионная патология. Устранение патологической торсии удобно производить параллельно за счёт предлагаемого разработанного деторсионного узла. Торсионный компонент деформации наиболее выражен у пациентов с фронтальной деформацией на уровне коленного сустава более 25-30°. Эта величина фронтальной деформации является фактором риска наличия патологической торсии.

*Ключевые слова:* деформации костей коленного сустава, хирургическое лечение

**COMPONENTS OF DEFORMATION OF THE BONES FORMING THE KNEE JOINT AND THEIR ELIMINATION**Skvortsov A.P.<sup>1,2</sup>, Khabibyanov R.Ya.<sup>1,2</sup>, Maleev M.V.<sup>2</sup>, Gilmutdinov M.R.<sup>3</sup><sup>1</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Orenburg tract, 138, 420064, Kazan, Russia<sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kremlin St., 18, 420008, Kazan, Russia<sup>3</sup>Kazan State Medical University, Butlerova St., 49, Kazan, Russia

### Abstract

**Objective.** Determination of indications for surgical elimination of torsion deformity in patients with deformities of the bones that form the knee joint and development of a medical and technical solution for its elimination.

**Methods.** In the period from 2010 to 2021, 29 adolescent patients with deformities of the bones forming the knee joint of various etiologies that occurred before the age of 13 were treated at the State Medical Institution "RCB" of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. Of these, in 19 patients, frontal deformity exceeded 30° and was combined with the development of torsion pathology. It should be noted that in 12 of them, the cause of damage to the epimetaphyseal germ plate was acute hematogenous osteomyelitis, which they suffered in early infancy. In 6 of the observed patients, osteoepiphysiolysis of the distal femur was the cause of post-traumatic deformities. 18 patients out of 28 were operated using the Ilizarov CCOS method using the developed original prefixes to the device [8]. In 10 patients, deformation correction was performed according to the classical Ilizarov technique with a Ring-in-a-ring derotation system.

**Results.** Deformations due to the metaepiphyses of the bones that form the knee joint are multiplanar and combined, and not eliminating one of its components leads to a recurrence of the disease.

Surgical treatment of deformity of the bones forming the knee joint, accompanied by a torsion component using the hybrid Ilizarov apparatus, involves performing a corrective corticotomy in the metaphyseal region of the segments of interest with the formation of a distraction regenerate. In the process of correcting angular deformities, torsion deformity is eliminated, the neglect of which leads to the development of relapse.

**Conclusion.** In case of deformation of the bones that form the knee joint, it is necessary to take into account all its components, one of which is torsion pathology. It is convenient to eliminate pathological torsion in parallel due to the proposed developed detorsion unit. The torsion component of the deformity is most pronounced in patients with a frontal deformity at the level of the knee joint of more than 25-30°. This amount of frontal deformity is a risk factor for the presence of pathological torsion.

*Keywords:* deformities of the bones of the knee joint, surgical treatment

### Введение

Поданным авторов исследований [6, 7], деформации костей коленного сустава различной этиологии встречаются до 21,4% случаев врожденной и приобретенной патологий нижних конечности при: рахитоподобных заболеваниях, физарных дисплазиях. В отдельных случаях [6, 7] генез заболевания неопределен (до 10,9%). Основной причиной приобретенных деформаций является остеомиелит костей, образующих коленный сустав или раннее закрытие зон роста вследствие перенесенной травмы [1, 3].

Значительное количество неудовлетворительных исходов лечения данной патологии области коленного сустава свидетельствуют об актуальности проблемы и необходимости продолжить её разработку [1, 6]. Рецидив развития послеоперационных деформаций встречается часто, достигая 26% случаев [2, 3, 5]. Кроме технических ошибок предоперационного планирования и нарушение distractionного режима, точная коррекция фронтальной и сагиттальной деформаций не всегда обеспечивает успешное лечение из-за продолжающейся «порочной» функциональной активности ростковых пластин при её вовлечении в патологический процесс [2, 5].

Одной из причин рецидива деформации [4] является неучёт торсионного компонента и его неустранение при выраженных фронтальных деформациях, по нашим данным торсионная патология встречается у пациентов с фронтальной деформацией более 30°. Поэтому при предоперационном планировании вмешательства необходимо учитывать все компоненты деформации, неустранение одной из которой неизбежно ведёт к рецидиву заболевания.

Цель исследования – определение показаний к хирургическому устранению торсионной деформации у пациентов с деформациями костей, образующих коленный сустав и разработка медико-технического решения для её устранения.

## Методика

В период с 2010 по 2021 гг. в ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ пролечено 29 пациентов подросткового возраста с деформациями костей, формирующих коленный сустав различной этиологии, возникших до 13 летнего возраста.

Из них у 19 пациентов фронтальная деформация превышала  $30^{\circ}$  и сочеталась с развитием торсионной патологии. Необходимо отметить, у 12 из них причиной повреждения эпиметафизарной ростковой пластины был острый гематогенный остеомиелит, перенесенный ими в раннем младенческом возрасте. У 6 из наблюдаемых пациентов остеоэпифизиолиз дистального отдела бедренной кости явился причиной посттравматических деформаций.

18 пациентов из 28 были оперированы с применением метода ЧКОС по Илизарову с использованием разработанных оригинальных приставок к аппарату [8]. У 10 пациентов коррекция деформации производилась по классической методике Илизарова с деротационной системой «Кольцо в кольце».

## Результаты исследования

Пациентам с угловыми фронтальными деформациями свыше  $30^{\circ}$  в сочетании с анатомическим укорочением на различную величину производилось формирование дистракционного регенерата заданной формы с целью коррекции деформации и укорочения сегмента. Необходимо отметить, что у этих пациентов с такой величиной осевого искривления, кроме фронтальной деформации присутствовало и торсионное скручивание костного сегмента.

Торсионная патология при выраженных фронтальных деформациях [4] обусловлена патологическим процессом в области ростковых зон костей, формирующих коленный сустав. Процесс торсионного развития конечности в раннем возрасте наиболее выражен. Торсионная патология носит вторичный характер, что является следствием нарушения биомеханической работы мышц на фоне изменения оси нагрузки при выраженном многоплоскостном искривлении сегмента конечности. При преждевременном патологическом частичном или полном синостозировании, когда процесс торсионного развития конечности завершен, укорочение и деформации сегмента в процессе роста пациента не сопровождаются нарастанием торсионной патологии [4, 8].

При синостозировании или при снижении функциональной активности внутренней части дистальной ростковой пластины бедренной или проксимальной пластины большеберцовой кости развивается варусная установка с внутренней торсией дистальных отделов голени (рис. 1). При закрытии или снижении функциональной активности наружной части зоны роста костей, формирующих коленный сустав, образуется вальгусная установка голени с наружной торсией.

Отмечено, что значения всех деформаций – угловых и торсионных взаимосвязаны. При синостозировании дистальной ростковой пластины бедренной кости наблюдалась рекурвация голени, которую также необходимо купировать в процессе коррекции деформации.

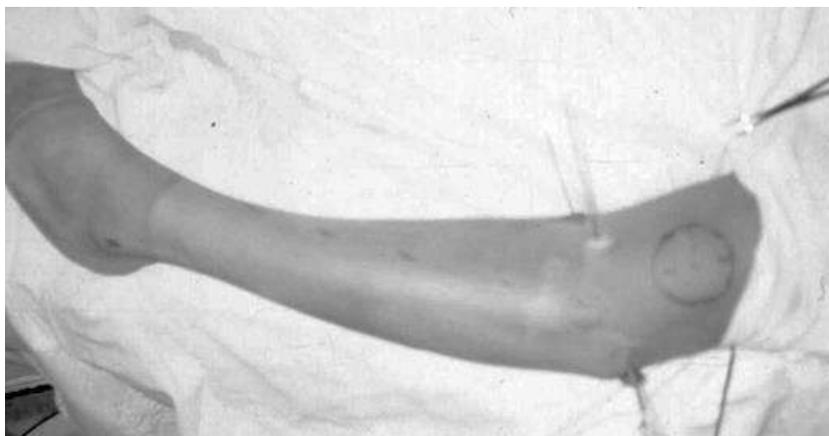


Рис. 1. Внутренняя торсия костей голени при варусной деформации

Таким образом, деформации за счет метаэпифизов костей, образующих коленный сустав, являются многоплоскостными и комбинированными, а не устранение одного из её составляющих ведет к возникновению рецидива заболевания. Поэтому при полноценном устранении околоуставных деформаций для предупреждения развития рецидива заболевания и раннего гонартроза необходимо предусматривать следующие её компоненты и их величины: 1) размер укорочения сегмента; 2) выраженность фронтальной деформации (варусная или вальгусная); 3) выраженность сагиттальной деформации; 4) выраженность торсии сегмента кнутри или кнаружи.

Оперативное лечение деформации костей, формирующих коленный сустав, сопровождаемой торсионным компонентом с применением аппарата Илизарова гибридной компоновки предусматривает выполнение корригирующей кортикотомии в области метафизов заинтересованных сегментов с формированием дистракционного регенерата.

Формированием дистракционного регенерата заданной формы приводит к исправлению многоплоскостной деформации. При монтаже аппарата производится установка оригинальных деротационных узлов. На рис. 2. представлен аппарат для устранения деформации коленного сустава и укорочения бедра. При коррекции выраженных осевых деформаций всегда производится разгрузку коленного сустава в аппарате для избегания компрессии в суставе во время коррекции. После устранения фронтальной и сагиттальной деформаций одновременно демонтируем разгружающую опору с голени и приступаем к устранению торсионной деформации. Необходимо отметить, что ротационное перемещение дистального фрагмента относительно проксимального с обычным темпом дистракции положительно влияет на «созревание» дистракционного регенерата. Если при предоперационном планировании не была выявлена сагиттальное отклонение, то устранение фронтальной деформации осуществляется параллельно с устранением торсионной патологии. Если деформация не сопровождается укорочением сегмента конечности, кортикотомия для удлинения сегмента не производится, а верхние секторальные опоры под стержни – шурупы не накладываются.

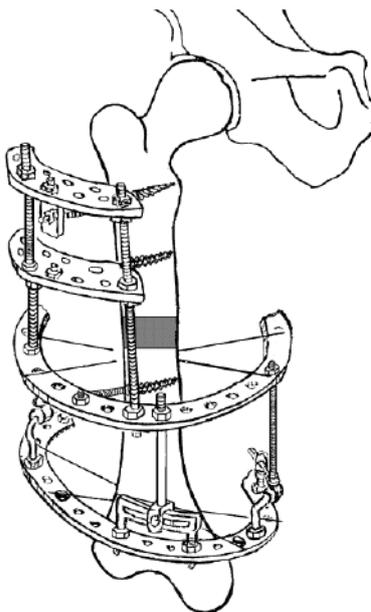


Рис. 2. Схема биллокального остеосинтеза с целью устранения деформации и сопутствующего укорочения конечности

Пояснение к применению приставок для компрессионно-дистракционного аппарата для коррекции деформаций костей (патент РФ №2150249). На рис. 3а представлен аппарат для коррекции всех компонентов деформаций. Деротационные приставки применяют следующим образом. Кольцевые опоры аппарата монтируют на спицах, установленных выше и ниже вершины деформации, где производится кортикотомия. При этом каждая опора ориентируется перпендикулярно осям корригируемого костного сегмента.

Шарниры устанавливаются попарно в сагиттальной и фронтальной плоскостях. После окончания болевого синдрома (4-5 день) начинается дистракция для формирования костного регенерата заданной формы. Опережающей дистракцией с вогнутой стороны устраняют угловую деформацию. Торсионная деформация [4] корригируется перемещением резьбовых штанг на двух парах шарниров. Монтаж аппарат Илизарова с разработанными парами шарнирных приставок

обеспечивает возможность коррекции вальгусно-варусно-торсионных деформаций [4] (рис. 3 а, б). Параллельная коррекция деформаций, включая избыточную торсию позволяет сократить период многокомпонентной коррекции и формировать дистракционные регенераты полноценнее, чем при дискретной методике устранения торсионной патологии.

### Клинический пример

Пациент М-нов, 11 лет (и/б №6324), поступил в отделение детской ортопедии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» с диагнозом «Сросшийся дистальный остеоэпифизиолиз правой бедренной кости. Посттравматическая варусная деформация» (рис. 4 А, Б, В). При осмотре и рентгенологическом обследовании и пациента диагностирована избыточная внутренняя торсия. Пациенту было выполнено оперативное вмешательство: корригирующая кортикотомия на вершине угла деформации и монтаж аппарата Илизарова с разработанными оригинальными шарнирными приставками (рис. 5 А, Б, В). Коррекция деформации сегмента устранилась параллельно.

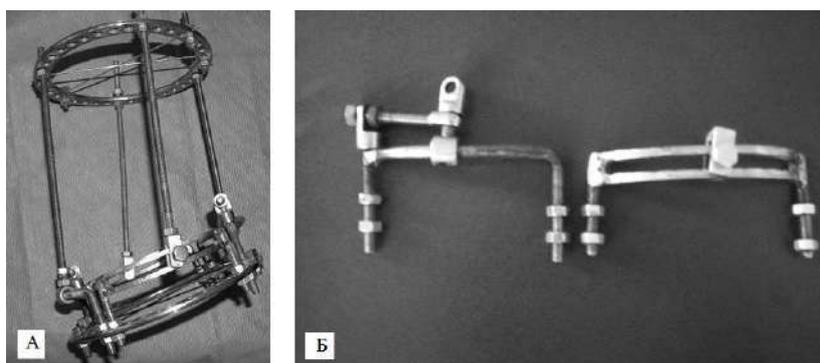


Рис. 3. Аппарата Илизарова: А – с наложенными парами приставок; Б – внешний вид приставок с узлами деротации

Произведенные при предоперационном планировании скиаграммы показали, что после устранения деформации укорочение сегмента будет полностью купировано и не требует выполнения второй кортикотомии для удлинения сегмента. Устранение фронтальной и торсионной деформаций производилось параллельно. Спустя 92 дня (период коррекции и стабилизации) произведен демонтаж аппарата.



Рис. 4. Пациент М-нов, 11 лет (и/б. № 6324), при поступлении

Пациенту проведено восстановительное лечение. У всех пролеченных пациентов получены положительные результаты лечения. Длина и ось конечности восстановлены. Достигнут функциональный и косметический эффект (рис. 6 а, б).

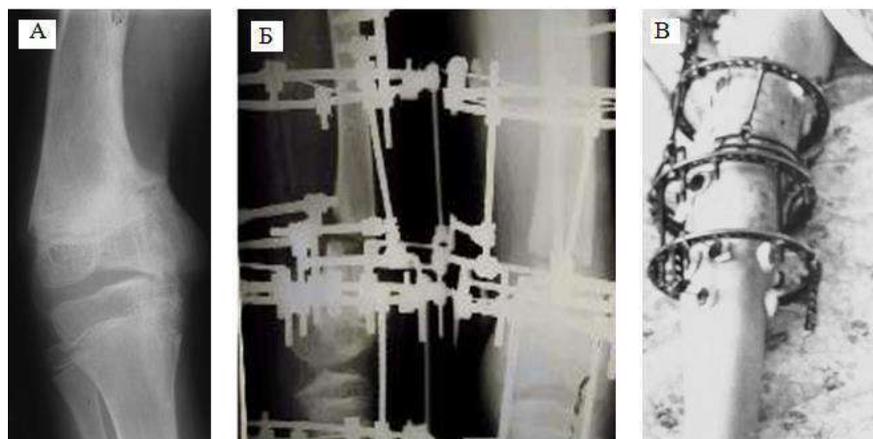


Рис. 5. Рентгенограммы пациента М-нова, 11 лет (и/б. № 6324): А – при поступлении, Б – после наложения аппарата с узлами деротации; В – конечность с аппаратом

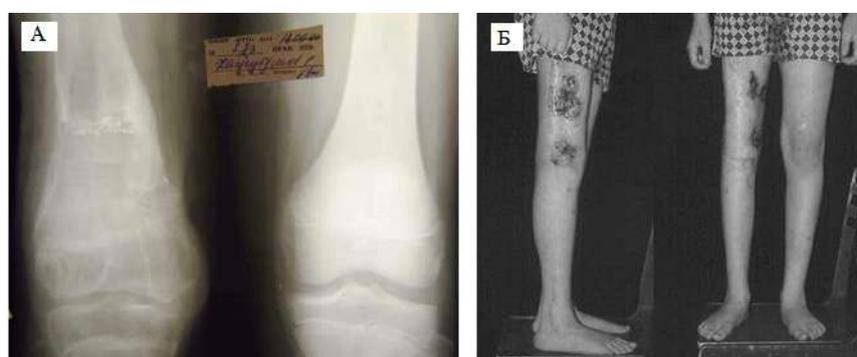


Рис. 6. Пациент М-нов, 11 лет (и/б. № 6324): А – рентгенограмма после демонтажа аппарата; Б – внешний вид после лечения

Подобная тактика лечения применялась и при лечении деформации костей, формирующих коленный сустав, образовавшейся за счет проксимального мета эпифиза большеберцовой кости при выраженной торсионной патологии. Отдавленные результаты лечения прослежены у 15 пациентов на сроке до 10 лет, пролеченных нами аппаратом Илизарова с разработанными узлами деротации.

## Заключение

При деформации костей, формирующих коленный сустав, необходимо учитывать все её компоненты, одним из которых является торсионная патология. Компоновка аппарата должна предусматривать использование кольцевых опор, при использовании которых возможно устранение деформации в 2 плоскостях, включая и торсионную. Устранение патологической торсии удобно производить параллельно за счёт предлагаемого разработанного деторсионного узла. Торсионный компонент деформации наиболее выражен у пациентов с фронтальной деформацией на уровне коленного сустава более  $25-30^{\circ}$ . Эта величина фронтальной деформации является фактором риска наличия патологической торсии. Выраженность торсионного искривления зависит от имеющийся выраженности фронтальной деформации и от возраста, в котором произошел процесс, приведший к нарушению функциональной активности части ростковой пластины.

## Литература (references)

1. Артемьев А.А., Бытдаев З.М., Подкосов О.Д. и др. Внеочаговая коррекция посттравматических деформаций большеберцовой кости. // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2014. –

- Т.3, №50. – С. 56-62. [Artemiev A.A., Bytდაev Z.M., Podkosov O.D. I dr. Extrafocal correction of post-traumatic deformities of the tibia. *Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoj hirurgii*. Questions of reconstructive and plastic surgery. – 2014. – V.3(50). – P. 56-62 (in Russia)]
2. Артемьев А.А., Загородний Н.В., Мариничева И.Г. и др. Особенности коррекции вальгусной деформации коленного сустава у взрослых. // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2015. – Т.2, №53. – С. 5-10. [Artemiev A.A., Zagorodnii N.V., Marinicheva I.G. i dr. Features of correction of valgus deformity of the knee joint in adults. *Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoj hirurgii*. Questions of reconstructive and plastic surgery. – 2015. V.2(53). – P. 5-10 (in Russia)]
  3. Виленский В.А., Поздеев А.А., Зубаиров Т.Ф. и др. Лечение детей с деформациями длинных трубчатых костей нижних конечностей методом чрескостного остеосинтеза с использованием аппарата Орто-сув: анализ 213 случаев. // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2016. – Т.4, №4. – С. 36-39. [Vilensky V.A., Pozdeev A.A., Zubairov T.F. i dr. Treatment of children with deformities of the long bones of the lower extremities by transosseous osteosynthesis using the Ortho-Suv device: analysis of 213 cases. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya detskogo vozrasta*. Orthopedics, traumatology and reconstructive surgery of children. – 2016. – V.4(4). – P. 36-39 (in Russia)]
  4. Гафаров Х.З. О торсионной трансформации бедренной кости человека // Практическая медицина. – 2012. – №2. – С. 56-64. [Gafarov Kh.Z. On the torsion transformation of the human femur. *Prakticheskaya medicina*. Practical medicine. – 2012. - №2. – P. 56-64 (in Russia)]
  5. Гумеров Р.А., Абзалилов А.А., Юмагузин У.У. и др. Реабилитация детей с патологией коленного сустава после артроскопических операций в условиях санатория // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – №2. – С. 26–29 [Gumerov R.A., Abzalilov A.A., Yumaguzin U.U. i dr. Rehabilitation of children with knee joint pathology after arthroscopic operations in a sanatorium. *Fizioterapiya, bal'neologiya i rehabilitaciya*. Physiotherapy, balneology and rehabilitation. – 2012. – N2. – P. 26–29 (in Russia)]
  6. Джураев А., Бобожонов Б., Бабажанов Д. Клиника и лечение деформаций коленного сустава у детей с последствиями остеомиелита. // Журнал проблемы биологии и медицины. – 2011. – №67. – С. 26–28. [Juraev A., Bobozhonov B., Babazhanov D. Clinical and treatment of knee joint deformities in children with consequences of osteomyelitis. *ZHurnal problemy biologii i mediciny*. Journal of Problems of Biology and Medicine. – 2011. – V.67. – P. 26-28 (in Russia)]
  7. Моренко Е.С., Кенис В.М., Сапоговский А.В. Воспроизводимость основных рентгенометрических параметров деформаций нижних конечностей у детей с системными дисплазиями скелета. // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т.24, №1. – С. 74-79. [Morenko E.S., Kenis V.M., Sapogovskiy A.V. Reproducibility of the main radiometric parameters of lower limb deformities in children with systemic skeletal dysplasia. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2018. – V.24(1). – P. 74-79 (in Russia)]
  8. Скворцов А.П., Гиммельфарб А.Л. Компрессионно-дистракционный аппарат. // Патент РФ №2150249. Опубликовано 10.06.2000. Бюллетень №16. [Skvortsov A.P., Gimmelfarb A.L. *Kompressionno-distrakcionnyj apparat*. Compression-distraction apparatus. // Patent of the Russian Federation N2150249. Publication 06.10.2000. Bulletin N16 (in Russia)]

### Информация об авторах

*Скворцов Алексей Петрович* – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», профессор кафедры хирургических болезней постдипломного образования ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». E-mail: alexey.skvortsov@rambler.ru

*Хабибьянов Равиль Ярхамович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», профессор кафедры хирургических болезней постдипломного образования ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». E-mail: rjh59@mail.ru

*Малеев Михаил Владимирович* – кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». E-mail: mv58@mail.ru

*Гильмутдинов Марат Рашиатович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: g\_marat@bk.ru

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

Поступила 02.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК: 616.33/34-073.7-018.1:[616.98:578.834.1]-06

3.1.25 Лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.17 EDN: GNWYGF

**COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА:  
УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ**

© Юрковский А.М., Бойко М.А., Назаренко И.В., Стома И.О., Ачинович С.Л.

*Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь 246050, Гомель, ул. Ланге, 5**Резюме*

**Цель.** Изучить возможность применения ультразвукографии для диагностики COVID-19-ассоциированных изменений желудка и кишечника, путем сопоставления ультразвукографических и морфологических данных.

**Методика.** Проведено сопоставление результатов морфологических и ультразвукографических (in vitro) данных, полученных при исследовании 11 субъектов (средний возраст  $67,2 \pm 8,8$  года), умерших от различных причин, не связанных с COVID-19 (группа сравнения) и 11 субъектов (средний возраст  $64,6 \pm 10,1$  года), имевших клинические проявления COVID-19 и умерших от указанной инфекции (опытная группа).

**Результаты.** При ультразвукографии у субъектов, умерших от COVID-19 в толще слизистой оболочки и подслизистой основы желудка и кишечника были выявлены участки пониженной эхогенности с нечеткими и неровными контурами, патоморфологическим субстратом которых являлись лимфоидные инфильтраты, состоявшие из скоплений Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, НК-лимфоцитов, макрофагов и лаброцитов. В группе сравнения ни в одном случае вышеописанные участки пониженной эхогенности и ассоциированные с ними гистологические и иммуногистохимические изменения в стенке желудка и кишечника не были выявлены.

**Заключение.** При COVID-19 изменения в толще слизистой оболочки и подслизистой основы желудка и кишечника будут выявляться во всех отделах, однако наиболее выраженные и, что важно, доступные для ультразвукографии изменения будут выявляться в сигмовидной и прямой кишках. Ультразвукографическим признаком поражения желудка и кишечника при COVID-19 будут являться гипоэхогенные участки (локально расположенные или распространенные) в толще слизистой оболочки и подслизистой основы. Полученные результаты позволяют рекомендовать указанные критерии для апробации в клинической практике.

*Ключевые слова:* COVID-19, ультразвукография желудка и кишечника

**COVID-19-ASSOCIATED CHANGES IN THE STOMACH AND INTESTINE:  
ULTRASONOGRAPHIC AND MORPHOLOGICAL PARALLELS**

Yurkovskiy A.M., Boyko M.A., Nazarenko I.V., Stoma I.O., Achinovich S.L.

*Gomel State Medical University, 5, Lange St., 246050, Gomel, Belarus**Abstract*

**Objective.** To study the possibility of using ultrasonography to diagnose COVID-19-associated changes in the stomach and intestines by comparing ultrasonographic and morphological data.

**Methodology.** A comparison was made of the results of morphological and ultrasonographic (in vitro) data obtained in the study of 11 subjects (average age  $67.2 \pm 8.8$  years) who died from various causes not related to COVID-19 (comparison group) and 11 subjects (mean age  $64.6 \pm 10.1$  years) who had clinical manifestations of COVID-19 and died from the specified infection (experimental group).

**Results.** Ultrasonography in subjects who died from COVID-19 in the thickness of the mucous membrane and submucosa of the stomach and intestines revealed areas of reduced echogenicity with fuzzy and uneven contours, the pathomorphological substrate of which was lymphoid infiltrates, consisting of accumulations of T-lymphocytes, B-lymphocytes, NK -lymphocytes, macrophages and labrocytes. In the comparison group, the above-described areas of reduced echogenicity and associated

histological and immunohistochemical changes in the wall of the stomach and intestines were not detected in any case.

**Conclusion.** With COVID-19, changes in the thickness of the mucous membrane and submucosa of the stomach and intestines will be detected in all departments, however, the most pronounced and accessible for ultrasonography changes will be detected in the sigmoid and rectum. An ultrasonographic sign of gastric and intestinal damage in COVID-19 will be hypoechoic areas (locally found or widespread) in the thickness of the mucosa and submucosa. The obtained results allow us to recommend these criteria for testing in clinical practice.

*Keywords:* COVID-19, ultrasonography of the stomach and intestines

## Введение

Признаки поражения желудка и кишечника при COVID-19 отмечались у 11,4-61,3% пациентов (диарея – в 33,7% случаев, рвота – в 15,4% случаев, тошнота – в 26,4%, боль в животе – в 14,5%) [2-14]. При этом у 20,3% пациентов с COVID-19 перечисленные выше признаки поражения желудка и кишечника были ведущими, а у 14,2% пациентов – вообще первыми [12]. Эндоскопия у пациентов с указанной симптоматикой случаях легкого и среднетяжелого течения не выявляла каких-либо изменений слизистой [14] (язвы и эрозии при эндоскопии выявлялись только в случае тяжелого течения [10, 11, 14]). Применение же ультразвукографии у таких пациентов также особого смысла не имело, поскольку неясно было как же выглядят изменения в стенке желудка и кишечника при COVID-19. Отсюда и возникла необходимость разработки данной проблемы, поскольку в 61,1% случаев симптомы поражения желудка и кишечника появляются позже (не в дебюте заболевания) [14] и, соответственно, возникает необходимость выяснения причин боли в животе, поскольку проследить взаимосвязь появившейся симптоматики с COVID-19.

Целью исследования явилось изучение возможности применения ультразвукографии для диагностики COVID-19-ассоциированных изменений желудка и кишечника, путем сопоставления ультразвукографических и морфологических данных.

## Методика

Было проведено сопоставление результатов секционных и ультразвуковых (in vitro) исследований желудка и кишечника у 11 субъектов группы сравнения (средний возраст  $67,2 \pm 8,8$  года), умерших от различных причин, не связанных с COVID-19, и 11 субъектов опытной группы (средний возраст  $64,6 \pm 10,1$  года), имевших клинические проявления COVID-19 и умерших от указанной инфекции (тип исследования – «случай-контроль»). Вскрытие и забор материала для исследований проводились не позже 3 часов с момента констатации биологической смерти. Критерии включения в группу сравнения были следующими: отсутствие клинических проявлений COVID-19, отрицательная ПЦР, отсутствие в медицинской карте стационарного пациента сведений о наличии заболеваний ЖКТ. Критерии включения в опытную группу были следующими: наличие инфекции COVID-19, подтвержденной методом ПЦР в режиме реального времени. Для визуальной оценки площади поражения ЖКТ желудок и кишечник вскрывались продольно по противобрыжечному краю, промывались от содержимого. Для оценки распространенности процесса на слизистую оболочку накладывалась прозрачная пленка с нанесенной миллиметровой сеткой и проводилось фотографирование объектов с помощью цифрового фотоаппарата. Далее с помощью компьютерной программы ImageJ определялись площадь всего исследуемого объекта, площадь пораженных участков (очаги гиперемии с мелкоточечными кровоизлияниями) и процент поражения слизистой органа [1]. После определения площади пораженных участков образцы тканей (желудка, тонкой и толстой кишок) помещались в латексный контейнер со стерильным гелем для УЗИ, обеспечивающим надежный акустический контакт между ультразвуковым преобразователем и исследуемым объектом. Исследование морфологического материала желудка и кишечника проводилось параллельно на ультразвуковых сканерах высокого и экспертного класса с использованием линейных электронных датчиков (диапазон рабочих частот от 8-16 МГц). При этом сканирование (использовался В-режим) стенки желудка и кишечника проводилось как со стороны слизистой, так и со стороны серозной оболочки. Для оценки состояния стенки желудка и кишечника использовались следующие критерии: отсутствие/наличие утолщения стенки (локального/распространенного), отсутствие/наличие нарушения дифференцировки слоев (локального/распространенного), отсутствие/наличие в стенке участков лимфоидной инфильтрации (гипоэхогенных участков), отсутствие/наличие эрозий слизистой. Исследование проводилось двумя специалистами отдельно друг от друга («ослепленное исследование»). На заключительном этапе готовили гистологические препараты: исследуемые кусочки тканей

фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин; далее из парафиновых блоков готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии. Кроме того, выполнялось иммуногистохимическое исследование препаратов желудка, при котором изучалась экспрессия маркеров Т-лимфоцитов с использованием моноклональных антител CD3 (клон LN10), CD4 (клон 4B12), CD8 (клон 4B11); маркера В-лимфоцитов CD20 (клон L26), маркера NK-лимфоцитов CD57 (клон NK-1), маркера макрофагов CD68 (клон 514H12), маркера лаброцитов CD117 (клон EP10). Оценка экспрессии ИГХ-маркеров проводилась в 6 случайных полях зрения (объектив 40), исходя из 1 000 обследованных клеток.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США, лицензия №АХХR012E839529FA). В случае распределения количественных показателей, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей: Me [25; 75], при нормальном распределении признака – в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ( $M \pm SD$ ). Для оценки статистической значимости различий сравниваемых показателей использовался t-критерий Стьюдента и U-тест Манна-Уитни.

### Результаты исследования и их обсуждение

У исследованных субъектов в 5 случаях (45,5 %) был выявлен хронический антральный гастрит, в 6 случаях (54,5 %) – пангастрит. Выраженность изменений была умеренной в 4 случаях (36,4%), значительной – в 7 случаях (63,6 %). При значительно выраженных изменениях выявлялись очаги микроэрозий в антральном отделе (у 4 субъектов) и по малой кривизне в нижней трети желудка (у 3 субъектов). Во всех случаях имело место нарушение микроциркуляции по типу формирования эритроцитарных сладжей и микротромбов (рис. 1).

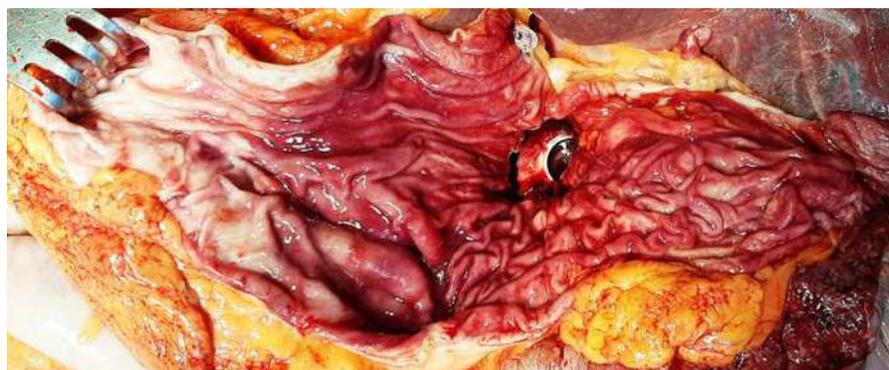


Рис. 1. Макропрепарат желудка при COVID-19-ассоциированном поражении ЖКТ: выраженное полнокровие слизистой оболочки с мелкоточечными (местами) кровоизлияниями

Умеренная степень активности процесса была выявлена у 5 субъектов (45,5%), выраженная – у 6 субъектов (54,5%). У 2 субъектов обнаружен *Helicobacter pylori*. У 4 субъектов (36,4%) была выявлена полная кишечная метаплазия. Аналогичные, хотя и менее выраженные изменения были отмечены в тонкой и толстой кишках (рис. 2).

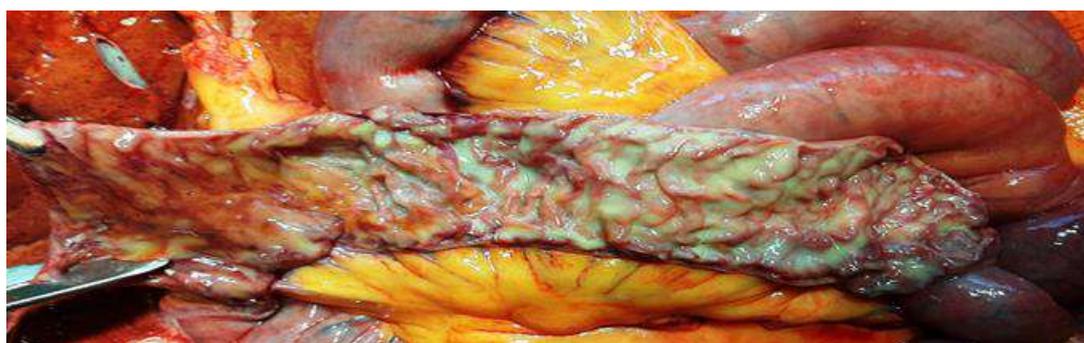


Рис. 2. Макропрепарат тонкой кишки при COVID-19-ассоциированном поражении ЖКТ: очаговое полнокровие слизистой оболочки и мелкоточечные кровоизлияния

У всех обследованных субъектов опытной группы в толще слизистой оболочки выявлялись участки пониженной эхогенности с нечеткими и неровными контурами. Встречаемость указанных изменений, а также площадь поражения различных отделов ЖКТ у субъектов, умерших от инфекции COVID-19, представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1. Встречаемость поражений различных отделов ЖКТ при COVID-19

<b>Желудок</b>	<b>100%</b>	<b>Восходящий отдел толстой кишки</b>	<b>15%</b>
<b>Двенадцатиперстная кишка</b>	<b>25%</b>	<b>Поперечно-ободочная кишка</b>	<b>15%</b>
<b>Тощая кишка</b>	<b>55%</b>	<b>Нисходящий отдел толстой кишки</b>	<b>41%</b>
<b>Подвздошная кишка</b>	<b>35%</b>	<b>Сигмовидная кишка</b>	<b>55%</b>
<b>Слепая кишка</b>	<b>18%</b>	<b>Прямая кишка</b>	<b>75%</b>

Таблица 2. Площадь поражения различных отделов ЖКТ при COVID-19

№ П/п	Желудок	Двенадцати-перстная кишка	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Слепая кишка	Восходящий отдел толстой кишки	Поперечно-ободочная кишка	Нисходящий отдел толстой кишки	Сигмовидная кишка	Прямая кишка
1	91	76	55	35	61	35	36	40	65	69
2	86	66	49	41	72	39	42	45	71	71
3	75	55	59	31	55	31	30	35	60	67
4	92	42	51	42	69	41	39	46	68	72
5	88	39	60	28	53	29	34	34	62	66
6	48	35	50	40	57	42	36	48	69	75
7	79	46	55	30	59	28	43	32	61	65
8	45	12	58	43	70	34	29	49	71	76
9	85	68	53	27	53	33	44	31	62	62
10	90	59	48	34	67	43	29	47	72	73
11	89	48	62	36	56	28	39	36	58	65
	78,9±16,8 86,0 (75,0;90,0)	49,6±17,9 48,0 (39,0;66,0)	54,6±4,8 55,0 (50,0;59,0)	35,2±5,7 35,0 (30,0;41,0)	61,1±7,1 59,0 (55,0;69,0)	34,8±5,8 34,0 (29,0;41,0)	36,5±5,5 36,0 (30,0;42,0)	40,0±6,9 40,0 (34,0;47,0)	65,4±5,0 65,0 (61,0;71,0)	69,2±4,6 69,0 (65,0;73,0)

В отличие от опытной группы в группе сравнения ни в одном случае вышеописанные участки пониженной эхогенности в стенке желудка и кишечника не выявлялись. При гистологическом исследовании материала, взятого из участков пониженной эхогенности, выяснилось, что их патоморфологическим субстратом являются зоны лимфоидной инфильтрации (рис. 3, 4).

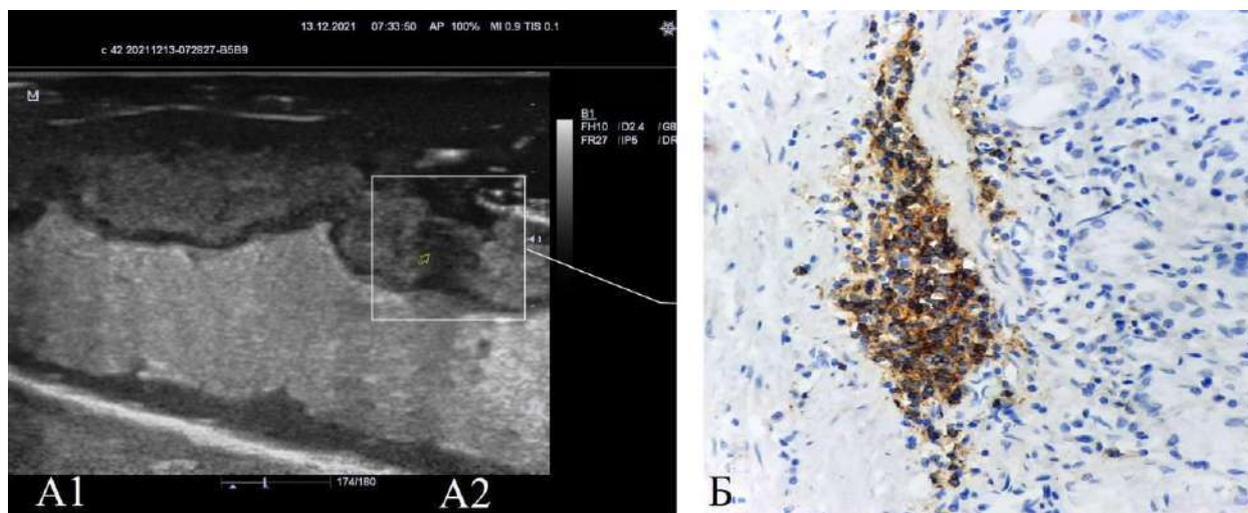


Рис. 3. COVID-19-ассоциированные изменения ЖКТ (желудок): А1 – неизменная стенка (слои четко разграничены); А2 – ультразвукографический паттерн участка лимфоидной инфильтрации; Б – гистологический паттерн (микрофотография) слизистой с очаговой и диффузной лимфоидной инфильтрацией, с формированием лимфоидных скоплений (В-лимфоциты – CD20). Контрокраска гематоксилином Майера. Увеличение: объектив 40

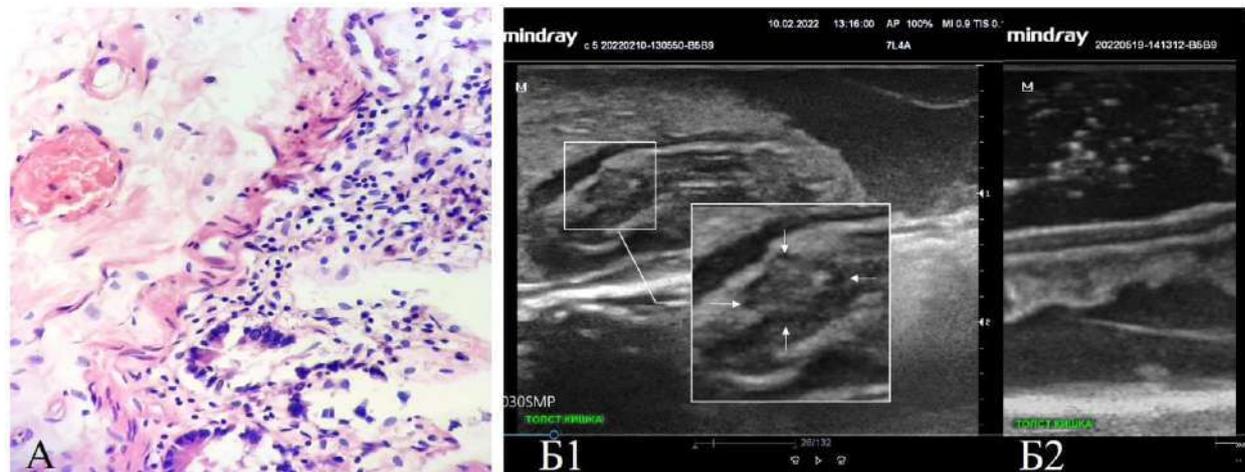


Рис. 4. COVID-19-ассоциированные изменения ЖКТ (толстая кишка): А – гистологический паттерн (микрофотография) слизистой с полнокровием сосудов и умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: объектив 60; Б1 – ультразвукографический паттерн зоны лимфоплазмоцитарной инфильтрации; Б2 – ультразвукографический паттерн неизменной стенки кишки (стенка не утолщена, все слои четко дифференцируются)

С целью получения более четкого представления о характере патоморфологических изменений в участках пониженной эхогенности, выявленных в стенке желудка и кишечника у субъектов с COVID-19, была проведена оценка экспрессии маркеров Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), В-лимфоцитов (CD20), NK-лимфоцитов (CD57), макрофагов (CD68) и лаброцитов (CD117). Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Экспрессия маркеров Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, НК-лимфоцитов, макрофагов и лаброцитов в группе сравнения и опытной группе.

Фенотип лимфоцитов	Исследованные субъекты	Удельный вес различных типов лимфоцитов (%)	Критический уровень значимости различий	Фенотип лимфоцитов	Исследованные субъекты	Удельный вес различных типов лимфоцитов (%)	Критический уровень значимости различий
CD8+ Т-лимфоциты	группа сравнения	17,9±0,8 17,9 [17,4; 18,8]	p=0,00001	CD20+ В-лимфоциты	группа сравнения	21,3±3,6 21,8 [18,2; 24,1]	p=0,96
	опытная группа	6,6±0,6 6,8 [6,1; 6,8]			опытная группа	21,2±2,9 21,8 [18,6; 23,9]	
CD117+ лаброциты и др.	группа сравнения	5,0±0,6 4,9 [4,5; 5,5]	p=0,00001	CD57+ НК-лимфоциты	группа сравнения	15,5±1,0 15,8 [14,5; 16,4]	p=0,00001
	опытная группа	9,8±0,9 9,9 [9,0; 10,0]			опытная группа	9,4±0,9 9,4 [8,8; 10,0]	
CD68+ макрофаги	группа сравнения	7,3±0,8 7,5 [6,5; 7,8]	p=0,00001	CD4+ Т-лимфоциты	группа сравнения	15,6±0,5 15,7 [15,2; 16,1]	p=0,00001
	опытная группа	9,8±0,9 9,6 [9,1; 10,6]			опытная группа	1,9±0,3 1,9 [1,6; 2,2]	
CD3+ Т-лимфоциты	группа сравнения	40,1±4,3 39,9 [8,5; 42,5]	p=0,00001	Соотношение CD4/CD8	группа сравнения	0,29±0,5 0,29 [0,24; 0,33]	p=0,00001
	опытная группа	29,9±1,3 30,3 [28,5; 31,0]			опытная группа	0,87±0,4 0,88 [0,84; 0,91]	

Судя по данным табл. 1, при боли в животе у пациентов с COVID-19 вероятность выявления изменений, о которых речь шла выше, будет наиболее высокой в желудке и ректосигмоидном отделе толстой кишки. Последнее объяснимо, поскольку вирус SARS-CoV-2 способен непосредственно действовать на эпителиоциты ЖКТ, имеющие рецепторы АПФ2. Впрочем, нельзя исключить и косвенное нейротропное влияние на механизмы нейрорегуляции кишечника.

Примечательно, что у всех обследованных из опытной группы (в отличие от группы сравнения) в толще слизистой оболочки выявлялись участки пониженной экзогенности с нечеткими и неровными контурами (участки лимфоидной инфильтрации). Причем у субъектов с COVID-19-ассоциированным поражением желудка в участках лимфоидной инфильтрации статистически значимо реже определялась гиперэкспрессия общего маркера Т-лимфоцитов CD3 ( $p=0,00001$ ), маркера субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов CD4 ( $p=0,00001$ ), маркера субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 ( $p=0,00001$ ), маркера НК-лимфоцитов CD57 ( $p=0,00001$ ), маркера макрофагов CD68 ( $p=0,00001$ ), маркера тучных клеток CD117 ( $p=0,00001$ ). При этом не было выявлено значимых различий в показателях, отражающих экспрессию маркера В-лимфоцитов CD20 между группой сравнения и опытной группой ( $p=0,96$ ). Есть основания полагать, что снижение (в сравнении с данными группы сравнения) экспрессии CD8, CD3, CD57, CD4 и повышение экспрессии CD117, CD68 является признаком функционального истощения Т-лимфоцитов и естественных киллеров (с неизбежным в таком случае подавлением эффективности как врожденного, так и адаптивного иммунитета) с параллельным повышением активности лаброцитов, макрофагов и смещением цитокинового баланса в сторону провоспалительного ответа, локальным проявлением которого, судя по всему, и являются вышеописанные гипозоногенные участки в пределах слизистой оболочки и подслизистого слоя.

В опытной группе было отмечено (сопоставляя с группой сравнения) статистически значимое снижение показателя CD4/CD8, который является биомаркером иммунной активации. Ранее такой феномен отмечали у пациентов с ВИЧ-инфекцией и даже находили статистически значимую взаимосвязь между снижением показателя CD4/CD8 и повышением риска неблагоприятного исхода. Последнее наталкивает на мысль, что у пациентов с COVID-19 показатель CD4/CD8 тоже может оказаться полезным для прогнозирования исхода заболевания. Однако этот вопрос требует отдельного обсуждения.

Что касается изменений в сосудах микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка у субъектов опытной группы, то они (у 10 из 11) представляли собой множественные эритроцитарные сладжи, микротромбы, изменения эндотелиальных клеток венул (набухание ядер, хроматолиз, наличие увеличенных ядер неправильной формы). На ультразвуковых сканах этим изменениям соответствовали мелкие участки неоднородного снижения экзогенности и прерывистость контуров слизистой (в местах эрозий) (рис. 5).

В группе сравнения (n=11) картина, подобная приведенной, была выявлена у 2 субъектов с пангастритом. Это согласуется с результатами, полученными другими авторами при эндоскопическом исследовании [10, 11]

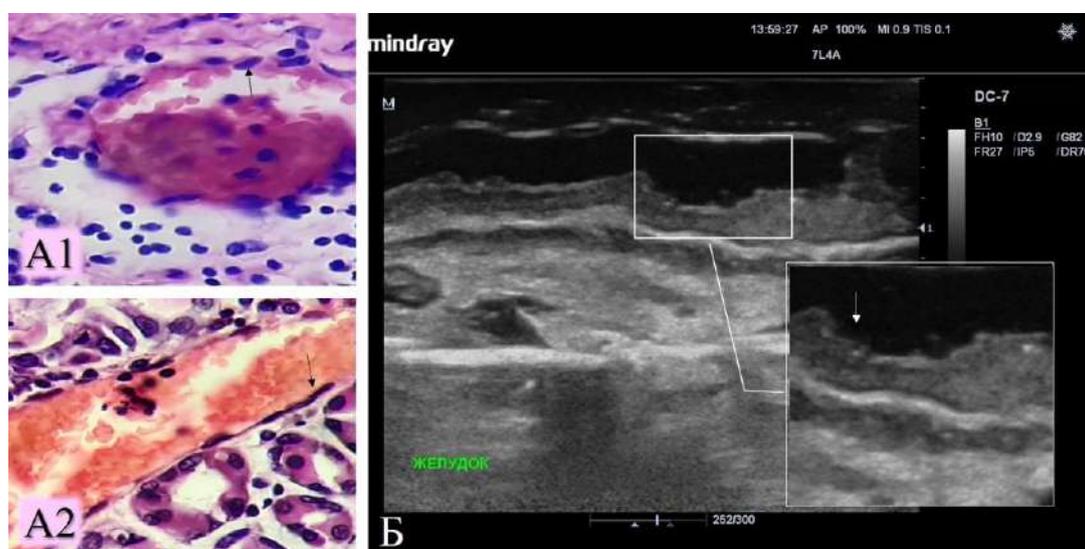


Рис. 5. Слизистая желудка. А1 – гистологический паттерн (микрофотография, опытная группа): эндотелий, выстилающий венулу слизистой оболочки желудка с полиморфными ядрами (указано стрелкой), в просвете сосуда эритроцитарные сладжи и пристеночные микротромбы (окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 60$ ); А2 – гистологический паттерн (микрофотография): эндотелий, выстилающий венулу слизистой оболочки желудка с вытянутыми ядрами обычного строения (указано стрелкой), в просвете сосуда скопления эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 60$ . Б – ультразвукографический паттерн: зона неоднородного понижения эхогенности с прерыванием (эрозия) контура слизистой (указано стрелкой).

Подводя итог, следует отметить, что ограничением данного исследования является небольшое количество наблюдений и отсутствие полной уверенности в том, что у субъектов опытной группы не было «фоновых» заболеваний ЖКТ, которые не нашли своего отражения в картах амбулаторного и стационарного пациента. Тем не менее полученные в ходе исследования данные уже позволяют сделать предварительные выводы.

## Выводы

1. При COVID-19 изменения в толще стенки желудка и кишечника будут выявляться во всех отделах, однако наиболее выраженные и, что особенно важно, доступные для ультразвукографии изменения будут выявляться в сигмовидной (в 65%) и прямой кишках (в 69%).
2. Ультразвукографическим признаком поражения желудка и кишечника при COVID-19 будут являться гипоэхогенные участки (локально расположенные или распространенные) в толще слизистой оболочки (эпителиальной, собственной и мышечной пластинок) и подслизистой основы, патоморфологическим субстратом которых, как показывают результаты гистологических и иммуногистохимических исследований, является лимфоидный инфильтрат, состоящий из скоплений Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), В-лимфоцитов (CD20), NK-лимфоцитов (CD57), макрофагов (CD68) и лаброцитов (CD117).
3. Характерной особенностью иммуногистохимического паттерна зон поражения (гипоэхогенных участков в толще слизистой оболочки и подслизистой основы) является снижение экспрессии CD8, CD3, CD57, CD4 и повышение экспрессии CD117, CD68, что свидетельствует о функциональном истощении Т-лимфоцитов и естественных киллеров и подавлении эффективности как врожденного, так и адаптивного иммунитета с одновременным повышением активности лаброцитов, макрофагов.

4. Полученные результаты позволяют рекомендовать указанные ультразвуковые критерии для апробации в клинической практике для диагностики COVID-19-ассоциированных изменений желудка и кишечника в случаях, когда имеется несоответствие между наличием клинических проявлений поражения кишечника и отсутствием макроскопических изменений слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании.

## Литература (references)

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада – X. – 1998. – 374 с. [Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. *Morphological diagnostics of diseases of the stomach and intestines*. – М.: Triad – X, 1998. – 374 p. (in Russian)]
2. Схиртладзе М.Р., Тимофеева А.А., Буеверова Е.Л., Аладин М.Н., Рзаев Р.Т. Боль в животе как первое проявление новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Образование: Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 19.11.20. URL: <http://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-57-62> [Shirtladze M.R., Timofeeva A.A., Bueverova E.L., Aladin M.N., Rzaev R.T. // *Образованије: Rossijskiy zhurnal gastroenterologii. gepatologii. koloproktologii*. Education: Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 19.11.20 URL: <http://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-57-62> (in Russian)]
3. Юрковский А.М. COVID-19-ассоциированные изменения ЖКТ: данные ультразвуковых и морфологических исследований. // Образование: Медицинский вестник. – 12.01.23. URL: <http://medvestnik.by/news/covid-19-assotsirovannye-izmeneniya-zhkt-dannye-ultrazvukovykh-i-morfologicheskikh-issledovanij> [Jurkovskij A.M., *Образованије: Meditsinskiy vestnik*. Medical Bulletin. 12.01.23. URL: <http://medvestnik.by/news/covid-19-assotsirovannye-izmeneniya-zhkt-dannye-ultrazvukovykh-i-morfologicheskikh-issledovanij> (in Russian)]
4. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Российский журнал инфекций и иммунологии. – 2020. – Т.10, №3. – С. 421-445. [Shhelkanov M.Ju., Kolobuhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. *Rossiyskiy zhurnal infektsiy i immunologii*. – 2020. – V.10, N3. – P. 421-445. (in Russian)]
5. Agyeman A.A., Chin K.L., Landersdorfer C.B., Liew D., Ofori-Asenso R. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* // National Library of Medicine. – 2020. – V.7. – P. 1621-1631. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.030.
6. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Lung K.C. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* // *Gastroenterology*. – 2020. – V. 159, N1. – P. 81-95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
7. Groff A., Kavanaugh M., Ramgobin D., McClafferty B., Aggarwal C.S., Golamari R., Jain R. Gastrointestinal Manifestations of COVID-19: a review of what we know // *Ochsner Journal*. – 2021. – V. 21, N 2. – P. 177-180. doi: 10.31486/toj.20.0086.
8. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. // *Gastroenterology*. – 2020. – V.158, N6. – P. 1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054
9. Leal T., Costa E., Arroja B., Gonçalves R., Alves J. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: results from a European centre // *European Journal Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – V.33, N.5. – P. 691-694. doi: 10.1097/MEG.0000000000002152
10. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection // *Gut*. – 2020. – V.69, N6. – P. 997-1001. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>
11. Martin T.A., Wan D.W., Hajifathalian K. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with coronavirus disease 2019: a matched case-control study // *American Journal of Gastroenterology*. – 2020. – V.115, N10. – P. 1609-1616. doi: 10.14309/ajg.0000000000000805
12. Redd W.D., Zhou J.C., Hathorn K.E., McCarty T.R. et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the United States: a multicenter cohort study // *Gastroenterology*. – 2020. – V.159, N2. – P. 765-767. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.045.
13. Trottein F., Sokol H. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection // *Cell Reports*. – 2020. – V.32, N3. – P.107915. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107915.
14. Kariyawasam J.C., Jayarajah, U., Riza, R., Abeyasuriya, V., Seneviratne, S. L. Gastrointestinal manifestations in COVID-19 // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2021. – V.115, N12. – P. 1362-1388. doi:10.1093/trstmh/trab042

**Информация об авторах**

*Юрковский Алексей Михайлович* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки УО «Гомельский государственный медицинский университет». E-mail: yurkovsky@mail.ru

*Бойко Марина Александровна* – ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки УО «Гомельский государственный медицинский университет». E-mail: marinazhuravlevabojko205@gmail.com

*Назаренко Ирина Вячеславовна* – кандидат медицинских наук, доцент, декан медико-диагностического факультета, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки УО «Гомельский государственный медицинский университет». E-mail: irisha\_n.91@mail.ru

*Стома Игорь Олегович* – доктор медицинских наук, профессор, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет». E-mail: rektor@gsmu.by

*Ачинович Сергей Леонидович* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»; УО «Гомельский государственный медицинский университет». E-mail: e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

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

Поступила 07.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

## ОБЗОРЫ

УДК 615.035.4

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.18 EDN: GRGGTC

**ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ПУТИ РЕШЕНИЯ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЫ**© Муравьев А.А.<sup>1</sup>, Бекезин В.В.<sup>1</sup>, Козлова Л.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Смоленская областная клиническая больница», 214019, Смоленск, ул. Маршала Конева, 30в*Резюме*

**Цель.** Провести анализ результатов научных исследований, систематических обзоров и мета-анализов по проблеме эпидемиологии, современных аспектов терапии и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в детской популяции.

**Методика.** Сбор и оценка результатов основных научных исследований по проблеме пневмококковой инфекции у детей с использованием баз данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Medscape (<https://www.medscape.com/>), глубина поиска – 2014-2023 гг.

**Результаты.** *S. pneumoniae* является наиболее частым инфекционным возбудителем в детской популяции и обладает очень сложной структурой, из-за чего выделяют более 100 серотипов. Пневмококковая инфекция (ПИ) может проявляться в различных нозологических формах – бессимптомным носительством, неинвазивными и инвазивными формами. В тоже время пневмококк приобретает антимикробную резистентность (АМР) к многим препаратам, применяемым в рутинной практике, что затрудняет лечение пациентов, увеличивает длительность больничного листа (как детского, так и для родителей), учащаются случаи госпитализации и возрастает риск летальных исходов. В связи с чем специфическая вакцинопрофилактика ПИ приобретает очень важное значение. Однако, было установлено, что при длительном и широком применении пневмококковой вакцины увеличивается риск замещения вакцинных серотипов на невакцинные, что потенциально способствует риску увеличения частоты ПИ среди детей. В статье описываются основные нозологические формы ПИ, а также её сдерживания механизмы в детской популяции.

**Заключение.** Пневмококковая инфекция является вакцинууправляемой, однако в связи с процессом замещения серотипов, а также приобретения АМР, необходимо проведение междисциплинарной работы по мониторингу спектра циркулирующих серотипов *S. pneumoniae*, контроль за уровнем АМР к основным препаратам, применяемым в рутинной практике, а также широкий охват вакцинацией и разработка и внедрение новых пневмококковых вакцин.

*Ключевые слова:* дети, пневмококковая инфекция, серотипы *S. pneumoniae*, антимикробная терапия, антимикробная резистентность, пневмококковые вакцины

## PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN: WAYS TO SOLVE THE GLOBAL PROBLEM

Muravyev A.A.<sup>1</sup>, Bekezin V.V.<sup>1</sup>, Kozlova L.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk regional hospital, 30v, Marshala Koven St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To analyze the results of scientific investigations, systematic reviews and meta-analysis in epidemiology, modern ways of treatment and specific prophylaxis of pneumococcal infection in children.

**Methods.** Collection and estimation the main results of scientific investigations in pneumococcal infection in children using databases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Medscape (<https://www.medscape.com/>), search depth – 2014-2023 years.

**Results.** *S. pneumoniae* is the most frequent bacterial agent in children, due to complex structure of the bacterial cell there are more 100 serotypes. Pneumococcal infection (PI) can be manifested in different nosology – healthy carriage, non-invasive and invasive forms. *S. pneumoniae* acquire antimicrobial

resistance to different agents, which are used in routine practice, and AMR can complicate the treatment, extent the time of sick leave, increase the frequency of hospitalization, increase the frequency of mortality. Pneumococcal vaccination is acquiring more importance. But in a case of long-term and wide usage of pneumococcal vaccine the risk of vaccine serotypes replacement is elevated, which can lead to growing the incidence of PI in children. In this article we describe the main nosological entities of PI and mechanisms to prevent it in population of children.

**Conclusion.** Pneumococcal infection is a vaccine-preventable disease, but because of replacement of serotypes and AMR, it is necessary to organize the interdisciplinary work in epidemiological monitoring of *S. pneumoniae* serotypes, AMR control, provide a wide coverage of vaccination and organize a new pneumococcal vaccines development and its implementation.

**Keywords:** children, pneumococcal infection, *S. pneumoniae* serotypes, antimicrobial therapy, antimicrobial resistance, pneumococcal vaccines

## Введение

Пневмококковая инфекция (ПИ) является лидирующим фактором заболеваемости и смертности бактериальной этиологии в детской популяции, наиболее часто она встречается в странах с низкими и средними доходами. Следует отметить, что внедрение в рутинную практику пневмококковых вакцин способствовало значительному снижению ПИ в популяции вакцинированных и не вакцинированных. Это достигалось путем снижения циркуляции вакцинных серотипов *S. pneumoniae* в носоглотке среди детей, получивших пневмококковую вакцину, что препятствовало передаче серотипов при близком контакте не вакцинированными лицами [9].

По оценкам экспертов ПИ ответственна за более чем 1 млн. летальных исходов в год [43, 44]. Инфекции нижних дыхательных путей по-прежнему остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности детей в возрасте до пяти лет, и в 2017 г. они стали причиной более 800 тысяч летальных исходов [39]. Что прежде всего связано с антимикробной резистентностью пневмококка к основным препаратам, применяемым в рутинной практике, а также с процессами замещения вакцинных серотипов на невакцинные. Зачастую получить достоверные данные об эпидемиологии ПИ не представляется возможным, поскольку данное заболевание маскируется другими диагнозами, например ОРВИ, что делает эпидемиологические наблюдения за *S. pneumoniae* крайне актуальными и востребованными.

В настоящее время существует проблема недостаточно эффективной диагностики, нерационального применения АМП и вакцинопрофилактики. Это приводит к селекции резистентных штаммов *S. pneumoniae*, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), с другой – к недостаточному покрытию населения пневмококковыми вакцинами. Появление новых АМП и вакцин, эффективных в отношении пневмококка, отсрочены по времени, что потенциально может привести к пост-антибиотической эре, когда лечение инфекционных болезней будет представлять собой огромную проблему [10, 20, 34].

Для эффективной антимикробной фармакотерапии необходим постоянный мониторинг уровня АМР *S. pneumoniae*, совершенствование алгоритмов диагностики ПИ и протоколов антимикробной терапии, а для профилактики ПИ – эпидемиологический мониторинг спектра циркулирующих серотипов пневмококка в детской и взрослой популяциях, а также приверженность специалистов практического здравоохранения к назначению пневмококковых вакцин пациентам. Вышесказанное ещё раз подтверждает, что выбор оптимальной антимикробной терапии и профилактики ПИ требует комплексного подхода.

Учитывая тот факт, что ПИ является вакциноуправляемой, то, применение пневмококковых вакцин является стратегическим вопросом для мирового здравоохранения. Следует отметить, что покрытие пневмококковыми вакцинами среди детей колеблется около 80-85% [1]. Исторически, пневмококковые вакцины способствовали не только снижению частоты носительства и развития различных форм ПИ, но и снижению уровня АМР в популяции детей и взрослых [18].

## Методика

Проведены сбор и оценка результатов основных исследований, систематических обзоров и мета-анализов по проблеме эпидемиологии, терапии и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в детской популяции в мире. В качестве основных источников

информации использовались базы данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и Medscape (<https://www.medscape.com/>). Глубина поиска составила 9 лет (с 2014 по 2023 г.), преимущество отдавали результатам научных публикаций на английском языке.

## Результаты исследования

*S. pneumoniae* представляет собой ведущую причину развития инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), приводящих к летальным исходам в детской популяции в мире. Помимо ИНДП, пневмококк ответственен за развитие менингита, менингоэнцефалита и бактериемии – инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ), которая также может служить причиной летальных исходов [38].

Известно более 100 серотипов *S. pneumoniae*, которые могут колонизировать верхние дыхательные пути (ВДП). Дети являются резервуаром [8]. Носительство пневмококка – это динамический процесс с последовательными эпизодами появления микроорганизма на слизистой ВДП, колонизации и очищения. В восточных странах частота бессимптомного носительства среди детей в возрасте до двух лет варьирует от 30 до 62%. Установлено, что *S. pneumoniae* из ВДП может попасть в другие ткани и органы, вызывая тем самым различные нозологии – острый средний отит, пневмонию, бактериемию и менингит [37, 41, 45]. Нозологии ИП по тяжести заболевания и частоте встречаемости в детской популяции представлены на рис. 1.

Следует отметить, что носо- и ротоглотка детей в возрасте до двух лет является основным резервуаром пневмококка и источником для его передачи. Считается, что высокий уровень носительства пневмококка ассоциируется с передачей инвазивных серотипов *S. pneumoniae* от детей в другие возрастные группы [15]. К тому же дети находятся в группе риска по развитию ИП, в особенности ОСО [18]. Было установлено, что порядка 80% детей к третьему году жизни хотя бы раз переболели ОСО, а от 30 до 45% из них – имели два или более эпизода [25]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире регистрируется около 51 тысяч летальных исходов, связанных с осложнениями ОСО (например, интракраниальными инфекциями), среди детей в возрасте до пяти лет [42]. В тоже время, было установлено, что *S. pneumoniae* может запустить целый каскад реакций, приводящий к развитию полимикробной инфекции [12], а пенициллин-резистентный *S. pneumoniae* является самой главной причиной терапевтических неудач при лечении повторных эпизодов ОСО, а наиболее частыми серотипами пневмококка, связанными с данной нозологией, в настоящее время являются 19F, 23F, 14, 6B, 6A, 19A и 9V [21].

Что же касается внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии, то эпидемиология данной нозологии разнится в зависимости от страны. По данным ВОЗ около 15% от всех летальных исходов приходится на внебольничную пневмонию во всём мире, а на долю *S. pneumoniae* – около 11%. Примерно 1 из 500 детей в возрасте до пяти лет с внебольничной пневмонией госпитализируется [30]. Что ещё раз доказывает важное экономическое и социальное значение пневмококковой пневмонии среди детей.

В США частота встречаемости пневмококковой пневмонии находится в районе 5-15%, а в других странах этот процент значительно выше, что связано как с охватом вакцинации от *S. pneumoniae*, так от спектра циркулирующих серотипов. В Испании в настоящее время отмечается снижение уровня пневмонии, вызванной вакцинными серотипами *S. pneumoniae*, однако микробиологический анализ показал, что невакцинный серотип 8 наиболее часто вызывает данную нозологию у детей [14]. Доказано, что целый ряд факторов, таких как вирус гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус и коронавирусы, наиболее часто встречаются у детей с внебольничной инфекцией, что, вероятно, связано с запуском механизмов, способствующих присоединению вторичной бактериальной инфекции [23].

ИПИ представляет собой самую тяжёлую форму и возможна в следующих нозологиях – бактериемия, менингит и менингоэнцефалит. ИПИ не так сильно распространена, как неинвазивные формы, однако обладает высоким риском летальности (до 10% при менингитах и 15% при бактериемии), а у выздоровевших могут развиваться тяжелые осложнения. Более того, широкое использование эмпирической антимикробной терапии и отсутствие достаточного времени на проведение качественной микробиологической диагностики приводят к недостаточной оценке состояния ИП в детской популяции [7]. При сравнении частоты заболеваемости и смертности от ИПИ в группе детей младшего возраста в период до внедрения пневмококковой вакцинации и в период после внедрения, то не обнаружено значительной разницы в длительности госпитализации детей или в частоте развития осложнений, однако, отмечалось значительное снижение частоты встречаемости серотипа 3 – с 10,4 до 6,9 случаев на 100 000 населения. Серотип

3 по-прежнему остаётся одним из важных возбудителей ИПИ у детей в всём мире даже несмотря на то, что входит в состав ПКВ-13, поскольку вакцинация недостаточно эффективна в отношении него [29]. Что ещё раз доказывает необходимость дальнейших исследований по изысканию новых вакцин, поскольку значительно увеличивается риск развития ПИ невакцированными серотипами.

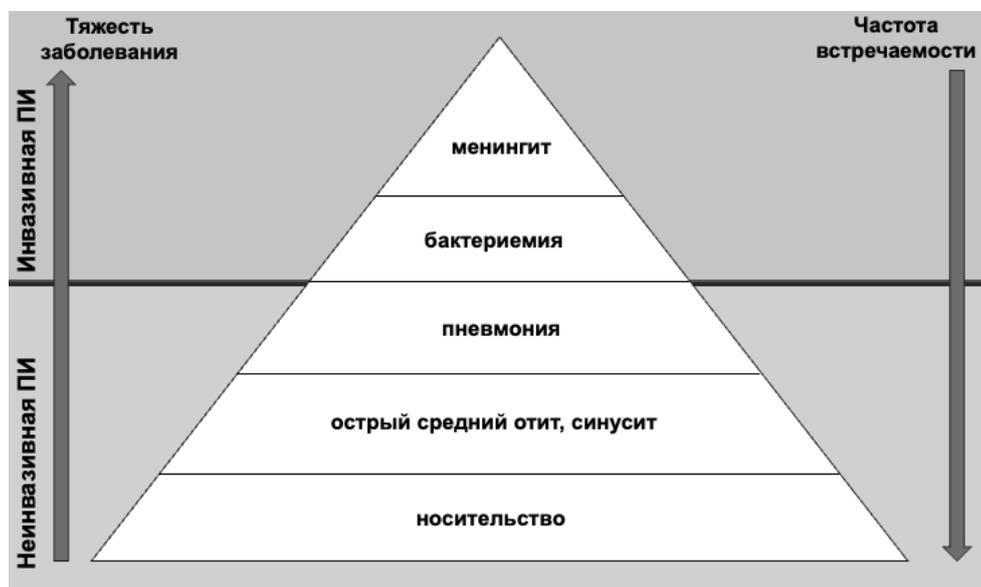


Рис. 1. Нозологические формы пневмококковой инфекции по тяжести заболевания и частоте встречаемости

Антимикробная резистентность *S. pneumoniae*. Не смотря на наличие опции в виде вакцинопрофилактики, бактериальные инфекции ВДП, в частности ОСО, – самая частая нозология в популяции детей, по поводу которой выписывают антибиотики, а наличие АМР – является экономическим бременем для системы здравоохранения мира [16, 19]. Одной из возможных стратегий снижения уровня АМР является снижение длительности курса антимикробных препаратов. Данные клинических исследований показывают отсутствие различия в исходах терапии пациентов с ОСО пневмококковой этиологии короткими и стандартными курсами антимикробной терапии [21].

В целом картина с уровнем АМР пневмококка достаточно благополучная. К большинству известных антимикробных препаратов, применяемых в рутинной практике, изоляты пневмококка чувствительны (Ч), либо обладают низким уровнем чувствительности при повышенной экспозиции (У), лишь в редких случаях – резистентные (Р). Уровень АМР является очень актуальной проблемой, поскольку она приобрела глобальный характер, а воздействие на эффекты устойчивости к антимикробным препаратам являются экономически затратными для системы здравоохранения. Из-за АМР снижается эффективность терапии, используются антибиотики второй линии, увеличивается продолжительность больничного листа, увеличивается частота госпитализаций и возможных летальных исходов, что в свою очередь увеличивает нагрузку на систему здравоохранения, а также ведёт к неизбежной смене протоколов лечения.

Широкое применение макролидов явилось пусковым фактором глобального распространения АМР *S. pneumoniae* к данной группе препаратов, а уровень Р колеблется от 10 до 90%, причём наибольший уровень устойчивости наблюдается у серотипа 19А [35].

В различных странах уровень АМР *S. pneumoniae* отличается. Так, согласно результатам исследования, проведенного в Индии, среди пациентов с ИПИ наиболее часто встречались Р штаммы к пенициллину, эритромицину, хлорамфениколу, а штаммы с МЛУ – в 9% [28]. В Китае – наиболее часто циркулируют серотипы 19А, 19F, 14, 23F и 6В с максимальным уровнем резистентности к цефураксиму, цефаклору и эритромицину [31]. В Испании при анализе серотипового состава и уровня АМР было выявлено, что серотипы 14, 24F и 23В ассоциированы с резистентностью к пенициллину, а серотипы 11, 14 и 19А – к цефотаксиму.

По ряду исследований выявлено, что штаммы *S. pneumoniae* чувствительны к ванкомицину, ланезолиду, респираторным фторхинолонам и эртапенему и обладают низкой чувствительностью к эритромицину, клиндамицину и тетрациклину [33].

Но несмотря на это, по-прежнему сохраняют эффективность парентеральное введение высоких доз пенициллинов для лечения пневмонии и бактериемии, перорально аминопенициллинов для лечения ОСО и синусита, а также введение третьего поколения цефалоспоринов для лечения пневмококковых менингитов [36].

Наличие АМР к основным антимикробным препаратам, используемым в рутинной практике, к глобальному и локальному мониторингу уровня устойчивости *S. pneumoniae* с целью оптимального выбора лечения пневмококковой инфекции. Специфическая вакцинопрофилактика ПИ у детей. Новая эра специфической вакцинопрофилактики ПИ началась в 2000 г., когда в США внедрили 7-валентную конъюгированную пневмококковую вакцину (ПКВ-7), которая способствовала резкому снижению ИПИ в детской популяции. Однако, через непродолжительное время уровень ИПИ стал снова подниматься, что было связано с тем, что невакцинный серотип 19А стал чаще вызывать данную тяжелую нозологию [40]. В 2010-2011 годах в странах Европейского союза произошло знаковое событие – в национальные календари профилактических прививок внедрили 10- и 13-валентные конъюгированные пневмококковые вакцины (ПКВ-10 и ПКВ-13), заместив ПКВ-7. Данные программы вакцинации значительно снизили частоту встречаемости ИПИ как в популяции вакцинированных, так и не получивших данную вакцину. Однако с течением времени стали появляться данные, свидетельствующие о том, что уровень ИПИ снова стал увеличиваться прежде всего из-за невакцинных серотипов *S. pneumoniae* [17, 24, 38].

Однако следует помнить, что широкий охват вакцинацией приводит к эффекту замещения вакцинных серотипов на невакцинные. Ряд мета-анализов, систематических обзоров, результаты многоцентровых исследований показывают неизбежность данного процесса как в популяции детей, так взрослых, например, повышение частоты встречаемости уникальных серотипов ПКВ-13 после внедрения ПКВ-7 или повышение частоты встречаемости серотипов, уникальных для ППВ-23 после внедрения ПКВ-13). Однако этот процесс имеет географические различия, так, например, циркулирующие серотипы значительно отличаются в Великобритании и странах Европейского союза и США, когда невакцинные серотипы в Европе встречаются преимущественно у лиц старшего возраста, а в США – значительно чаще у детей младшего возраста [11, 13, 24, 26].

В Испании было выявлено, что у здоровых носителей циркуляция вакцинных серотипов пневмококка находится на уровне 14,4%, а наиболее часто встречаются серотипы 23В, 11А, 10А, 35В/Ф и 23А, обладающие высоким уровнем антимикробной резистентности к пенициллину, эритромицину и триметоприм/сульфаметоксазолу. В тоже время, существуют географические особенности, так, например, в Индонезии уровень перекрываемости ПКВ-13 составляет около 55%, а уровень АМР среди невакцинных серотипов значительно ниже европейских. Эти данные подтверждают влияние широкого охвата пневмококковой вакцинации на уровень АМР невакцинных серотипов, что также согласуется с проведенным исследованием в Перу [5, 27].

Согласно данным мета-анализа, проведенного по научным публикациям о пневмококковой пневмонии у детей и её корреляции с назначением пневмококковой вакцины, ПКВ-10 и ПКВ-13 значительно снижают частоту госпитализации по поводу внебольничной пневмонии у детей в возрасте младше двух лет по сравнению с группой невакцинированных детей или привитых ПКВ-7. В тоже время, ПКВ-13 обладает таким же эффектом по сравнению с ПКВ-10 [46]. По данным исследования, проведенного в США, применение ПКВ-13 на протяжении почти 10 лет привело к снижению госпитализации с 55,6 до 23,3 на 100000 в детской популяции [32]. А у детей в возрасте младше 24 месяцев после внедрения в рутинную практику ПКВ-13 отмечается снижение на 17% и 31% госпитализаций по поводу клинически и радиологически подтвержденной пневмонии, соответственно [6].

Что же касается смертности от ПИ, то по данным ряда авторов, в возрасте младше одного года частота летальных исходов снизилась более чем на 14%, в возрасте детей младше пяти лет – почти на 10%, что также говорит о важности применения специфической вакцинопрофилактики [22].

## Заключение

Учитывая тот факт, что ПИ является вакциноуправляемой, то, вне всякого сомнения, для снижения частоты развития данной инфекции необходимо поддержание охвата вакцинации на

высоком уровне. Однако следует не забывать об эффекте замещения серотипов и, как следствие, возможным локальным вспышкам данного заболевания. В связи с этим на первое место необходимо вывести постоянный мониторинг циркулирующих серотипов пневмококка на национальном уровне с определением их АМР к основным антимикробным препаратам, применяемым в рутинной практике. Это позволит не только понимать о перекрываемости пневмококковых вакцин спектра серотипов в конкретном регионе и стране, что косвенно будет свидетельствовать об их потенциальной эффективности, но и оперативно получать информацию о возможном изменении терапевтической активности антибиотиков и, как следствие, о необходимости смены антимикробного препарата.

Для предотвращения распространения АМР экспертами ВОЗ был разработан Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, который был внедрён в системы здравоохранения множества стран мира [2]. Согласно Распоряжений Правительства Российской Федерации «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» от 25 сентября 2017 г. № 2045-р и об утверждении «Стратегии развития иммунопрофилактики на следующие 15 лет» от 18 сентября 2020 года №2390-р, на территории нашей страны вопрос контроля инфекционных заболеваний, в том числе и ПИ, проводится на междисциплинарном уровне, охватывая все аспекты обучения специалистов в области здравоохранения, высококачественной микробиологической диагностики, контроль за рациональным назначением антимикробных препаратов, а также проведение мероприятий по специфической вакцинопрофилактике, включая разработку и внедрение новых вакцин [3, 4].

## Литература (references)

1. Брико Н.И., Коршунов В.А., Васильева И.А., Воробьева А.Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых групп риска // Туберкулёз и болезни лёгких. 2020. – Т.98. №5. – С. 15-23. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23> [Briko N.I., Korshunov V.A., Vasilyeva I.A., Vorobieva A.D. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2020. – V.98, N5 – P.15-23. (In Russian)]
2. ВОЗ. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf> (дата обращения: 12.07.2023). [WHO. *Globalnyy plan deystviy po borbe s ustoychivostyu k protivomikrobnym preparatam*. Global action plan on antimicrobial resistance.]
3. Правительство Российской Федерации. План мероприятий на 2019-2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года от 30 марта 2019 г. № 604-р [Электронный ресурс]. URL: <http://static.government.ru/media/files/1tce1cYNJ2ga4geXBLE2HpzaA0ZsAcsh.pdf> (дата обращения: 19.07.2023). [Government of the Russian Federation. *Plan meropriyatiy na 2019-2024 gody po realizatsii Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossiyskoy Federatsii na period do 2030 goda ot 30 marta 2019 g.* Action plan on 2019-2024 for the realization of the Strategy of antimicrobial resistance in the Russian Federation on the period till 2030.]
4. Правительство Российской Федерации. Распоряжение Правительства Российской Федерации 18 сентября 2020 года №2390-р об утверждении «Стратегии развития иммунопрофилактики на следующие 15 лет» [Электронный ресурс]. URL: <http://static.government.ru/media/files/Zz7brckXMkAQTZHTA6ixAx1Y4lhYBEeM.pdf> (дата обращения: 01.08.2023). [Government of the Russian Federation. *Rasporyazhenie Pravitelstva Rossiyskoy Federatsii 18 sentyabrya 2020 goda №2390-r ob utverzhdenii «Strategii razvitiya immunoprofilaktiki na sleduyushchie 15 let*. Executive Order of the Government of the Russian Federation on validation of ‘Strategy of immunoprophylaxis development in following 15 years.]
5. Alfayate Miguélez S., Yague Guirao G, Sanz Mateo G et al. Impact of Pneumococcal Vaccination in the Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae in Healthy Children of the Murcia Region in Spain // Vaccines. – 2020. – V.9, N1 – P. 14.
6. Alicino C., Orsi A., Astengo M. et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis // Vaccine. – 2017. – V.35, N43. – P. 5776-5785.
7. Berical A. C., Harris D., Dela C. et al. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective // Annals of the American Thoracic Society. – 2016. – V.13, N6. – P. 933-944.
8. Ceyhan M., Karadag-Oncel E., Hascelik G. et al. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in healthy children aged less than five years // Vaccine. – 2021. – V.39, N15. – P. 2041-2047.

9. Chan J., Lai J., Nguyen C. et al. Indirect effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage in children hospitalised with acute respiratory infection despite heterogeneous vaccine coverage: an observational study in Lao People's Democratic Republic // *BMJ Global Health*. – 2021. – V.6, N6. – P. e005187.
10. Cook M.A., Wright G.D. The past, present, and future of antibiotics // *Science Translational Medicine*. – 2022. – V.14, N657.
11. Corcoran M., Vickers I., Mereckiene J. et al. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in older adults in the post-PCV era. Has there been a herd effect? // *Epidemiology and Infection*. – 2017. – V.145, N11. – P. 2390-2399.
12. Dagan R., Pelton S., Bakaletz L. et al. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – V.16, N4. – P. 480-492.
13. Desai S., Policarpio M., Wong K. et al. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in older adults from 2007 to 2014 in Ontario, Canada: a population-based study // *CMAJ Open*. – 2016. – V. 4, N3. – P. e545-e550.
14. Feldman C., Anderson R. Recent advances in the epidemiology and prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections // *F1000Research*. – 2020. – N9. – P. 338.
15. Fjeldhøj S., Laursen R., Larnkjær A. et al. Probiotics and carriage of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in Danish children, a double-blind randomized controlled trial // *Scientific Reports*. – 2018. – V.1, N1. – P. 15258.
16. Gavrilovici C., Spoială E., Miron I. et al. Acute Otitis Media in Children-Challenges of Antibiotic Resistance in the Post-Vaccination Era // *Microorganisms*. – 2022. – V.10, N8. – P. 1598.
17. Hanquet G., Krizova P., Valentiner-Branth P. et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination // *Thorax*. – 2019. – V.74, N5. – P. 473-482.
18. Hanquet G., Krizova P., Dalby T. et al. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe // *Emerging Infectious Diseases*. – 2022. – V.28, N1. – P. 137-138.
19. Hoberman A., Paradise J., Rockette H. et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – V.375, N25. – P. 2446-2456.
20. Hutchings M. I., Truman A. W., Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future // *Current Opinion in Microbiology*. – 2019. – N51. – P. 72-80.
21. Jamal A., Alsabea A., Tarakme M. et al. Etiology, Diagnosis, Complications, and Management of Acute Otitis Media in Children // *Cureus*. – 2022. – V. 8, N.14 – e 28019.
22. Jimbo Sotomayor R., Toscano C., Sánchez Choez X. et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia hospitalization and mortality in children and elderly in Ecuador: Time series analyses // *Vaccine*. – 2020. – V.38, N45. – P. 7033-7039.
23. Kim G.-L., Seon S.-H., Rhee D. K. pneumoniae and *Streptococcus pneumoniae* vaccine // *Archives of Pharmacal Research*. – 2017. – V. 40, N8. – P. 885-893.
24. Ladhani S. N., Collins S., Djennad A. et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2018. – V. 18, N4. – P. 441-451.
25. Leung A. K. C., Wong A. H. C. Acute Otitis Media in Children // *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. – 2017. – V. 11, N1. – P. 32-40.
26. Lewnard J. A., Hanage W. P. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2019. – V. 19, N6. – P. e213-e220.
27. Marnett C., Fabiano V., Daprai L. et al. A longitudinal study of streptococcus pneumoniae carriage in healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2015. – V. 11, N4. – P. 811-817.
28. Manoharan A., Manchanda V., Balasubramanian S. et al. Invasive pneumococcal disease in children aged younger than 5 years in India: a surveillance study // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2017. – V.17, N3. – P. 305-312.
29. Martínez-Osorio J., García-García J., Moraga-Llop F. et al. Invasive pneumococcal disease in children under 60 months before and after availability of 13-valent conjugate vaccine // *Anales de Pediatría (English Edition)*. – 2022. – V.96, N6. – P. 501-510.
30. Mathur S., Fuchs A., Bielicki J. et al. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review // *Paediatrics and International Child Health*. – 2018. – V.38, № sup1. – P.S66-S75.
31. Men W., Dong Q., Shi W., Yao K. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of invasive pneumococcal disease isolates from children in mainland China – a systematic review // *Brazilian Journal of Microbiology*. – 2020. – V.51, N2. – P. 665-672.

32. Olarte L., Barson W., Barson R. et al. Pneumococcal Pneumonia Requiring Hospitalization in US Children in the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era // *Clinical Infectious Diseases*. – 2017. – V.64, N12. – P. 1699-1704.
33. Perret C. Editorial: Emerging infections in children // *Frontiers in Pediatrics*. – 2023. – N11. – e. 1168697.
34. Rauch S., Jasny E., Schmidt K., Petsch B. et al. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – N9. – e. 1963.
35. Schroeder M. R., Stephens D. S. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae* // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2016. – N6. – P. 98.
36. Specht M., García Gabarrot G., Mollerach M. von et al. Resistance to  $\beta$ -lactams in *Streptococcus pneumoniae* // *Revista Argentina de Microbiología*. – 2021. – V.53, N3. – P. 266-271.
37. Syrjänen R. K., Kilpi T., Kajjalainen T., Herva E., Takala A. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish Children Younger Than 2 Years Old // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2001. – V. 184, N4. – P. 451-459.
38. Troeger C., Blacker B., Khalil I. et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2018. – V.18, N11. – P. 1191-1210.
39. Troeger C. E., Khalil I., Blacker B. et al. Quantifying risks and interventions that have affected the burden of lower respiratory infections among children younger than 5 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – V.20, N1. – P. 60-79.
40. Trück J., Thompson A., Morales-Aza B. Memory B cell response to a PCV-13 booster in 3.5 year old children primed with either PCV-7 or PCV-13 // *Vaccine*. – 2017. – V.35, N20. – P. 2701-2708.
41. Tvedskov E. S. F., Hovmand N., Benfield T., Tinggaard M. Pneumococcal carriage among children in low and lower-middle-income countries: A systematic review // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – N115. – P. 1-7.
42. Vergison A., Dagan R., Arguedas A. et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2010. – V.10, N3. – P. 195-203.
43. Versluys K. A., Eurich D., Marrie T., Tyrrell G. Invasive Pneumococcal Disease and Long-Term Mortality Rates in Adults, Alberta, Canada // *Emerging Infectious Diseases*. – 2022. – V. 28, N8. – P. 1615-1623.
44. Wahl B., O'Brien K., Greenbaum A. et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15 // *The Lancet Global Health*. – 2018. – V. 6, N7. – P. e744-e757.
45. Wouters I., Van Heirstraeten L., Desmet S. et al. Nasopharyngeal *S. pneumoniae* carriage and density in Belgian infants after 9 years of pneumococcal conjugate vaccine programme // *Vaccine*. – 2018. – V.36, N1. – P. 1522.
46. Zhu X., Li X. Pneumococcal vaccine effect on hospitalisation rates of pneumonia in children: A metaanalysis // *International Journal of Clinical Practice*. – 2021. – V.75, N11. – P. e14739.

### Информация об авторах

Муравьев Александр Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alex.a.muravyev@gmail.com

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

Козлова Людмила Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель наук Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, профессор-консультант ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». Email: milkozlova@yandex.ru

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

Поступила 18.05.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 576.08:613.6

3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.19 EDN: GXGOPQ

**ДОКАЗАТЕЛЬНОСТЬ МИКРОЯДЕРНОГО ТЕСТА ПРИ ОЦЕНКЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ**

© Мешков Н.А., Вальцева Е.А.

*Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации курортологии Минздрава России, Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32**Резюме*

**Цель.** Изучение и систематический анализ методологических аспектов, влияющих на качество, объективность и доказательность исследований, посвященных изучению профессионального воздействия генотоксических факторов с использованием микроядерного теста.

**Методика.** Проведен поиск научных публикаций в PubMed/MEDLINE и eLIBRARY за 1973-2022 гг. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Microsoft Excel 2016. Выявление взаимосвязи между переменными проводилось с применением корреляционно-регрессионного анализа, оценка значимости различий – t-критерия Стьюдента. Исходы генотоксического действия оценивались по фактору генотоксичности (ФГ)

**Результаты.** В большинстве публикаций размер выборки для подсчета микроядер (МЯ) составлял 2000 букальных клеток. До начала проекта HUMN<sub>x</sub>L доля таких публикаций составляла 50,0%, а после завершения – 57,1%, несмотря на рекомендацию использовать 4000 клеток. Установлено, что при увеличении размера выборки клеток повышается точность (доказательность) микроядерного теста – снижается средняя частота МЯ ( $p = 0,0553$ ) и средняя ошибка ( $p = 0,0435$ ). Изучение влияния вмешивающихся факторов (возраст, пол и курение) выявило снижение средней частоты МЯ с увеличением возраста ( $R^2 = 0,987$ ;  $p = 0,074$ ). Установлено, что уровень МЯ у мужчин в 2,5 раза выше, чем у женщин ( $p = 0,079$ ), а частот МЯ у курящих на 12,6% выше, чем у некурящих. Наблюдается высокая гетерогенность исходов генотоксического действия: максимальное значение ФГ превышает минимальное в 16,8 раза. Выявлено снижение ФГ при увеличении количества клеток для подсчёта МЯ ( $R^2 = 0,991$ ;  $p = 0,0046$ ).

**Заключение.** Качество включенных в обзор публикаций, несмотря на рекомендации международного проекта HUMN<sub>x</sub>L, осталось прежним. Игнорирование рекомендаций ведет к высокой вариабельности частоты микроядер и, как следствие, к несопоставимости данных разных исследований. Недостаточно внимания уделяется изучению влияния вмешивающихся факторов.

**Ключевые слова:** микроядерный тест, профессиональное воздействие, генотоксические агенты, вмешивающиеся факторы

**USING MICRONUCLEUS TEST FOR ASSESSING OCCUPATIONAL EXPOSURE: THE LEVEL OF EVIDENCE**

Meshkov N.A., Valtseva E.A.

*National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, 32, Novy Arbat St., 121099, Moscow, Russia**Abstract*

**Objective.** The purpose was to study and perform a systematic analysis of methodological aspects affecting the quality, objectivity and level of evidence of studies devoted to occupational exposure to genotoxic factors using the micronucleus test.

**Methods.** In search of relevant academic publications, we used PubMed/MEDLINE and eLIBRARY data for 1973-2022. Statistical processing was performed using Microsoft Excel 2016. We looked for correlations between variables using the correlation and regression analysis and chose Student's t-test for assessing the significance of difference. Also, we assessed the genotoxic outcomes by the Genotoxicity Factor (GF).

**Results.** In most of the publications we looked at the sample for calculating micronuclei (MN) included 2,000 buccal cells. Before the start of the HUMN<sub>x</sub>L international project, such publications totaled

50.0%, while after completion they amounted to 57.1% despite the recommendation to use 4,000 buccal cells. We found that by increasing the number of sample cells we can improve the accuracy (level of evidence) of the micronucleus test: this results in lower average frequency of MN ( $p = 0.0553$ ) and average error ( $p = 0.0435$ ). Study of confounding factors (age, gender and smoking habits) showed that the average frequency of MN was lower in older patients ( $R^2 = 0.987$ ;  $p = 0.074$ ). We also found that the number of MN was 2.5 times higher in men than in women ( $p = 0.079$ ), and the frequency of MN was 12.6% higher in smokers than in non-smokers. The heterogeneity of genotoxic outcomes was high: the maximum GF was 16.8 times higher than the minimum one. GF was found to be lower for higher number of cells taken for calculating MN ( $R^2 = 0.991$ ;  $p = 0.0046$ ).

**Conclusion.** The quality of publications included in the review remained unchanged despite the recommendations of the HUMN<sub>x</sub>L international project. Ignoring the recommendations results in high variability in the frequency of MN, which makes data from different studies incomparable. Influence of the confounding factors has not been given enough academic attention.

*Keywords:* micronucleus test, occupational exposure, genotoxic agents, confounding factors

## Введение

В эпидемиолого-гигиенических исследованиях (поперечных, ретроспективных, проспективных и случай-контроль) довольно часто используются биомаркеры [5], позволяющие объективно оценить воздействие изучаемых факторов риска, оказывающих неблагоприятное воздействие на организм человека. Выделяют биомаркеры экспозиции, биомаркеры восприимчивости организма к вредному воздействию и биомаркеры вредных эффектов [6].

Среди биомаркеров наиболее широкое распространение получил микроядерный анализ, ставший одним из популярных методов оценки генотоксичности различных химических и физических факторов [34]. Впервые методологические аспекты микроядерного теста (М-т) были приведены von Ledebur M, Schmid W. (1973) [39]. В 1983 г. Stich H.F. et al. [35] опубликовал более доступную для использования методику М-т в буккальном эпителии, ставшей наиболее популярной в связи с минимально инвазивной процедурой отбора проб и не требующей культивирования тканей.

Вместе с тем отмечается, что результаты исследований с применением биомаркеров характеризуются значительной индивидуальной вариабельностью, обусловленной расхождением в протоколах, наличием целого ряда вмешивающихся факторов, систематической ошибки и недостаточной статистической мощностью [7, 11].

С целью координации исследований с использованием микроядерного анализа был запущен новый проект – HUMN<sub>x</sub>L (HUMAN MicroNucleus project buccal cells), посвященный консолидации различных баз данных, оценке роли вмешивающихся факторов (возраст, пол, курение), влияния ведущих факторов, рода занятий, образа жизни и особенностей протокола выявления микроядер (МЯ) (<http://www.humn.org>). В результате проекта выполнена стандартизация микроядерного теста в буккальном эпителии и показано влияние профессиональных воздействий. Средняя исходная частота МЯ в контроле, определённая по данным 15 000 человек, составила 1,10/1000 клеток (95% ДИ: 0,70–1,72) [8, 17]. Гармонизация процедуры микроядерного анализа в буккальном эпителии, выполненная международной группой HUMN<sub>x</sub>L, позволяет повысить объективность и доказательность исследований по изучению неблагоприятного воздействия на организм человека факторов риска окружающей и производственной среды.

Вместе с тем все ещё остаются вопросы к качеству публикаций, посвященных оценке негативного влияния среды обитания и профессионального воздействия с использованием микроядерного анализа в буккальных клетках, результаты которых несопоставимы и отличаются противоречивостью, в частности, по диапазону частоты микроядер, статистической значимости различий этого показателя между экспонированными (Exposed group) и контрольными (Control group) группами, и при оценке зависимости частоты микроядер от возраста, пола и вредных привычек [11-15], [3, 15, 20, 22, 33].

Актуальность исследования заключается в анализе качества оригинальных исследований, основанных на микроядерном анализе буккального эпителия, с учетом информации систематических обзоров и рекомендаций проекта HUMN<sub>x</sub>L [6-10], [7, 8, 11, 17, 18].

Целью исследования явилось изучение и систематический анализ методологических аспектов, влияющих на качество, объективность и доказательность исследований, посвященных изучению

профессионального воздействия генотоксических факторов с использованием микроядерного теста.

## Методика

Проведен систематический поиск научных публикаций в базах данных PubMed / MEDLINE, eLIBRARY / РИНЦ и CyberLeninka за период 1973-2022 гг. Поиск проводился по предметным рубрикам (MeSH) и по ключевым словам (микроядерный тест, профессиональное воздействие, генотоксические агенты, вмешивающиеся факторы). Извлекаемые данные включали автора, год публикации, профессиональное воздействие, субъектов исследования, оценку воздействия, характеристики субъектов исследования (возраст, пол, курение и потребление алкоголя), размер выборки групп и основные результаты.

Критерии включения в обзор: дизайн исследований (поперечное, случай-контроль или когортное), в которых изучалась взаимосвязь между воздействием производственных факторов на рабочем месте и частотами МЯ; изложение методологических аспектов использования микроядерного анализа для определения частоты МЯ в буккальных эпителиоцитах; наличие средних групповых значений (M) со стандартным отклонением (SD), стандартной ошибкой среднего (SE) или достаточных данных для их расчета.

Критерии исключения: небольшой размер выборки, недостаточная информация о воздействии факторов и о результатах исследования, а также статьи, в которых данные выражены в виде медианы или средней частоты МЯ без указания SE или SD.

По названию и аннотации было отобрано 105 исследований, из которых критериям включения соответствовало 37 исследований, в том числе 34 зарубежных и 3 отечественных.

Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов выполнялась в электронных таблицах Microsoft Excel 2016. Стандартная ошибка (SE) в исходных статьях была преобразована в стандартное отклонение (SD), а частота МЯ в % – в ‰ и наоборот [13].

Для оценки уровня генотоксичности рассчитывали фактор генотоксичности (ФГ) – критерий Agenzia regionale per la protezione ambientale (ARPA ER, 1997-2001), определяемый как отношение средней частоты МЯ в экспонированной группе к аналогичному показателю в контрольной группе, используемый как мера величины эффекта, на которую не влияет межлабораторная изменчивость [24].

Для выявления взаимосвязи между зависимыми и независимыми переменными применялся корреляционно-регрессионный анализ. Оценка значимости различий проводилась при помощи t-критерия Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Для оценки доказательности микроядерного теста из 37 исследований, соответствующих критериям включения, были отобраны 30 исследований, в которых изучалось воздействие производственных факторов на организм работающих с использованием М-т в буккальных клетках, включавших в целом 1964 обследованных, и приведенные данные были пригодны для статистической обработки и сравнительного анализа (табл. 1).

Как видно из табл. 1, разброс средних значений частоты МЯ в большинстве исследований, изучавших воздействие одинаковых факторов, достигал статистически значимых различий. При сравнении результатов исследования генотоксичности бензина повышенная частота МЯ выявлена в [28, 31], наибольший эффект воздействия формальдегида отмечен в работе [38], мышьяка – в [40], сварочной аэрозоли (Cr(VI), Ni) и полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) – соответственно в [36] и в [32].

Размер выборки буккальных клеток для подсчета микроядер колеблется от 500 до 5000 клеток при среднем значении  $2116,67 \pm 887,49$  (95%ДИ: 1785,27; 2448,06).

Таблица 1. Частота микроядер в буккальных эпителиоцитах в зависимости от воздействия факторов производственной среды

Факторы	Количество обследованных	Количество клеток на человека	Частота МЯ на 1000 клеток (M±SD)	Источник
Бензин	25	1000	1,14±0,30	Celik A., 2003 [10]
	62	3000	7,7±6,3**	Butt F., 2017 [9]
	30	1000	6,83±1,87 <sup>1</sup>	Rehani S., 2021 [28]
	30	500	29,8±8,2 <sup>1</sup>	Shahsavari, 2022 [31]
	30	2000	6,85±1,33	da Rosa J.C., 2013 [14]
Формальдегид	80	2000	0,88±1,69	Viegas S., 2010 [38]
	30	2000	1,27±1,55 <sup>1</sup>	
	50	2000	0,64±1,74	Ladeira C., 2011 [22]
	56	2000	0,96±2,07**	Ladeira C., 2013 [23]
	54	2000	1,00 ±1,98**	
Мышьяк	72	2000	0,98±0,76	Lewińska D., 2007 [25]
	200	2000	15,20± 5,80 <sup>1</sup>	Vuyyuri S.B., 2006 [40]
Свинец	30	2000	4,20±2,69	Singh Z., 2013 [33]
	200	5000	3,79±0,97	Chinde S., 2014 [12]
Пестициды	54	3000	0,777±1,39	Valencia-Quintana R., 2021 [37]
	28	2000	6,7 ±6,35**	Илюшина Н.А., 2021 [2]
	50	2000	1,45±1,58	Pastor S., 2001 [27]
	228	3000	1,03±1,36	Pastor S., 2003 [26]
Cr(VI), Ni	20	2000	13,0±6,2*	Danadevi K., 2004 [15]
	66	3000	40,6±9,3** <sup>1</sup>	Sudha S., 2011 [36]
	30	2000	6,83± 1,92** <sup>1</sup>	Koutsoumplias D., 2022 [21]
	22	2000	0,07±0,30	do Vale L.D.O., 2017 [16]
ПАУ	34	3000	0,7±0,5*	Karahalil B., 1999 [19]
	17	3000	1,2±0,5*	
	15	3000	1,0±0,5*	
	28	2000	4,5±1,64 <sup>1</sup>	Singaravelu S., Sellappa S., 2013 [32]
Оксид этилена (C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O)	75	1000	3,9±2,4	Ribeiro L.R., 1994 [29]
	9	3000	0,48±0,47	Sarto F., 1990 [30]
Медицинские работники, источники ионизирующего излучения	42	2000	5,3±3,9**	Aguiar Torres L., 2019 [4]
	27	1000	6,63±2,13**	Бондаревский-Колотий В.А., 2022 [1]

Примечание: \* – %МЯ в исходных статьях преобразован в %МЯ; \*\* – SE преобразована в SD; <sup>1</sup> – p < 0,05

Средняя частота МЯ составляет 5,83±8,94 (95%ДИ: 2,49; 9,17) в диапазоне от 0,07 до 40,60. Диапазон средней частоты МЯ различается в зависимости от размера выборки клеток для подсчета МЯ. При размере выборки 1000 клеток он составляет от 0,07 до 6,8 МЯ/на 1000 клеток – средняя частота МЯ 3,14±3,30 (95%ДИ: -0,96; 7,24), при выборках 2000 и 3000 клеток – соответственно 0,07-15,2 и 1,0-40,6 МЯ/на 1000 клеток, средняя частота МЯ при подсчете в этих выборках составляет соответственно 3,03±3,84 (95%ДИ: 0,98; 5,07) и 11,00±13,68 (95%ДИ: -1,65; 23,66). Достоверных различий между средними значениями МЯ не выявлено.

На рис. 1 представлен разброс значений средней частоты МЯ в приведенных публикациях при сравнении с референсным значением [17].

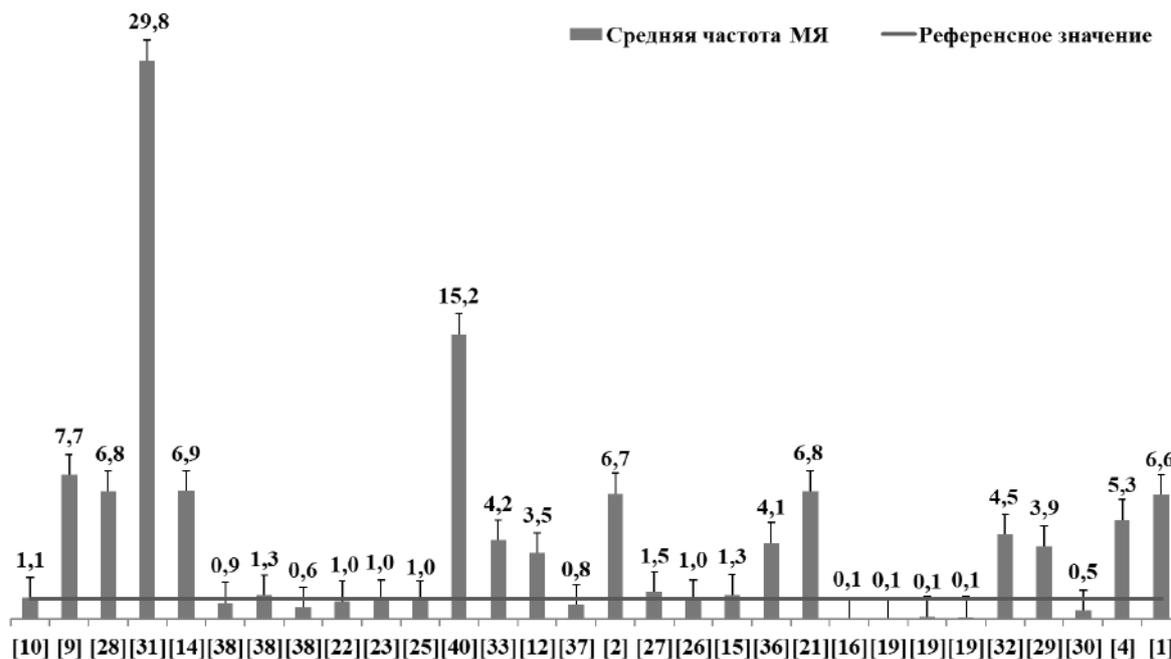


Рис. 1. Сравнение средней частоты МЯ с референсным значением, МЯ/на 1000 клеток

На рис. 1 видно, что средняя частота МЯ в 41,4% исследований не превышала референсный уровень [17]. Существенное влияние на качество микроядерного теста оказывает количество клеток для подсчета микроядер [11]. В рассматриваемых публикациях (табл. 1) размер выборки на человека варьировался от 500 до 5000 клеток. Количество клеток для подсчёта микроядер в исследованиях, проводившихся до и после завершения проекта HUMN<sub>x</sub>L [7, 11], представлено в табл. 2.

Таблица 2. Распределение статей с различным размером выборок клеток буккального эпителия для подсчёта микроядер, опубликованных до и после завершения проекта HUMN<sub>x</sub>L.

Количество клеток буккального эпителия для подсчёта микроядер	Количество статей до и после завершения проекта HUMN <sub>x</sub> L [7, 11], %		Всего, %
	1990-2011 гг.	2013-2022 гг.	1990-2022 гг.
500	-	7,14	6,67
1000	12,50	14,29	13,33
2000	50,00	57,14	53,33
3000	37,50	14,29	26,67
5000	-	7,14	3,33

Из приведенных в табл. 2 данных видно, что до и после завершения проекта HUMN<sub>x</sub>L подсчёт микроядер чаще осуществлялся в 2000 клеток, доля этих выборок составила 53,3%. Количество публикаций с таким размером выборки после завершения проекта увеличилось в 1,14 раза (p=0,696), а с размером выборок в 3000 уменьшилось в 2,63 раза (p = 0,152). Изучали влияние независимых переменных (количество обследованных, количество буккальных клеток для анализа) на среднюю частоту МЯ (M), разброс данных (SD) и стандартную ошибку среднего значения (SE). Результаты представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, связи между количеством обследованных и средней частотой МЯ не обнаружено. Наблюдается тенденция к снижению SD и SE с увеличением числа обследованных. Между средней частотой МЯ и размером выборки клеток для их подсчета обнаружена близкая к статистически значимой (p = 0,0553) причинно-следственная связь, но объяснённая этой переменной доля дисперсии составляет всего 12,5%. Стандартная ошибка среднего значения МЯ достоверно уменьшается (p = 0,0435) при увеличении количества клеток, отобранных для анализа, приближаясь к фактическому среднему значению генеральной совокупности, что повышает точность (доказательность) микроядерного теста, однако доля дисперсии, объясненная этой переменной, составляет лишь 13,8%.

Таблица 3. Влияние независимых переменных на среднюю частоту микроядер (МЯ), стандартное отклонение (SD) и среднюю ошибку (SE)

Показатели	Уравнение регрессии	Итоговые статистики		
		r	R <sup>2</sup>	p
Количество обследованных				
Средняя частота МЯ	$y = 3,8267 + 0,0056 \cdot x$	0,0524	0,0027	0,7834
Среднее SD	$y = 2,5459 - 0,0014 \cdot x$	0,0307	0,0009	0,8722
Средняя SE	$y = 0,3985 - 0,001 \cdot x$	0,1690	0,0286	0,3720
Количество буккальных клеток для анализа				
Средняя частота МЯ	$y = 9,1333 - 0,0024 \cdot x$	0,3536	0,125	0,0553
Среднее SD	$y = 3,0557 - 0,0003 \cdot x$	0,1004	0,0101	0,5977
Средняя SE	$y = 0,6379 - 0,0001 \cdot x$	0,3711	0,1377	0,0435

Средний возраст обследованных, подвергавшихся воздействию профессиональных факторов, составил  $37,15 \pm 1,37$  (95% ДИ: 34,31; 39,98). Для изучения влияния возраста на частоту МЯ данные, приведенные в публикациях, разделили на 3 группы. Средний возраст в группах составил  $30,17 \pm 2,96$  (95% ДИ: 22,57; 37,77) лет,  $36,73 \pm 0,55$  (95% ДИ: 35,49; 37,97) и  $43,72 \pm 1,16$  (95% ДИ: 40,88; 46,57) лет. Между этими величинами выявлены статистически значимые различия.

Средняя частота МЯ в возрастных группах составила соответственно  $8,73 \pm 4,41$  (95% ДИ: -2,62; 20,08)%,  $6,45 \pm 3,98$  (95% ДИ: -2,55; 15,46) и  $4,83 \pm 0,91$  (95% ДИ: 2,60; 7,06)%. Снижение уровня генотоксичности на 98,7% обусловлено возрастом ( $p = 0,074$ ) и на 45,6% – размером выборки клеток для подсчета МЯ ( $p = 0,528$ ).

Средняя частота МЯ у мужчин –  $7,08 \pm 9,94$  (95% ДИ: 2,97; 11,18) в 2,53 раза выше ( $p = 0,079$ ), чем у женщин –  $2,80 \pm 2,80$  (95% ДИ: -0,68; 6,28). Отношение средней частоты МЯ у курящих –  $14,72 \pm 19,02$  (95% ДИ: -2,83; 32,35) к аналогичному показателю у некурящих –  $11,43 \pm 13,44$  (95% ДИ: -0,97; 23,86) составляет 1,27 ( $p > 0,05$ ).

Фактор генотоксичности варьировался в диапазоне от 0,58 до 9,77 при среднем значении  $3,37 \pm 2,10$  (95% ДИ: 2,59; 4,15). Среднее значение ФГ при выборке 1000 клеток составило  $2,71 \pm 1,58$  (95% ДИ: 1,64; 3,77), 2000 и 3000 клеток – соответственно  $4,02 \pm 2,56$  (95% ДИ: 2,66; 6,39) и  $2,34 \pm 1,09$  (95% ДИ: 1,34; 3,35). Статистически значимые различия выявлены между средним ФГ во 2-й и 3-й выборках –  $p = 0,038$ . Результаты оценки гетерогенности исходов воздействия генотоксических веществ по величине ФГ в зависимости от количества клеток для анализа представлены на рис. 2.

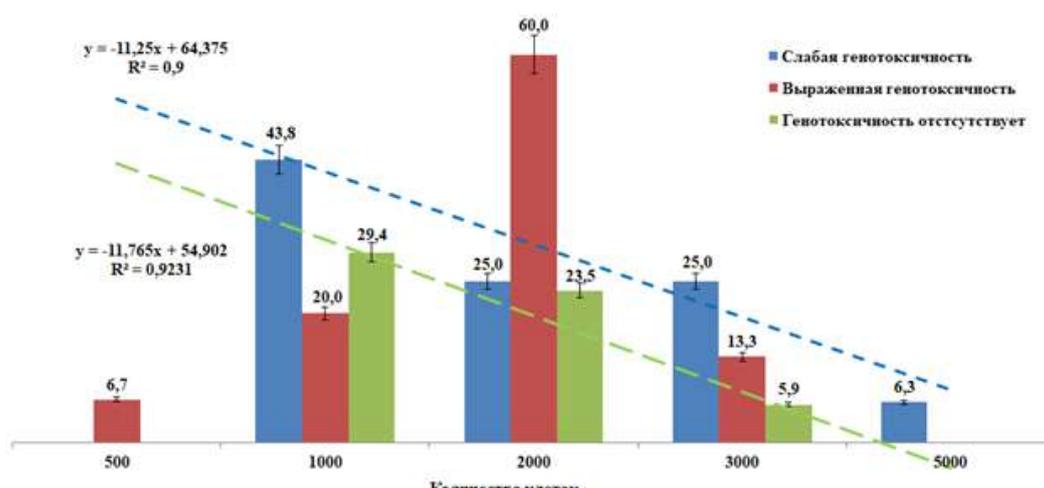


Рис. 2. Эффект генотоксичности (ФГ) в зависимости от размера выборки клеток буккального эпителия, %

Как показано на рис. 2, выраженность генотоксического эффекта снижается по мере увеличения количества клеток для анализа. Точность аппроксимации, описывающей распределение ФГ, характеризующего отсутствие или слабую выраженность генотоксичности, достигает

соответственно 92,3 и 90,0%. Коэффициент аппроксимации распределения ФГ, соответствующего критерию выраженной генотоксичности, составляет  $R^2 = 0,1041$  (10,4%). Эффект генотоксичности, соответствующий выраженному критерию ФГ, в 60% определяется при анализе 2000 клеток. Связь уровня ФГ от количества клеток для анализа представлена в табл. 4.

Таблица 4. Зависимость фактора генотоксичности от размера выборки клеток буккального эпителия для анализа

Критерии ФГ	Уравнение регрессии	Итоговые статистики		
		r	R <sup>2</sup>	p
Отсутствие генотоксичности	$y = 43,1373 - 0,0118 \cdot x$	-0,9608	0,9231	0,1789
Слабая генотоксичность	$y = 48,5714 - 0,0086 \cdot x$	-0,9954	0,9909	0,0046
Выраженная генотоксичность	$y = 15,8311 + 0,0056 \cdot x$	0,2608	0,068	0,7392

Из табл. 4 видно, что уровни воздействия генотоксических агентов, характеризующиеся по критериям ФГ как отсутствующая и слабая генотоксичность, снижаются при увеличении количества клеток для анализа. Объясненная этой переменной дисперсия составляет соответственно 92,3% ( $p = 0,1789$ ) и 99,1% ( $p = 0,0046$ ). Причинно-следственные отношения между выраженной токсичностью и независимой переменной не обнаружены – доля объясненной дисперсии составляет всего 6,8% ( $p = 0,7392$ ).

Среднее значение ФГ в возрастных группах составило соответственно  $2,53 \pm 0,38$  (95%ДИ: 1,56; 3,49),  $4,70 \pm 0,72$  (95% ДИ: 3,06; 6,34) и  $2,15 \pm 0,43$  (95% ДИ: 1,11; 3,19). Связь ФГ с возрастом не обнаружена ( $R^2 = 0,0244$ ;  $p = 0,900$ ). Выявлена тенденция к росту эффекта генотоксичности с увеличением размера выборки клеток для подсчета МЯ ( $R^2 = 0,5032$ ;  $p = 0,498$ ).

Не обнаружено статистически значимых различий между ФГ у мужчин –  $3,16 \pm 2,96$  (95%ДИ: 1,94; 4,39) и у женщин –  $4,71 \pm 3,34$  (95% ДИ: 0,56; 8,85).

ФГ у некурящих –  $6,97 \pm 8,52$  (95%ДИ: -0,91; 14,85) в 3,6 раза выше, чем у курящих  $-1,92 \pm 0,76$  (95%ДИ: 1,21; 2,63), но при сравнении этих показателей статистически значимых различий не выявлено ( $p = 0,145$ ).

## Обсуждение результатов исследования

Анализ буккального микроядерного цитома человека является одним из наиболее широко используемых методов оценки генетических повреждений при изучении влияния неблагоприятных факторов окружающей среды, профессионального воздействия, образа жизни, других генотоксических агентов и вмешивающихся факторов (возраст, пол, курение). Впервые выводы о практическом использовании микроядерной тест-системы и обоснование процедуры подсчета микроядер были сделаны в работе von Ledebur M. et al. и адаптированы Stich H.F et al. [35, 39]. Опыт использования микроядерного теста выявил значительную вариабельность частоты МЯ, что создавало проблемы при сравнительном анализе результатов, полученных разными авторами. Причина этих проблем в отсутствии единых критериев оценки и стандартизированного подхода к регистрации, анализу и представлению полученных результатов, что существенно сказывается на качестве статей о микроядерном анализе [7, 8, 11, 17, 18]. Решению этой проблемы был посвящен международный проект HUMN<sub>x</sub>L, в котором на основе анализа отобранные в разных регионах публикации, было установлено, что количество клеток на одного человека варьировалось от 500 до 4000, а выборки в 1000 и 2000 клеток составили соответственно 26,1 и 39,1%. В настоящем обзоре в большинстве публикаций (табл. 1) размер выборки буккальных клеток для подсчета микроядер колебался от 500 до 2000 клеток, доля таких выборок составила 73,3%, а выборки в 2000 клеток – 53,3%, доля последних сопоставима с данными [11] – 52,4%. По данным международного проекта HUMN<sub>x</sub>L подсчет микроядер в 2000 клеток производился в 81% представленных баз данных [7, 11]. Для уменьшения изменчивости средних значений частоты МЯ рекомендуется минимальное количество 4000 клеток, так как средняя фоновая частота составляет 1 клетка с МЯ на 1000 буккальных клеток [11].

В публикациях используется разный диапазон контрольных значений, в частности, в работе Butt F. et al. [9] средняя частота МЯ  $9,8 \pm 0,7\%$  сравнивалась с базовым диапазоном 0,05-11,5‰ [18], хотя в проекте рекомендуется исходная частота МЯ 1,10/1000 клеток (95% ДИ: 0,70; 1,72), так как низкий

исходный фоновый уровень МЯ в буккальных клетках позволяет более эффективно выявлять воздействие генотоксических факторов [8, 17].

Анализ по периодам до начала проекта HUMNxL и после его завершения показал (табл. 2), что количество включенных в обзор публикаций с размером выборки в 2000 клеток до завершения проекта составляло 50,0%, а после – возросло в 1,14 раза, достигнув 57,1% ( $p = 0,696$ ), доля публикаций с размером выборок в 3000 уменьшилось в 2,63 раза с 37,5% до 14,3% ( $p = 0,152$ ). Для уменьшения изменчивости средних значений частоты МЯ и повышения точности оценок проектом HUMNxL рекомендовалось использовать для подсчета микроядер не менее 4000 клеток. Выявлено (табл. 3), что при увеличении размера выборки клеток повышается точность (доказательность) микроядерного теста – снижается средняя частота МЯ ( $p = 0,0553$ ) и SE ( $p = 0,0435$ ).

Существенное влияние на точность МЯ-теста оказывают вмешивающиеся факторы, такие как возраст, пол и курение, о влиянии которых сообщалось в 98,4, 85,7 и 90,5% баз данных HUMNxL [11]. Показано [9], что частота МЯ выше в старшей возрастной группе ( $p < 0,05$ ). Однако в большинстве исследований влияние возраста выявлено не было [17]. В нашем исследовании искажающее влияние возраста изучалось в 90,0% публикациях, пола и курения – соответственно в 100,0 и в 23,3%. Статистически значимых различий между возрастными группами не обнаружено. Выявлено снижение средней частоты МЯ с увеличением возраста ( $R^2 = 0,987$ ;  $p = 0,074$ ). По данным [17] средняя частота МЯ у женщин на 19,0% выше по сравнению с мужчинами, по нашим – уровень МЯ у мужчин в 2,5 раза выше, чем у женщин ( $p = 0,079$ ). Курение является дополнительным фактором, увеличивающим образование микроядер при профессиональном воздействии [9]. Сравнение средней частоты МЯ у курящих и у некурящих показало, что у первых эта величина на 12,6% выше ( $p = 0,715$ ).

При оценке исходов генотоксического действия в исследованиях, включенных в обзор, установлено, что максимальный ФГ в 16,8 раза выше минимального. Наиболее высокая гетерогенность исходов отмечена при подсчете МЯ в 1000 и 2000 клеток (рис. 2) – соответственно 41,2 и 60,0%. Обнаружено, что фактор генотоксичности снижается при увеличении размера выборки клеток для подсчета МЯ ( $R^2 = 0,991$ ;  $p = 0,0046$ ).

## Заключение

В обзоре рассмотрены методологические аспекты исследований, основанных на микроядерном анализе буккального эпителия, оказывающие влияние на их качество и точность (доказательность) полученных результатов. Систематическая оценка статей, опубликованных до начала международного проекта HUMNxL и после его завершения показала, что качество включенных в обзор зарубежных и отечественных публикаций осталось прежним, так как авторы исследований проигнорировали рекомендации, разработанные в ходе выполнения проекта HUMNxL. В большинстве публикаций подсчет микроядер по-прежнему осуществляется в 1000-2000 клетках, доля таких выборок после завершения проекта увеличилась на 8,9%, несмотря на то, что рекомендуемое число клеток для микроядерного анализа должно быть не менее 4000. Игнорирование этой рекомендации ведет к высокой индивидуальной вариабельности частоты микроядер и, как следствие, к несопоставимости данных разных исследований. Недостаточно внимания уделяется изучению влияния вмешивающихся факторов: возраста, пола и вредных привычек, что может привести к искажению результатов исследования профессионального воздействия производственных факторов.

## Литература (references)

1. Бондаревский-Колотий В.А., Ластков Д.О. Генотоксические и цитотоксические эффекты в буккальном эпителии медицинского персонала, работающего в условиях действия малых доз ионизирующих излучений // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т.19, № 4. – С. 30-34. [Bondarevskiy-Kolotii V.A., Lastkov D.O. Buccal epithelial cell micronuclei: Sensitive, non-invasive biomarkers of occupational exposure to low doses of ionizing radiation // Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal. Volgograd scientific medical journal. – 2022. – V.19, N4. – P. 30-34. (in Russian)]
2. Илюшина Н.А., Демидова Ю.В., Макарова М.А., Илюшин А.Г., Егорова О.В., Березняк И.В., Ревазова Ю.А. Цитоморфологический анализ эксфолиативных клеток буккального эпителия у работников,

- имеющих контакт с пестицидами. Токсикологический вестник. – 2021. – Т.29, №4. – С. 22-29. [Ilyushina N.A., Demidova Yu.V., Makarova M.A., Ilyushin A.G., Egorova O.V., Bereznyak I.V., Revazova Yu.A. Tsitomorfoloicheskiy analiz eksfoliativnykh kletok bukkal'nogo epiteliya u rabotnikov, imeyushchikh kontakt s pestitsidami. Toksikologicheskii vestnik // Toksikologicheskii vestnik. Toxicological review. – 2021. – V.29, N4. – P. 22-29. (in Russian)]
3. Моргуль Е.В., Белик С.Н., Аветисян З.Е., Квасов А.Р., Чеботарева Ю.Ю., Евдокимова Е.П., Моргуль А.Р. Взаимосвязь уровня поражения генетического аппарата клеток со степенью нарушения репродуктивного здоровья в условиях вредного производства. Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т.11, №4. – С. 113-120. [Morgul E.V., Belik S.N., Avetisyan Z.E., Kvasov A.R., Chebotareva Yu. Yu., Evdokimova E.P., Morgul A.R. Vzaimosvyaz' urovnya porazheniya geneticheskogo apparata kletok so stepen'yu narusheniya reproduktivnogo zdorov'ya v usloviyakh vrednogo proizvodstva // Meditsinskii vestnik Yuga Rossii. Medical herald of the South of Russia. – 2020. – V.11, N4. – P. 113-120. (in Russian)]
  4. Aguiar Torres L., Dos Santos Rodrigues A., Linhares D., Camarinho R., Nunes Páscoa Soares Rego Z.M., Ventura Garcia P. Buccal epithelial cell micronuclei: Sensitive, non-invasive biomarkers of occupational exposure to low doses of ionizing radiation // Mutation research. Genetic toxicology and environmental mutagenesis. – 2019. – N838. – P. 54-58.
  5. Au W.W. Usefulness of biomarkers in population studies: from exposure to susceptibility and to prediction of cancer // International journal of hygiene and environmental health. – 2007. – V.210, N3-4. – P. 239-46.
  6. Biomarkers and human biomonitoring. Children's Health and the Environment // WHO Training Package for the Health Sector World Health Organization. – 2011. URL: [www.who.int/ceh/capacity/biomarkers.pdf](http://www.who.int/ceh/capacity/biomarkers.pdf) (accessed: 12.04.19).
  7. Bonassi S., Biasotti B., Kirsch-Volders M., Knasmueller S., Zeiger E., Burgaz S., Bolognesi C., Holland N., Thomas P. Fenech M.; HUMNXL Project Consortium. State of the art survey of the buccal micronucleus assay – a first stage in the HUMN(XL) project initiative // Mutagenesis. – 2009. – V.24, N4. – P. 295-302.
  8. Bonassi S., Coskun E., Ceppi M., Lando C., Bolognesi C., Burgaz S., Holland N., Kirsh-Volders M., Knasmueller S., Zeiger E., Carnesoltas D., Cavallo D., da Silva J., de Andrade V.M., Demircigil G.C., Domínguez Odio A., Donmez-Altuntas H., Gattas G., Giri A., Giri S., Gómez-Meda B., Gómez-Arroyo S., Hadjidekova V., Haveric A., Kamboj M., Kurteshi K., Martino-Roth M.G., Montero Montoya R., Nersesyan A., Pastor-Benito S., Favero Salvadori D.M., Shaposhnikova A., Stopper H., Thomas P., Torres-Bugarín O., Yadav A.S., Zúñiga González G., Fenech M. The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN(XL)): the role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol // Mutation research. – 2011. – V.728, N3. – P. 88-97.
  9. Butt F., Cheema K., Nisar N., Qureshi J. Cytogenetic bio-monitoring in fuel station attendants of Gujrat, Pakistan through buccal micronucleus cytome assay // The Journal of the Pakistan Medical Association. – 2017. – V.67, N7. – P. 1039-1044.
  10. Celik A., Cavaş T., Ergene-Gözükara S. Cytogenetic biomonitoring in petrol station attendants: micronucleus test in exfoliated buccal cells // Mutagenesis. – 2003. – V.18, N5. – P. 417-421. DOI: 10.1093/mutage/geg022.
  11. Ceppi M, Biasotti B, Fenech M, Bonassi S. Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: statistical and epidemiological issues // Mutation research. – 2010. – V.705, N1. – P. 11-19.
  12. Chinde S., Kumari M., Devi K.R., Murty U.S., Rahman M.F., Kumari S.I., Mahboob M., Grover P. Assessment of genotoxic effects of lead in occupationally exposed workers // Environmental science and pollution research international. – 2014. – V.21, N19. – P. 11469-11480.
  13. Cochrane Evidence Synthesis and Methods / Cochrane Handbook for Systematic Reviews. URL: <https://www.cochrane.org/ru/search/site>
  14. da Rosa J.C., Fiegenbaum M., Soledar A.L., Claus M.S., de Souza Nunes A.D., Cardoso V.V. Cytogenetic evaluation and the association with polymorphisms of the CPY1A1 and NR1I3 genes in individuals exposed to BTEX // Environmental monitoring and assessment. – 2013. – V.185, N7. – P. 5883-90.
  15. Danadevi K., Rozati R., Banu B.S., Grover P. Genotoxic evaluation of welders occupationally exposed to chromium and nickel using the Comet and micronucleus assays // Mutagenesis. – 2004. – V.19, N1. – P. 35-41.
  16. do Vale L.D.O., da Silva V.H.P., de Almeida F.R., Ribeiro D.A., da Silva D.M. Evaluation of genotoxic and cytotoxic effects in buccal mucosa cells of welders in the cities of Cubatão and Santos, state of São Paulo, Brazil // Revista brasileira de medicina do trabalho: publicação oficial da Associação Nacional de Medicina do Trabalho-ANAMT. – 2017. – V.15, N4. – P. 303-309.
  17. Fenech M., Holland N., Zeiger E., Chang W.P., Burgaz S., Thomas P., et al. The HUMN and HUMNXL international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells – past, present and future // Mutagenesis. – 2011. – N26. – P. 239-245.
  18. Holland N., Bolognesi C., Kirsch-Volders M., Bonassi S., Zeiger E., Knasmueller S., Fenech M. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps // Mutation research. – 2008. – V.659, N1-2. – P. 93-108.

19. Karahalil B., Karakaya A.E., Burgaz S. The micronucleus assay in exfoliated buccal cells: application to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutation research.* – 1999. – V.442, N1. – P.29-35.
20. Konopacka M. Effect of smoking and aging on micronucleus frequencies in human exfoliated buccal cells // *Neoplasma.* – 2003. – V.50, N5. – P. 380-382.
21. Koutsoumpias D., Damati A., Thanasias E., Vlastos D., Halkos G., Matthopoulos D., Makropoulos V. Evaluation of the genetic damage to workers in a Greek shipyard // *Industrial health.* – 2022. – V.60, N1. – P. 47-61.
22. Ladeira C., Viegas S., Carolino E., Gomes M.C., Brito M. The influence of genetic polymorphisms in XRCC3 and ADH5 genes on the frequency of genotoxicity biomarkers in workers exposed to formaldehyde // *Environmental and molecular mutagenesis.* – 2013. – V.54, N3. – P. 213-221.
23. Ladeira C., Viegas S., Carolino E., Prista J., Gomes M.C., Brito M. Genotoxicity biomarkers in occupational exposure to formaldehyde – the case of histopathology laboratories // *Mutation research.* – 2011. – V.721, N1. – P. 15-20.
24. Leonardi S., Poma A.M., Colafarina S., D'Aloisio F., Scatigna M., Zarivi O., Mastrantonio R., Tobia L., Fabiani L. Early genotoxic damage through micronucleus test in exfoliated buccal cells and occupational dust exposure in construction workers: a cross-sectional study in L'Aquila, Italy // *Ecotoxicology and environmental safety.* – 2020. – N203. – P. 110989.
25. Lewińska D., Palus J., Stepnik M., Dziubałtowska E., Beck J., Rydzyński K., Natarajan A.T., Nilsson R. Micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes and buccal mucosa cells of copper smelter workers, with special regard to arsenic exposure // *International archives of occupational and environmental health.* – 2007. – V.80, N5. – P. 371-380.
26. Pastor S., Creus A., Parrón T., Cebulka-Wasilewska A., Siffel C., Piperakis S., Marcos R. Biomonitoring of four European populations occupationally exposed to pesticides: use of micronuclei as biomarkers // *Mutagenesis.* – 2003. – V.18, N3. – P. 249-258.
27. Pastor S., Gutiérrez S., Creus A., Xamena N., Piperakis S., Marcos R. Cytogenetic analysis of Greek farmers using the micronucleus assay in peripheral lymphocytes and buccal cells // *Mutagenesis.* – 2001. – V.16, N6. – P. 539-45. DOI: 10.1093/mutage/16.6.539.
28. Rehani S., Raj N., Jeergal P., Sharma M., Bishen K.A., Nagpal R. Genotoxicity in Oral Mucosal Epithelial Cells of Petrol Station Attendants: A Micronucleus Study // *Journal of cytology.* – 2021. – V.38, N4. – P. 225-230.
29. Ribeiro L.R., Salvadori D.M., Rios A.C., Costa S.L., Tates A.D., Törnqvist M., Natarajan A.T. Biological monitoring of workers occupationally exposed to ethylene oxide // *Mutation research.* – 1994. – V.313, N1. – P. 81-87.
30. Sarto F., Tomanin R., Giacomelli L., Iannini G., Cupiraggi A.R. The micronucleus assay in human exfoliated cells of the nose and mouth: application to occupational exposures to chromic acid and ethylene oxide // *Mutation research.* – 1990. – V.244, N4. – P. 345-351.
31. Shahsavari F., Mikaeli S., Ghorbanpour M. Micronucleus assay in the exfoliated cells of buccal mucosa of gasoline station workers in Tehran // *Journal of cancer research and therapeutics.* – 2022. – V.18, N4. – P. 1030-1035.
32. Singaravelu S., Sellappa S. Assessment of genotoxicity in exfoliated buccal epithelial cells of foundry workers occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* – 2013. – V.6, N2. – P. 334-337.
33. Singh Z., Chadha P., Sharma S. Evaluation of oxidative stress and genotoxicity in battery manufacturing workers occupationally exposed to lead // *Toxicology international.* – 2013. – V.20, N1. – P. 95-100.
34. Sommer S., Buraczewska I., Kruszewski M. Micronucleus Assay: The State of Art, and Future Directions // *International journal of molecular sciences.* – 2020. – V.21, N4. – P. 1534.
35. Stich H.F., San R.H., Rosin M.P. Adaptation of the DNA-repair and micronucleus tests to human cell suspensions and exfoliated cells // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1983. – N407. – P. 93-105.
36. Sudha S., Kripa S.K., Shibily P., Joseph S., Balachandar V. Biomonitoring of genotoxic effects among shielded manual metal arc welders // *Asian Pacific journal of cancer prevention.* – 2011. – V.12, N4. – P. 1041-1044.
37. Valencia-Quintana R., López-Durán R.M., Milić M., Bonassi S., Ochoa-Ocaña M.A., Uriostegui-Acosta M.O., Pérez-Flores G.A., Gómez-Olivares J.L., Sánchez-Alarcón J. Assessment of Cytogenetic Damage and Cholinesterases' Activity in Workers Occupationally Exposed to Pesticides in Zamora-Jacona, Michoacan, Mexico // *International journal of environmental research and public health.* – 2021. – V.18, N12. – P. 6269.
38. Viegas S., Ladeira C., Nunes C., Malta-Vacas J., Gomes M., Brito M., Mendonca P., Prista J. Genotoxic effects in occupational exposure to formaldehyde: A study in anatomy and pathology laboratories and formaldehyde-resins production // *Journal of occupational medicine and toxicology.* – 2010. – V.5, N1. – P. 25.
39. von Ledebur M., Schmid W. The micronucleus test. Methodological aspects // *Mutation research.* – 1973. – V.19, N1. – P. 109-117.

40. Vuuyuri S.B., Ishaq M., Kuppala D., Grover P., Ahuja Y.R. Evaluation of micronucleus frequencies and DNA damage in glass workers exposed to arsenic // Environmental and molecular mutagenesis. – 2006. – V.47, N7. – P. 562-570.

### **Информация об авторах**

*Мешков Николай Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России. E-mail: professor12@yandex.ru

*Вальцева Елена Алексеевна* – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России. E-mail: altay21c@mai.ru

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

Поступила 18.05.2023

Принята к печати 28.09.2023

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.453.4.014.6

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.20 EDN: HPWFPQ

**МОДЕЛИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ ПРОЦЕССА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АМИНОФЕНИЛМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ИЗ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ**© Полковникова Ю.А.<sup>1</sup>, Глушко А.А.<sup>2</sup>, Сливкин А.И.<sup>1</sup><sup>1</sup>Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия, 394018, Воронеж, Университетская площадь, 1<sup>2</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, Россия, 357500, пр. Калинина, 11*Резюме*

**Цель.** моделирование методом молекулярной динамики процесса высвобождения аминифенилмасляной кислоты из альгината натрия в растворителе: вода, 0,01 М водный раствор кислоты хлористоводородной.

**Методика.** Для моделирования высвобождения аминифенилмасляной кислоты из полимерных носителей был использован метод молекулярной динамики в силовом поле GROMOS 54a7 с использованием программы Gromacs 2019. Модели молекул компонентов моделируемых систем были построены с помощью программы Nupur Chem 8.0.1, а также получены из базы данных rcsb.org. По результатам моделирования молекулярной динамики рассчитывались энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия аминифенилмасляной кислоты с коллагеном и с растворителями в пересчете на 1 молекулу вещества.

**Результаты.** По результатам проведенных вычислительных экспериментов были рассчитаны средние значения ван-дер-ваальсовых энергий связывания аминифенилмасляной кислоты с альгинатом натрия (альгиновой кислотой) и с растворителем, а также средняя доля молекул аминифенилмасляной кислоты, не связанных с носителем. Установлено, что средняя доля молекул аминифенилмасляной кислоты, не связанных с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), составляет  $1,97 \pm 2,52\%$ ,  $13,90 \pm 3,39\%$  при pH = 6,8 и 2,0 соответственно.

**Заключение.** Полученные в ходе вычислительного эксперимента данные показывают, что аминифенилмасляная кислота наиболее эффективно высвобождается в воду при pH 2,0. В водной среде при pH 6,8 значительная часть молекул аминифенилмасляной кислоты остается связанной с альгинатом, при этом молекула альгината натрия приобретает развернутую конформацию, что позволяет предположить возможность образования коллоидной системы содержащей молекулы аминифенилмасляной кислоты связанные с полимером.

**Ключевые слова:** аминифенилмасляная кислота, микрокапсулы, альгиновая кислота, альгинат натрия, молекулярная динамика

**SIMULATION OF THE MOLECULAR DYNAMICS OF THE RELEASE PROCESS OF AMINOPHENYLBUTYRIC ACID FROM SODIUM ALGINATE**Polkovnikova Yu.A.<sup>1</sup>, Glushko A.A.<sup>2</sup>, Slivkin A.I.<sup>1</sup><sup>1</sup>Voronezh State University, University Square, 1, 394018, Voronezh, Russia<sup>2</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of VolgGMU, Kalinina Ave., 11, 357500, Pyatigorsk, Russia*Abstract*

**Objective.** Molecular dynamics modeling of the release of aminophenylbutyric acid from sodium alginate into solvents: water, 0.01 M aqueous solution of hydrochloric acid.

**Methods.** To simulate the release of aminophenylbutyric acid from polymeric carriers, the molecular dynamics method in the GROMOS 54a7 force field was used using the Gromacs 2019 program. Molecular models of the components of the simulated systems were built using the Hyper Chem 8.0.1 program and also obtained from the rcsb.org database. Based on the results of molecular dynamics modeling, the energies of the van der Waals interaction of aminophenylbutyric acid with collagen and with solvents were calculated in terms of 1 molecule of the substance.

**Results.** Based on the results of the computational experiments, we calculated the average van der Waals energies of aminophenylbutyric acid binding with sodium alginate (alginic acid) and the solvent, as well as the average fraction of aminophenylbutyric acid molecules not bound to the carrier. It has been established that the average proportion of aminophenylbutyric acid molecules not associated with sodium alginate (alginic acid) is  $1,97 \pm 2,52\%$ ,  $13,90 \pm 3,39\%$  at pH = 6,8 and 2,0, respectively.

**Conclusion.** The data obtained during the computational experiment show that aminophenylbutyric acid is most effectively released into water at pH 2,0. In an aqueous medium at pH 6,8, a significant part of the aminophenylbutyric acid molecules remains associated with alginate, while the sodium alginate molecule acquires an unfolded conformation, which suggests the possibility of the formation of a colloidal system containing molecules of aminophenylbutyric acid associated with the polymer.

*Keywords:* aminophenylbutyric acid, microcapsules, alginic acid, sodium alginate, molecular dynamics

## Введение

На протяжении многих лет проводятся исследования систем доставки лекарственных средств в виде микрочастиц, состоящих из биополимеров [1]. Микрочастицы, в состав которых входят соответствующие вспомогательные вещества и полимеры, представляют собой многообещающие системы инкапсуляции для защиты лекарственного средства, повышения его стабильности, обеспечения повышенного отношения поверхности к объему для высвобождения веществ и его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, уменьшая побочные эффекты и, следовательно, улучшая биодоступность [2, 3]. При разработке микрокапсулированных форм должны учитываться такие факторы, как размер, эффективность загрузки, эффективность инкапсуляции, кинетика высвобождения [4]. При разработке микрокапсулированных форм наиболее важной задачей является моделирование высвобождения инкапсулированных веществ. Для этих целей может быть применен метод моделирования молекулярной динамики, хорошо зарекомендовавший себя при изучении высвобождения веществ из различных материалов [5].

Цель исследования – моделирование методом молекулярной динамики процесса высвобождения аминифенилмасляной кислоты из альгината натрия в растворителе: вода, 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной.

## Методика

Для моделирования высвобождения аминифенилмасляной кислоты из полимерных носителей был использован метод молекулярной динамики в силовом поле GROMOS 54a7 с использованием программы Gromacs 2019 [6, 7]. Моделирование молекулярной динамики проводилось в два этапа: 1) моделирование процесса сплавления аминифенилмасляной кислоты с альгинатом натрия, с альгиновой кислотой; 2) моделирование высвобождения аминифенилмасляной кислоты из исследуемых носителей в водную среду.

Модели молекул компонентов моделируемых систем были построены с помощью программы Hyper Chem 8.0.1, а также получены из базы данных rcsb.org (коллаген). Параметризация моделей производилась с помощью интернет-сервиса Automated Topology Builder (ATB) (<http://atb.uq.edu.au/>) [8]. Для построения моделей молекул полимеров использована программа Assemble! [9]. Сборка моделируемых систем производилась с использованием программы Gromacs 2019. В состав моделируемой системы были включены молекулы аминифенилмасляной кислоты в форме цвиттер-иона, либо его катионы, молекулы альгината натрия длиной 240 мономеров с молярной массой 42,0 кДа, молекулы альгиновой кислоты (длиной 240 мономеров с молярной массой 42,3 кДа, а так же ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .

Для изучения высвобождения аминифенилмасляной кислоты из микрокапсул были построены модели сплавов исследуемого препарата с альгинатом натрия, альгиновой кислотой. Подготовка

моделей сплавов производилась путем моделирования молекулярной динамики смесей аминокислот с полимерами. В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. Предварительно проводилась оптимизация геометрии систем градиентным методом. Далее для смесей аминокислот с полимерами производилось моделирование молекулярной динамики с использованием термостатирования (термостат Берендсена, 700 К) и баростатирования (баростат Берендсена, 1 атм.) [10] с шагом 1 фс в течение 20 нс.

Геометрии систем с растворителями были оптимизированы градиентным методом, после чего производилось моделирование молекулярной динамики с целью термодинамического уравнивания. После этого производилось основное моделирование молекулярной динамики в течение 100 нс (термостат Нозе-Гувера 310 К, константа 0,5 фс, изотропный баростат Парринелло-Рамана 1 атм. С константой 5 фс, шаг интегрирования 0,5 фс). В процессе моделирования были использованы периодические граничные условия по всем осям координат. По результатам моделирования молекулярной динамики рассчитывались энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия аминокислот с альгинатом натрия (альгиновой кислотой) [3]. Также рассчитывались доли молекул аминокислот, потерявших связь с полимерами. В качестве критерия потери связи с полимером использовалось межатомное расстояние с порогом 0,5 нм для всех атомов аминокислоты и полимера. Далее рассчитывались средние значения полученных параметров и их стандартные отклонения. Молекулярные составы моделируемых систем приведены в табл. 1.

Таблица 1. Количества молекул компонентов моделируемых систем при изучении высвобождения аминокислоты в водную среду из систем «альгинат натрия – аминокислота», «альгиновая кислота – аминокислота»

Вещество	Альгинат натрия – вода	Альгиновая кислота – вода
Аминокислота	30	-
Аминокислота-катион	-	30
Ион Cl <sup>-</sup>	-	30
Ион Na <sup>+</sup>	240	-
Альгинат	1	-
Альгиновая кислота	-	1
Вода	14034	11674

## Результаты исследования и их обсуждение

В процессе моделирования высвобождения аминокислоты в форме цвиттер-иона из альгината натрия наблюдался выход части молекул в водную среду из полимера, так же происходила значительная конформационная перестройка макромолекулы. На графике (рис. 1) видно, что энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия аминокислоты с альгинатом натрия уменьшается по модулю, а затем после 40-й наносекунды стабилизируется.

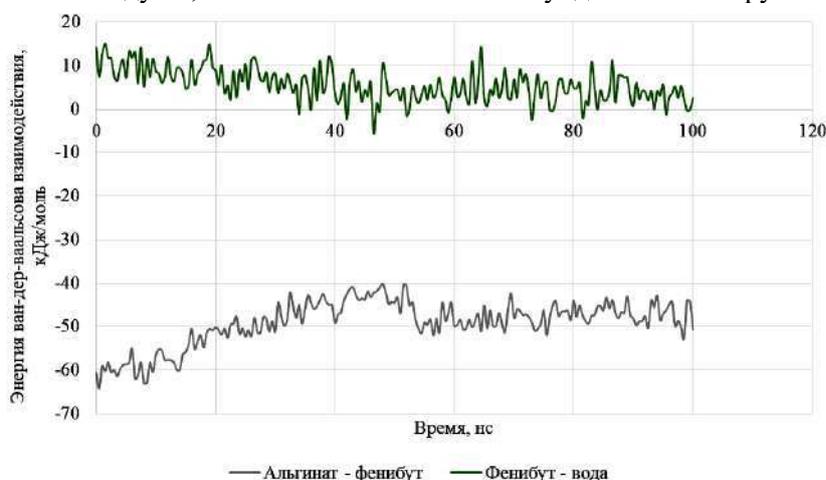


Рис. 1. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия аминокислоты с альгинатом натрия и с водой в пересчете на одну молекулу аминокислоты

При моделировании высвобождения аминифенилмасляной кислоты из альгиновой кислоты в воду, что соответствует рН 2,0, наблюдается выход части молекул вещества в растворитель. Альгиновая кислота при этом сохраняет стабильную компактную конформацию.

На рис. 2 приведен график изменения доли молекул аминифенилмасляной кислоты не связанных с полимером.

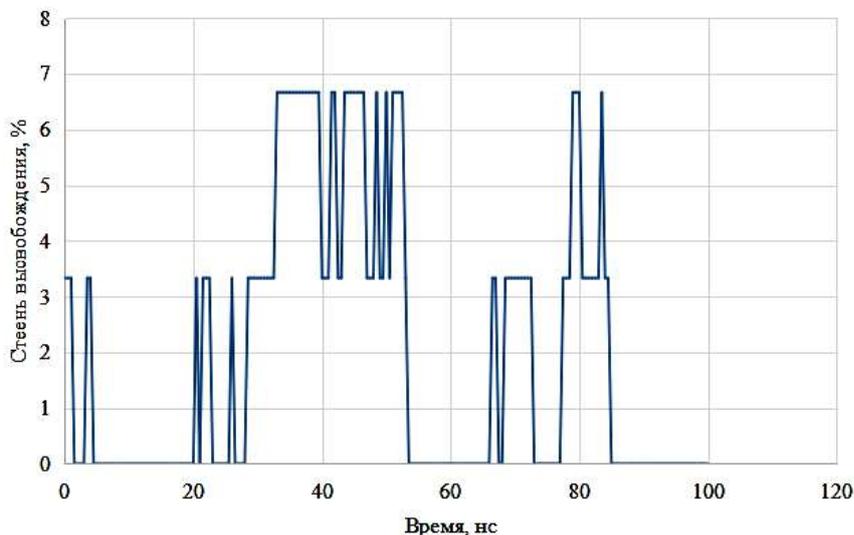


Рис. 2. Оценка доли молекул аминифенилмасляной кислоты, не связанных с альгинатом натрия в воде

График динамики энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия аминифенилмасляной кислоты с альгиновой кислотой и с растворителем (водой) приведен на рис. 3. Энергия взаимодействия препарата с водой по модулю значительно меньше чем с альгиновой кислотой, при этом в течение 100 нс разница между данными энергиями возрастает.

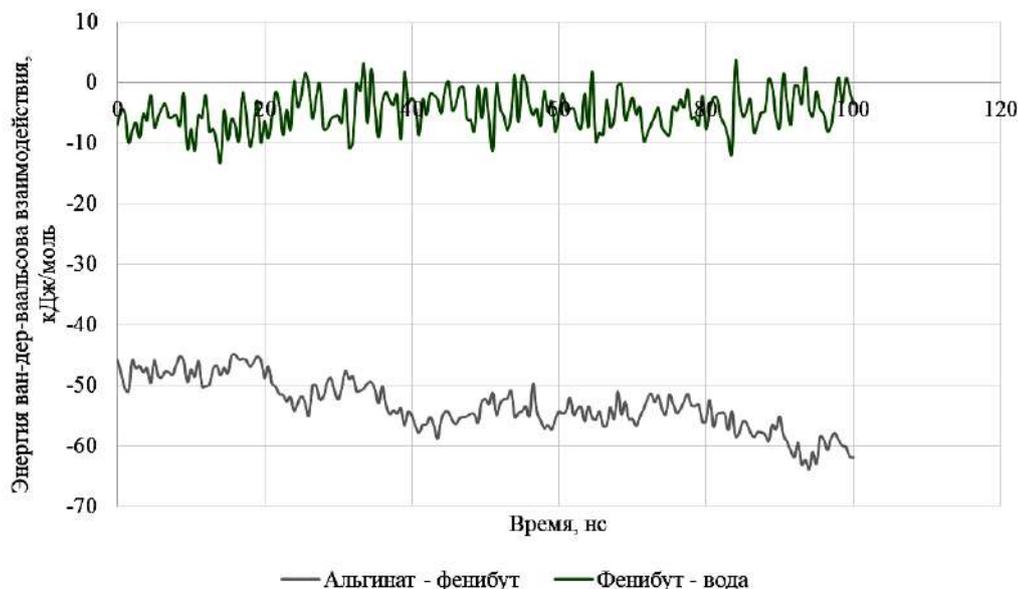


Рис. 3. Энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия аминифенилмасляной кислоты с альгиновой кислотой и с водой при рН 2,0 в пересчете на одну молекулу аминифенилмасляной кислоты

Оценка доли молекул аминифенилмасляной кислоты, высвободившихся в водную среду из альгиновой кислоты, показывает значительную степень высвобождения, достигающую 20% (рис. 4).

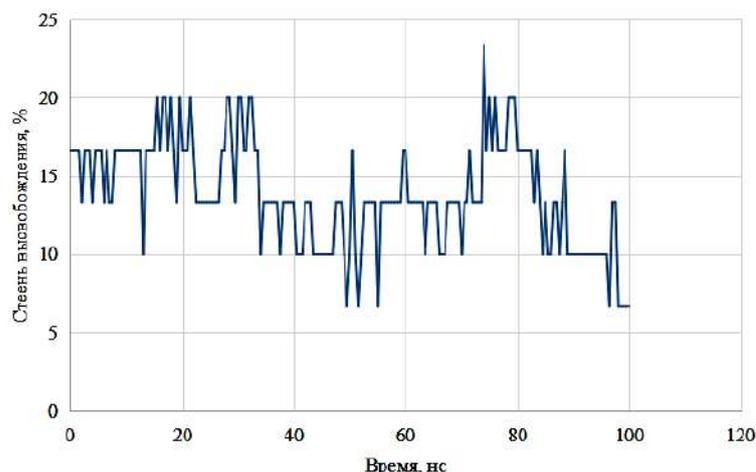


Рис. 4. Оценка доли молекул аминокислоты, не связанных с альгиновой кислотой в воде, при pH 2,0

По результатам проведенных вычислительных экспериментов были рассчитаны средние значения ван-дер-ваальсовых энергий связывания аминокислоты с альгинатом натрия (альгиновой кислотой) и с растворителем, а также средняя доля молекул аминокислоты, не связанных с носителем (табл. 2).

Таблица 2. Средние значения параметров высвобождения аминокислоты из исследуемых комплексов с полимером

Система	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия аминокислоты с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), кДж/моль	Средняя энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия аминокислоты с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул аминокислоты, не связанных с альгинатом натрия (альгиновой кислотой), %
Альгинат натрия - аминокислота – вода (pH 6,8)	-49,12±5,24	5,52±3,84	1,97±2,52
Альгиновая кислота - аминокислота-катион - вода (pH 2,0)	-53,22±4,23	-4,70±3,25	13,90±3,39

В результате полученных исследований установлено, что средняя доля молекул аминокислоты, не связанных с альгинатом натрия при pH 6,8 – составляет 1,97±2,52, при pH 2,0 – 13,90±3,39.

## Заключение

Полученные в ходе вычислительного эксперимента данные показывают, что аминокислота наиболее эффективно высвобождается в воду при pH 2,0. В водной среде при pH 6,8 значительная часть молекул аминокислоты остается связанной с альгинатом, при этом молекула альгината натрия приобретает развернутую конформацию, что позволяет предположить возможность образования коллоидной системы содержащей молекулы аминокислоты связанные с полимером.

## Литература (references)

1. Полковникова Ю.А., Сливкин А.И. Высвобождение фенибута из альгинат-хитозановых микрокапсул // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – № 4. – 120-125. [Polkovnikova Yu.A., Slivkin A.I. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. - 2021. – N4. – P. 120-125 (in Russian)]
2. Alipour M., Firouzi N., Aghazadeh Z., Samiei M., Montazersaheb S., Khoshfetrat A.B., Aghazadeh M. The osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells in alginate-gelatin/Nano-hydroxyapatite microcapsules // BMC Biotechnology. – 2021. – V.21, N1. – P. 6.
3. Berendsen H.J.C., Postma J. P. M., van Gunsteren W. F. Molecular dynamics with coupling to an external bath // The Journal of Chemical Physics. – 1984. – V.81, N8. – P. 3684-3690.
4. Degiacomi M.T., Erastova V., Wilson M.R. Easy setup of molecular dynamics simulations of polymeric mixtures with Assemble! // Computer Physics Communications. – 2016. – V.202. – P. 304-309.
5. Emsley J., Knight C.G., Farndale R.W., Barnes M.J. Structure of the Integrin alpha2beta1-binding Collagen Peptide // Journal of Molecular Biology. – 2004. – V.335. – P. 1019-1028.
6. Fauzi M., Pudjiastuti P., Wibowo A.C., Hendradi E. Preparation, Properties and Potential of Carrageenan-Based Hard Capsules for Replacing Gelatine: A Review // Polymers (Basel). – 2021. – V.13, N16. – P. 2666.
7. Li X.Y., Chen X.G., Cha D.S., Park H.J., Liu C.S. Microencapsulation of a probiotic bacteria with alginate-gelatin and its properties // Journal of Microencapsulation. – 2009. – V. 26, N4. – P. 315-24.
8. Malde A.K. Zuo L., Breeze M. An Automated force field Topology Builder (ATB) and repository: version 1.0 Journal of Chemical Theory and Computation. – 2011. – V.7. – P. 4026-4037.
9. Schmid N., Eichenberger A. P., Choutko A. Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7 // European Biophysics Journal. – 2011. – V.40. – P. 843-856.
10. Wang L., Li T., Xin B., Liu Y., Zhang F. Preparation and characterization of wormwood-oil-contained microcapsules // Journal of Microencapsulation. – 2020. – V.37, N 4. – P. 324-331.

## Информация об авторах

*Полковникова Юлия Александровна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежской государственной университет». E-mail: juli-polk@mail.ru

*Глушко Александр Алексеевич* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru

*Сливкин Алексей Иванович* – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

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

Поступила 18.03.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 615.451

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.21 EDN: HXWGM1

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА  
ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ГЕЛЯ С ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТОМ**© Тюнина Е.Д.<sup>1</sup>, Лосенкова С.О.<sup>2</sup><sup>1</sup>ООО «Озон», Россия, 445351, Самарская область, Жигулёвск, ул. Песочная, 11<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Сконструировать композиции трансдермального геля двух составов с холина альфосцератом на основе карбомера Ultrez 10 согласно технологической схеме производства гелей, разработать методику биофармацевтического метода исследования трансдермальных гелей с холина альфосцератом, проведены биофармацевтические исследования 4% гелевых составов методом диализа *in vitro*.

**Методика.** С целью разработки состава трансдермального геля с нейротрофиком холина альфосцератом авторами разработана методика биофармацевтического метода диализа *in vitro* сконструированных гелевых композиций (диализная среда – изотонический раствор натрия хлорида, температура – 37±0,5°C, с конвекцией диализной среды и ее возвратом). Гелевые композиции изготавливали в условиях лаборатории предприятия-производителя ЛС ООО «Озон» (г. Жигулевск) по разработанной авторами технологической схеме производства гелей. Для определения количественного содержания холина альфосцерата в пробах диализата использован валидированный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Отбор проб диализата осуществляли в течение 48 часов эксперимента. Определяли количество высвободившегося ЛС и степень его высвобождения. Полученные результаты подвергли статистической обработке с использованием программы Microsoft Excel.

**Результаты.** Проанализированы литературные и собственные экспериментальные данные совместимости ингредиентов, сконструированы составы 4% гелевых композиций с холина альфосцератом с целью создания трансдермальной лекарственной формы (ЛФ). По результатам биофармацевтического исследования методом диализа *in vitro* максимальную степень высвобождения холина альфосцерата наблюдали из 4% гелевого состава №1 через 48 часов эксперимента (23,68%). Из 4% гелевого состава №2 степень высвобождения была максимальной через 6 часов эксперимента (15,64%). Однократное (1 раз в день) нанесение геля с холина альфосцератом состава №1 массой 1,0 грамм на диализную пленку обеспечивало через 24 часа эксперимента высвобождение холина альфосцерата 20,75%. Построены кинетические кривые высвобождения ЛС, наглядно моделирующие характер высвобождения ЛС из трансдермальных гелей двух составов.

**Заключение.** Гелевая основа Карбомер Ultrez 10 обеспечивает равномерное и длительное пролонгированное высвобождение холина альфосцерата на протяжении 48 часов эксперимента (период наблюдения) из состава №1 (состав №1: гелеобразователь карбомер Ultrez 10, 1М раствор натрия гидроксида, нипагин, вода очищенная).

*Ключевые слова:* трансдермальный гель, холина альфосцерат, ВЭЖХ, метод диализа

**BIOPHARMACEUTICAL RESEARCH IN THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION  
OF A TRANSDERMAL GEL WITH CHOLINE ALFOSCERATE**Tyunina E.D.<sup>1</sup>, Losenkova S.O.<sup>2</sup><sup>1</sup>Ozon LLC, Pesochnaya St., 11, 445351, Zhigulevsk, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, Krupskaya St., 28, 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** Compositions of a transdermal gel of two formulations with choline alfoscerate based on Ultrez 10 carbomer have been constructed according to the technological scheme for the production of gels, a method of biopharmaceutical method for studying transdermal gels with choline alfoscerate has

been developed, biopharmaceutical studies of 4% of gel formulations have been carried out by in vitro dialysis.

**Methods.** In order to develop the composition of a transdermal gel with the neuroprotector choline alfoscerate, the authors developed a method of biopharmaceutical dialysis in vitro of constructed gel compositions (dialysis medium – isotonic sodium chloride solution, temperature –  $37\pm 0.5^\circ\text{C}$ , with convection of the dialysis medium and its return). Gel compositions were made in the laboratory of the drug manufacturer Ozon LLC (Zhigulevsk) according to the technological scheme for the production of gels developed by the authors. To determine the quantitative content of choline alfoscerate in dialysate samples, a validated method of high-performance liquid chromatography (HPLC) was used. Dialysate sampling was carried out within 48 hours of the experiment. The amount of drugs released and the degree of its release were determined. The results were subjected to statistical processing using Microsoft Excel.

**Results.** Literature and own experimental data on the compatibility of ingredients were analyzed, compositions of 4% gel compositions with choline alfoscerate were constructed in order to create a transdermal dosage form (LF). According to the results of a biopharmaceutical study by in vitro dialysis, the maximum degree of release of choline alfoscerate was observed from 4% of gel composition No. 1 after 48 hours of the experiment (23.68%). Of the 4% gel composition No. 2, the degree of release was maximum after 6 hours of the experiment (15.64%). A single (1 time per day) application of a gel with choline alfoscerate of composition No 1 weighing 1.0 grams on a dialysis film provided a 20.75% release of choline alfoscerate after 24 hours of the experiment. Kinetic curves of drug release are constructed, which clearly simulate the nature of drug release from transdermal gels of two compositions.

**Conclusion.** Gel base Carbomer Ultrez 10 provides a uniform and prolonged prolonged release of choline alfoscerate during 48 hours of the experiment (observation period) from composition N1 (composition N1: gelling agent carbomer Ultrez 10, 1M sodium hydroxide solution, nipagin, purified water).

*Keywords:* transdermal gel, choline alfoscerate, high-performance liquid chromatography method, dialysis method

## Введение

В настоящее время, в связи с активным темпом жизни современного человека, все больше возрастает нагрузка на мозговую деятельность. Увеличивается ряд факторов, среди которых важнейшими являются напряженный ритм жизни, сопутствующие ему стрессовые ситуации. Увеличивается объем информации, которую нужно переработать и запомнить, возрастает нагрузка на нервную систему. Из этого следует, что возрастает потребность в лекарственных препаратах, которые при минимуме побочных эффектов оказывают значительное положительное влияние на память, процессы восприятия, мышления, улучшают умственную деятельность, облегчают обучение. К таким лекарственным препаратам относятся нейропротекторы.

Холина альфосцерат является центральным холиностимулятором, в составе которого содержится 40,5% метаболически защищенного холина. Метаболическая защита способствует выделению холина в головном мозге. Обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах, улучшает кровоток и усиливает метаболические процессы в центральной нервной системе, активирует ретикулярную формацию. Увеличивает линейную скорость кровотока на стороне травматического поражения мозга, способствует нормализации пространственно-временных характеристик спонтанной биоэлектрической активности мозга, регрессу очаговых неврологических симптомов и восстановлению сознания; оказывает положительное влияние на познавательные и поведенческие реакции больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией и остаточными явлениями нарушения мозгового кровообращения).

Оказывает профилактическое и корригирующее действие на патогенетические факторы инволюционного психоорганического синдрома, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов и снижает холинергическую активность. Стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях; участвуя в синтезе фосфатидилхолина (мембранного фосфолипида), улучшает синаптическую передачу, пластичность нейрональных мембран, функцию рецепторов.

Нейропротекторные препараты способны улучшать когнитивные (познавательные) функции как у здоровых людей, так и, в особенности, нарушенные при различных заболеваниях. Такие препараты крайне необходимы людям, перенесшим в недавнем прошлом инсульт, поражения

мозга дегенеративного характера из-за хронической формы алкоголизма, различные мозговые травмы, детям с задержкой развития.

В настоящее время адресная доставка лекарственных средств выходит на первый план как одна из наиболее успешно развивающихся областей медицинской науки и технологий. При инъекционном внутривенном введении ЛС поступают непосредственно в кровоток, при этом практически сразу же достигается максимальная концентрация ЛС в крови и, как следствие, максимальный терапевтический эффект, что не всегда является оптимальным и рациональным, особенно, если речь идет о введении сильнодействующих ЛП, а также препаратов, предназначенных для длительного лечения хронических заболеваний.

Способ трансдермального введения (доставки) ЛП по скорости наступления терапевтического эффекта сопоставим с внутримышечным введением ЛС, но при этом концентрация ЛС длительное время (в течение 1-3 суток) поддерживается на среднем или минимальном терапевтическом уровне, достаточном для обеспечения длительного терапевтического эффекта. При применении трансдермальных лекарственных форм (ЛФ) (гелей, трансдермальных пластырей, трансдермальных терапевтических систем) повышается комплаентность пациентов к проводимой лекарственной терапии, так как у пациента возникает возможность снижения кратности введения ЛП до 1-2 раз в сутки, обеспечения введения ЛП без наличия медицинского персонала в амбулаторных условиях, при этом трансдермальный способ введения не сопровождается нарушением целостности кожных покровов [7]. Все это определяет выбор трансдермальных форм адресной доставки ЛП в качестве средств для длительного лечения хронических заболеваний.

Современные идеи технологического характера по созданию трансдермальных ЛФ сформулированы в работах Мизиной П.Г., Быкова В.А. Исследуя вопросы создания ТДТС с фенилпропаноидами Мизина П.Г., Быков В.А. предлагают критерии для их стандартизации и подробно описывают методики для их воспроизведения. Степанова Э.Ф. и Андреева И.Н. в своих работах дают общую характеристику тЛФ в целом, как системам чрескожного транспорта, указывая на их преимущества. В области разработки технологии трансдермальных лекарственных форм также Краснюк И.И., Морозов Ю.А., Равикумар С., Максименко О.О., Васильев А.Е., Тохмахчи В.И., Литвин А.А. [4, 6, 8, 9].

Холина альфосцерат (2-{{(2R)(2,3-дигидроксипропокси) гидроксифосфинил} окси}- N,N,N-триметилэтиламина гидроксид, внутренняя соль, полигидрат представляет собой вязкую прозрачную, бесцветную или слегка окрашенную жидкость (субстанция-жидкость), допускается наличие кристаллов [10]. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% спирте этиловом. Значение рН 25% водного раствора должен быть от 5,0 до 7,0. Является носителем холина (40,5%) и предшественником фосфотидилхолина. Обладает нейропротективным и ноотропным действием, обеспечивая высвобождение холина в тканях головного мозга. Зарегистрирован в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл (ампулы по 4мл), а также раствора для инфузий и внутримышечного введения 1000 мг/3мл, раствора для приема внутрь 600мг/7мл во флаконах, капсул 400 мг.

Цель исследования – сконструировать композиции трансдермального геля двух составов с холина альфосцератом на основе карбомера Ultrez 10 согласно технологической схеме производства гелей, разработать методику биофармацевтического метода исследования трансдермальных гелей с холина альфосцератом, проведены биофармацевтические исследования 4% гелевых составов методом диализа *in vitro*.

## Методика

С учетом данных литературы авторами предложены и сконструированы составы гелевых композиций с холина альфосцератом с целью создания на его основе трансдермальной лекарственной формы [1, 5]. Разработанные составы гелей представлены в табл. 1.

Гели изготавливали в условиях предприятия-производителя ЛС ООО «Озон» (г. Жигулевск) по разработанной авторами технологической схеме производства гелей, учитывая физико-химические свойства всех его компонентов [3]. Лабораторная технология геля с холина альфосцератом включала в себя процесс изготовления гелевой основы с последующим введением в ее состав лекарственного средства, гомогенизации гелевой композиции, упаковку и маркировку. Изготовление составов проводили в условиях научно-исследовательской лаборатории предприятия ООО «Озон» (г. Жигулевск). Гелевые композиции двух составов представляли собой гелеобразные массы бесцветные, прозрачные со слабым характерным запахом со значением рН от

5,0 до 6,5 [3]. Упаковку гелевых композиций массой 10 грамм осуществляли в алюминиевые тубы (производства АО «Тубекс»).

Таблица 1. Составы образцов геля холина альфосцерата

Компоненты, г	Составы гелевых композиций	
	Состав №1	Состав №2
Холина альфосцерат (производство ООО «БИОН», Россия)	+	+
Карбомер Ultrez 10 (производство «Лубризол Эдвэнсэд Мэтериэлс, Инк., США)	+	+
Метилпарагидроксибензоат (производство Уено фэйн Кемикалз Индастри, Лтд, Япония)	+	
1 М р-р гидроксида натрия (производство АО «БСК», Россия)	+	
Троламин (производство ООО «Синтез ОКА», Россия)		+
Бензалкония хлорид (производство Юнилаб Кемикалс энд Фармасьютикалс Пвт. Лтд., Индия)		+
Вода очищенная	+	+

Для определения характера и степени высвобождения холина альфосцерата из трансдермального геля разработан и использовали метод диализа *in vitro* через диализную пленку марки «Купрофан» [2]. На внутреннюю поверхность мембраны равномерным слоем наносили навеску исследуемого образца 4% геля массой 1,0 грамм, равномерно распределяя гель по поверхности диализной пленки площадью 4см<sup>2</sup>. Мембрану с гелем неподвижно закрепляли на конце диализной трубки. Диализную трубку вносили в химический стакан с диализной средой и погружали на глубину 1-2 мм. В качестве среды для диализа использовали изотонический раствор натрия хлорида (50,0 мл). Процесс диализа проводили при температуре 37±0,5°С. Отбор проб диализата (1,0 мл) осуществляли через 30 мин., 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48 ч. эксперимента, с немедленным возвращением в диализат взятого объема растворителя (с конвекцией диализной среды на магнитной мешалке). Для оценки количественного содержания холина альфосцерата в пробе диализата использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для этого 1,0 мл отобранной пробы диализата вводили в хроматографическую колонку марки Kromasil 100-5-NH<sub>2</sub> (AkzoNobel) хроматографа Waters Alliance [10].

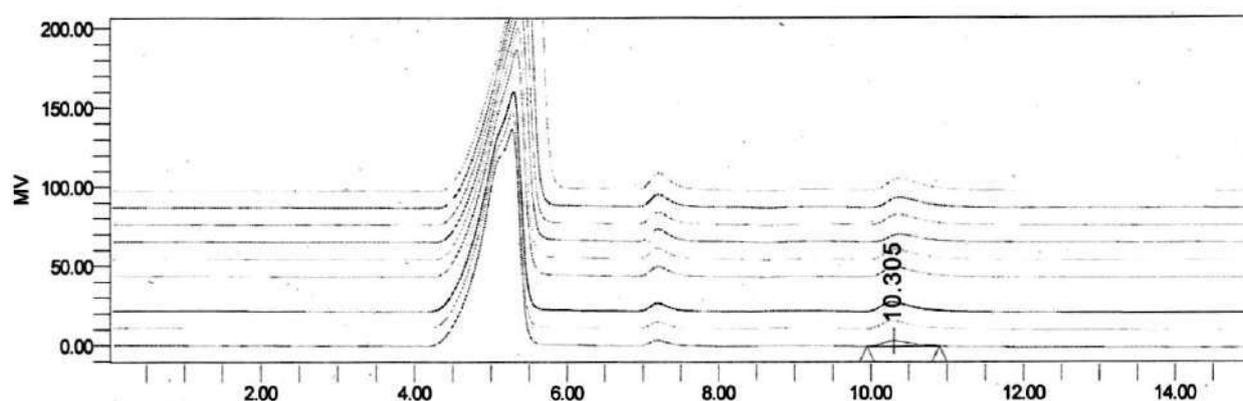


Рис. 1. Хроматограмма метода количественного определения содержания холина альфосцерата (состав 1) в пробах диализата через 30 мин., 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48 ч. эксперимента

Для определения количественного содержания холина альфосцерата в пробе с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии использовали формулу:

$$X = \frac{S * a_0 * V_{\text{общ}} * P * (100 - w)}{S_0 * a * V * 100 * 20}$$

где  $S_0$  – площадь пика стандартного образца;  $S$  – площадь пика образца;  $a_0$  – навеска стандартного образца, г;  $P$  – количественное содержание в стандартном образце холина альфосцерата, %;  $w$  – влагосодержание в стандартном образце холина альфосцерата, %;  $a$  – навеска а геля, г;  $V_{\text{общ}}$  – объем диализата, мл;  $V$  – объем, взятый для анализа, мл. Полученные результаты обрабатывали с использованием программы для статистической обработки данных Excel.

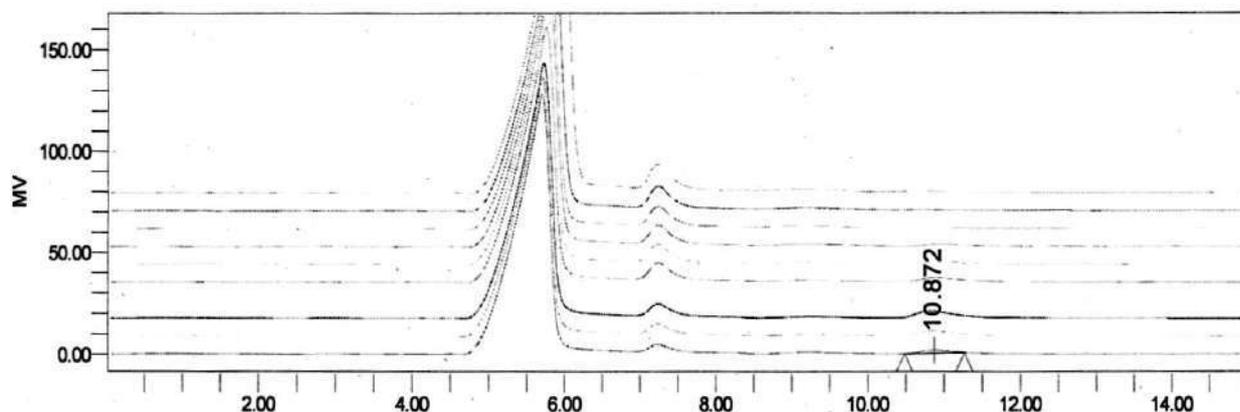


Рис. 2. Хроматограмма метода количественного определения содержания холина альфосцерата (состав 2) в пробах диализата через 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48 часов эксперимента

## Результаты исследования и их обсуждение

С использованием биофармацевтического метода диализа *in vitro* определяли количество и степень высвобождения холина альфосцерата из 4% гелевых композиций двух составов с использованием метода ВЭЖХ. На основании полученных результатов хроматографического анализа количественного содержания холина альфосцерата в пробах диализата (рис.1-2, табл. 2) строили кинетические кривые высвобождения холина альфосцерата из 4% гелевых композиций с целью исследования характера высвобождения ЛС (рис. 3).

Таблица 2. Результаты биофармацевтического исследования методом диализа *in vitro* степени высвобождения холина альфосцерата из гелевых композиций

Время наблюдения (отбора проб)	Степень высвобождения холина альфосцерата, %	
	Состав №1	Состав №2
30 минут	9,06±0,24	4,72±0,27
1 час	13,94±0,21	8,08±0,41
2 часа	17,79±0,23	12,05±0,51
4 часа	18,79±0,22	14,48±0,23
6 часов	19,35±0,14	15,64±0,11
8 часов	18,71±0,45	13,60±0,53
12 часов	14,53±0,11	13,76±0,42
18 часов	20,65±0,34	12,62±0,63
24 часа	20,75±0,57	8,31±0,41
48 часов	23,68±0,82	3,69±0,17

По результатам биофармацевтического исследования методом диализа, максимальная степень высвобождения холина альфосцерата наблюдалась из 4% гелевого состава №1 через 48 ч. эксперимента (23,68%). Из 4% гелевого состава №2 степень высвобождения была максимальной через 6 ч. эксперимента (15,64%). Таким образом, однократное (1 раз в день) применение геля с холина альфосцератом (состав №1) массой 1,0 грамм с площадью распределения геля на коже 4 см.кв. обеспечивает степень высвобождения холина альфосцерата 20,75%. Далее на основании полученных данных были построены кинетические кривые высвобождения холина альфосцерата (мкг/время) из двух гелевых композиций.

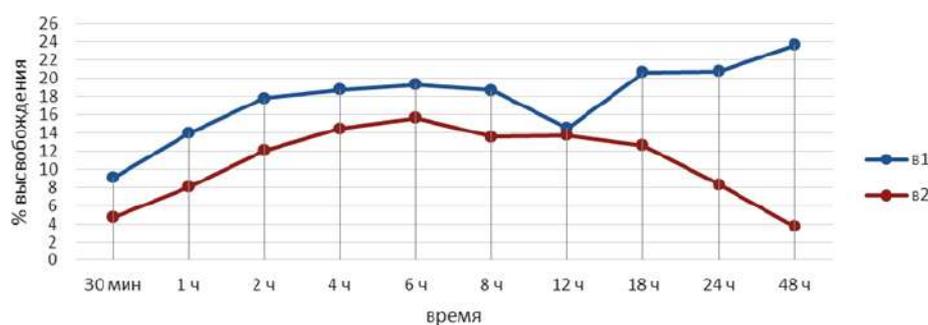


Рис. 3. Кинетические кривые высвобождения холина альфосцерата из 4% трансдермальных гелей состава № 1 и состава № 2

Как следует из рисунка, 3,4% гидрогель на основе Карбомера Ultrez 10 состава № 1 обеспечивает более равномерное и пролонгированное высвобождение холина альфосцерата на протяжении 48 часов эксперимента (период наблюдения).

Высвобождение холина альфосцерата из трансдермального геля состава № 2 наблюдалось в течение первых 6 ч. эксперимента и достигло своего максимального значения к этому времени –  $15,64 \pm 0,11$ . В последующем наблюдалось постепенное снижение концентрации высвобождающегося холина альфосцерата из состава № 2.

## Заключение

Согласно литературным данным гелеобразователь Карбомер Ultrez 10 обеспечивают оптимальные структурно-реологические свойства гелей даже при низких концентрациях гелеобразователя, микробиологическую устойчивость, стабильность при хранении, совместимость с активными веществами, гипоаллергенность, легкость нанесения и удаления с поверхности слизистой и кожи [1, 5]. По результатам биофармацевтического исследования методом диализа *in vitro* из состава №1 через 24 часа эксперимента высвобождается  $20,75 \pm 0,57\%$  холина альфосцерата, при этом максимальная степень высвобождения холина альфосцерата наблюдалась из гелевой композиции №1 через 48 часов эксперимента ( $23,68 \pm 0,82\%$ ). Из состава №2 максимальная степень высвобождения составила всего  $15,64 \pm 0,11\%$  через 6 часов эксперимента. Исходя из результатов проведенного исследования гелевая основа Карбомер Ultrez 10 (состав №1) обеспечивает равномерное и длительное (пролонгированное) высвобождение холина альфосцерата на протяжении 48 часов эксперимента (период наблюдения).

## Литература (references)

1. Алексеев К.В., Грицкова И.А., Кедик С.А. Полимеры для фармацевтической технологии / под ред. С.А.Кедика. – Москва: САРМА, 2011. – 511 с. [Alekseev K.V., Grickova I.A., Kedik S.A. *Polimeri dlja farmacevтиcheskoj tehnologii*. Polymers for pharmaceutical technology / ed by S.A. Kedika. – Moscow: SARMA, 2011. – 511 p. (in Russian)]
2. Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О. Биофармацевтическое исследование степени высвобождения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината из интраназального геля методом диализа // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, N4. – С. 165-170. [Gladkaja U.V., Losenkova S.O. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 165-170. (in Russian)]
3. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. ОФС 1.4.1.0008.18 «Мази». – М.: Медицина, Т.2. – 2018. – С. 1893-1901. [Gosudarstvennaja Farmakopeja Rossijskoj Federacii XIV izdanija OFS «Mazi». State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. General Pharmacopoeia Article.1.4.1.0008.18 Ointment. – M.: Medicine. – V.2. – 2018. – P. 1893-1901. (in Russian)]
4. Литвин А.А. Экспериментальная фармакокинетика феназепамы при применении трансдермальной терапевтической системы фенаперкутена // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004,

- Т.67. – N2. – С. 59-62 [*Experimentalnaja i kliničeskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2004. – V.67, N2. – P. 59-62. (in Russian)]
5. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф. Вспомогательные вещества в технологии чрезкожных систем доставки лекарственных средств // Учебное пособие – Смоленск, Смоленский государственный медицинский университет. – 2009. – 78 с. [Losenkova S.O., Stepanova E.F.
  6. *Vspomogatel'nye veshchestva v tekhnologii chrezkoznyh sistem dostavki lekarstvennyh sredstv*. Auxiliary substances in the technology of percutaneous drug delivery systems: Study Guide - Smolensk, Smolensk State Medical University. – 2009. – 78 p. (in Russian)]
  7. Лосенкова С.О. Исследование перспективности отечественных научных разработок в области фармацевтической технологии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, N4. – С. 134-146. [Losenkova S.O. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N4. – P. 134-146. (in Russian)]
  8. Лосенкова С.О., Тюнина Е.Д., Лосенков П.В. и др. Современный ассортимент трансдермальных лекарственных форм на фармацевтическом рынке России // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, N1. – С. 152-159. [Losenkova S.O., Tyunina E.D., Losenkov P.V. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N1. – P. 152-159. (in Russian)]
  9. Мизина П.Г., Быков В.А., Настина Ю.И. и др. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор) // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2004. - N1. – С.176-183 [*Vestnik VGU. Serija: Chimija. Biologija. Farmacija*. Bulletin of the VGU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2004. – N1. – P. 176-183. (in Russian)]
  10. Морозов Ю.А. Конструирование и биофармацевтические исследования трансдермального пластыря гиполипидемического действия с дипромонием // Фундаментальные исследования. – 2006. – N10. – С. 88-90. [Morozov U.A. *Fundamental'nye issledovanija*. Basic researches. – 2006. – N10. – P. 88-90. (in Russian)]
  11. Нормативная документация «Холина альфосцерат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250мг/мл» ООО «Озон» Россия (ЛП-003816-160720) [*Normativnaja dokumentacija «Cholina alfoscerat, rastvor dlja vnutrivennogo i vnutrimichechnogo vvedenija 250 mg/ml»*. Normative documentation "Choline alfoscerate solution for intravenous and intramuscular administration 250 mg/ml» Ozon Russija.

### Информация об авторах

Тюнина Елизавета Диментьевна – преподаватель кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный технолог по стерильным лекарственным средствам ООО «Озон». E-mail: ted.90@mail.ru

Лосенкова Светлана Олеговна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

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

Поступила 15.04.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 615.451.21

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.22 EDN: IFBIQA

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА «ЭЛИКСИРЫ»: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА****© Болгов А.С., Гудкова А.А., Еригова О.А., Трофимова Т.Г., Карлов П.М.,  
Лычагин А.П.***Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1**Резюме*

**Цель.** Проанализировать ассортимент лекарственных средств и БАД, представленных лекарственной формой эликсиров.

**Методика.** В работе была использована информационная база Государственного реестра лекарственных средств, интернет-ресурс «АналитФармация», фармакологические справочники Видаль и РЛС, данные Государственного реестра БАД ЕАЭС. Полученные данные актуальны на 01 декабря 2022 года.

**Результаты.** Показано значительное преобладание импортных ЛП и БАДов над препаратами Российского производства, но доля собственных препаратов достаточно высока. Установлено преобладание препаратов растительного происхождения с комбинированным комплексным составом, со значительной долей флавоноидов, как основной группы действующих веществ и общеукрепляющая направленность фармакологического действия. Выявлено, что в аптечных организациях г. Воронежа представлены в основном эликсиров, зарегистрированные как лекарственные средства. БАД в форме эликсира представлен на региональном рынке только одним наименованием (Кедровит). Больше половины эликсиров, реализуемых в аптечных организациях г. Воронеж обладают общетонизирующим действием и составляют 57%, что характерно для общероссийской тенденции.

**Заключение.** В результате проведенного исследования рынка выявлена недостаточная разработанность нормативной базы в области контроля качества препаратов в форме эликсиров, склонность производителей регистрировать составы не в качестве лекарственных препаратов, а в виде БАДов в связи с простотой процедуры и отсутствием необходимости разработки частной фармакопейной статьи, что так же затрудняется пробелами в НД.

**Ключевые слова.** Эликсиров, лекарственные средства, лекарственная форма, биологически активные добавки

DOSAGE FORM "ELIXIRS": THE CURRENT STATE OF THE PHARMACEUTICAL MARKET

Bolgov A.S., Gudkova A.A., Erigova O.A., Trofimova T.G., Karlov P.M., Lychagin A.P.

*Voronezh State University, 1, University Square, 394006, Voronezh, Russia**Abstract*

**Objective.** The purpose of the study is to analyze the range of medicines and dietary supplements represented by the dosage form of elixirs.

**Methods.** The information base of the State Register of Medicinal Products, the Internet resource "AnalitPharmacy", pharmacological reference books, data from the State Register of dietary supplements of the EAEU were used in the work. The data obtained is current as of December 01, 2022

**Results.** The predominance of herbal preparations with a combined complex composition, with a significant proportion of flavonoids, as the main group of active substances, and a general strengthening orientation of the pharmacological action were established. It was revealed that in the pharmacy organizations of Voronezh there are mainly elixirs registered as medicines. BAA in the form of an elixir is represented on the regional market by only one name (Kedrovit). More than half of the elixirs sold in pharmacy organizations in Voronezh have a general tonic effect and account for 57%, which is typical for the all-Russian trend.

**Conclusion.** As a result of the market research, the insufficient development of the regulatory framework in the field of quality control of drugs in the form of elixirs was revealed, the tendency of manufacturers to register formulations not as drugs, but in the form of dietary supplements due to the simplicity of the procedure and the lack of the need to develop a private pharmacopoeial article, which is also difficult gaps in normative documentation.

*Keywords:* elixirs, medicines, dosage form, biologically active additives

## Введение

Лекарственные растения всегда вызывали интерес у всех слоев населения. Ассортимент лекарственных растительных препаратов на фармацевтическом рынке ежегодно имеют тенденцию к увеличению. Биологическая доступность, так же как и фармакологический эффект любого лекарственного средства зависит от его лекарственной формы [1]. В настоящее время лекарственные растительные средства выпускаются в форме настоек, экстрактов, бальзамов и эликсиров.

Эликсиры это одна из старейших лекарственных форм, близкая к настойкам, в отношении производства и оценки качества [2]. В настоящее время, лекарственная форма эликсир используется в различных областях: бальнеотерапии [3], косметологии, стоматологии [4], фармации [5-7], о чем свидетельствуют различные публикации, в которых авторы освещают как составы, так и технологии получения эликсиров. Преимущества данной лекарственной формы не оставляют сомнения, в первую очередь это комплексность состава, благодаря чему увеличивается широта фармакологического действия, минимальное количество побочных эффектов в сочетании с высокой эффективностью, простота получения и возможность введения дополнительных компонентов.

Оценка качества эликсиров проводится согласно ОСТ, однако, в настоящее время доступен проект ОФС «Эликсиры» для ГФ РФ XIV, куда внесены общие показатели качества, сходные с таковыми для настоек [8]. В VIII Фармакопее СССР (1946 г.) имеется ФС на Эликсир грудной, где указан состав лекарственной формы, технология ее получения, числовые показатели и особенности хранения [9]. Частные фармакопейные статьи на эликсиры в современной нормативной документации отсутствуют, что, на наш взгляд, напрямую взаимосвязано с сокращением лекарственных средств в форме эликсиров в аптечных учреждениях.

Учитывая все вышесказанное, а также для понимания широты и глубины ассортимента эликсиров как на реальном фармацевтическом рынке, так и зарегистрированных в реестре БАД ЕАЭС, с целью его оптимизации, актуальным является оценка современного ассортимента лекарственных средств и БАД в эликсиров.

Цель исследования – проанализировать ассортимент лекарственных средств и БАД, представленных лекарственной формой эликсиры.

## Методика

Информационную основу исследования ассортимента лекарственных средств и БАД в форме эликсиров составили данные: Государственного реестра лекарственных средств (по состоянию на 01.12.2022 года) [10]; интернет-ресурса «АналитФармация» (по состоянию на 01.12.2022 г.) [11]; фармакологических справочников Видаль и РЛС [12, 13]; Государственного реестра БАД ЕАЭС (по состоянию на 01.12.2022 г.) [14]. Применялись теоретические и эмпирические методы анализа, в том числе контент-анализ, метод группировки, структурный и сравнения.

## Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время ассортимент эликсиров включает в себя косметические средства, средства, применяемые в стоматологии, и эликсиры для внутреннего применения. В качестве лекарственных средств используются 22: эликсиры алтайский, Бальзам Московия, Бальзам Первопрестольный, Бронхофит, Грудной эликсир, Демидовский эликсир, Кедровит, Клиофит, Коделак бронхо с чабрецом, Бронхикум, Геримакс Женьшень, Эликсир Эвалар, Содекор, Солвин, Фитогаленика, Доктор Тайсс, Эхинокор, Оригинальный большой бальзам Битнера. Перечисленные эликсиры

включены в ГРЛС, а дополнительную информацию о них можно найти в справочниках Видаль и РЛС. Кроме того, в эти же справочники включены 15 наименований БАД различного действия и состава, представленных в форме эликсиров. Проводя анализ ассортимента эликсиров в аптеках Воронежа с помощью ресурса [analit.net](http://analit.net), следует отметить 14 наименований лекарственных препаратов в форме эликсира с разбросом цен от 16 до 560 руб. (табл.1 и 2).

Таблица 1. Ассортимент эликсиров, указанных в справочниках РЛС и Видаль (данные на 01.12.2022)

Наименование	Наличие в Видале или РЛС	Наличие лицензии в ЕГРЛС	Наличие в аптеке Воронежа	Цена руб.	Фармакотерапевтическая группа
Алтайский	+	+	+	125	Общетонизирующее средство растительного происхождения
Бальзам Московия	+	+	-	-	Седативное средство растительного происхождения
Бальзам Первопрестольный	+	+	-	-	Фитопрепарат с общеукрепляющим, седативным и спазмолитическим действием Растительного происхождения средство
Бронхофит	+	+	-	-	Отхаркивающее средство растительного происхождения
Грудной эликсир	+	+	+	22	Отхаркивающее средство растительного происхождения
Демидовский эликсир	+	+	-	122	Желчегонное средство растительного происхождения
Кедровит	+	+	+	115	Общетонизирующее средство растительного происхождения
Клиофит	+	+	+	244	Противоклиматическое средство растительного происхождения
Коделак бронхо с чабрецом	+	+	+	150	Отхаркивающее комбинированное средство
Бронхikum	+	+	+	454	Отхаркивающее средство растительного происхождения
Геримакс Женьшень	+	+	-	-	Общетонизирующее средство растительного происхождения
Эвалар	+	+	+	300	Общетонизирующее средство растительного происхождения
Содекор	+	+	+	363	Общетонизирующее средство растительного происхождения
Солвин	+	+	+	16	Муколитическое средство
Фитогаленика	+	+	-	-	Общетонизирующее средство растительного происхождения
Оригинальный большой бальзам биттнера	+	+	+	534	Противовоспалительное местное, метаболическое, обезболивающее местное, общетонизирующее, седативное
Доктор Тайсс Геровитал	+	+	+	450	Общеукрепляющее, иммуностимулирующее, поливитаминное
Эхинокор	+	+	+	160	Имуностимулирующее средство растительного происхождения
Коделак фито	+	-	+	124	Противокашлевое средство комбинированное (противокашлевое+отхаркивающее средство)
Кластерфрау Мелисана	+	-	-	218	Местнораздражающие средства в комбинациях , Седативные средства в комбинациях
Биттнер травяной эликсир	+	-	-	534	Общетонизирующие средства и адаптогены , Желчегонные средства и препараты желчи , Диуретики
Дошпельгерц® Энерготоник	+	+	+	560	Витамины и витаминоподобные средства в комбинациях Общетонизирующие средства и адаптогены в комбинациях

Таблица 2. Ассортимент БАД в форме эликсиров (данные на 01.12.2022)

Наименование	Наличие в Видале или РЛС	Наличие лицензии в ЕГРЛС	Наличие в аптеке Воронежа	Цена руб.	Фармакотерапевтическая группа
Кедровит	+	+	+	115	Общетонизирующее средство растительного происхождения
Шам Куй Дай Бо	+	-	-	-	Общетонизирующее, седативное, снотворное, повышающее аппетит, гемопозитическое
Эликсир «Мерцана» общеукрепляющий	+	-	-	-	Источник флавоноидов, салидрозида
Эликсир «Мерцана» очищающий	+	-	-	-	Источник флаволигнанов
Эликсир с черникой «Мерцана»	+	-	-	-	Источник антоцианов
Эликсир серии «Эпам», формула № 1	+	-	-	-	общеукрепляющее, дополнительный источник флавоноидов, глицирризиновой кислоты
Эликсир серии «Эпам», формула № 2	+	-	-	-	общеукрепляющее, дополнительный источник флавоноидов, хромогенного полифенолкарбонного комплекса
Эликсир серии «Эпам», формула № 3	+	-	-	-	общеукрепляющее, дополнительный источник флавоноидов и эфирных масел
Эликсир серии «Эпам», формула № 5	+	-	-	-	общеукрепляющее, источник флавоноидов и эфирных масел
Эликсир серии «Эпам», формула № 6	+	-	-	-	общеукрепляющее, дополнительный источник флавоноидов и эфирных масел
Эликсир серии «Эпам», формула № 4	+	-	-	-	общеукрепляющее, дополнительный источник флавоноидов и эфирных масел
Эликсир «Мерцана» для здорового сна	+	-	-	-	Источник глицирризиновой кислоты, содержит ментол
Маточное молочко с женьшенем Эликсир	+	-	-	-	Источник гинсенозидов, флавоноидов.
Сердечный эликсир Dr. Nonna Brenner's Healing center for Anti-Aging end Perfect Health	+	-	-	-	Источник флавоноидов (рутина) и катехинов.
Фуфан хуанци цзяньпи коуфуе (Эликсир Фуфан хуанци цзяньпи) товарный знак MIN SHAN	+	-	-	-	Источник флаванонов и дубильных веществ (танинов).

Анализируя ассортимент лекарственных растительных препаратов в виде лекарственной формы эликсиры, нужно отметить, что на первой позиции по количеству представленных в аптеке находятся препараты из группы общетонизирующих средств и адаптогенов (37%), на втором месте препараты группы отхаркивающие средства растительного происхождения (18%) и средства, оказывающие комплексное воздействия на организм (18%) (рис. 1).

На рис. 2. отражено распределение лекарственных растительных препаратов, выпускаемых в форме эликсиров по странам производителям. Как видно из рисунка, эликсиры аптечного ассортимента выпускаются в большинстве своем отечественными производителями, на втором месте эликсиры, выпускаемые Германией. Следует отметить, что все официальные эликсиры уже давно присутствуют на фармацевтическом рынке и зарекомендовали себя в качестве эффективных и безопасных лекарственных средств (например, Грудной эликсир и эликсир «Эвалар» включены в ГРЛС с 2009 и 2011 гг. соответственно, а состав последнего запатентован в 1999 г.).

В результате анализа ассортимента БАД, представленных в справочниках Видаль и РЛС, можно отметить преобладающее большинство позиций, рекомендуемых производителем в качестве общеукрепляющих, а также дополнительных источников флавоноидов и других сопутствующих групп соединений (эфирных масел, катехинов и др.), (рис.3). Наибольшее количество БАД отечественного производства (рис.4).

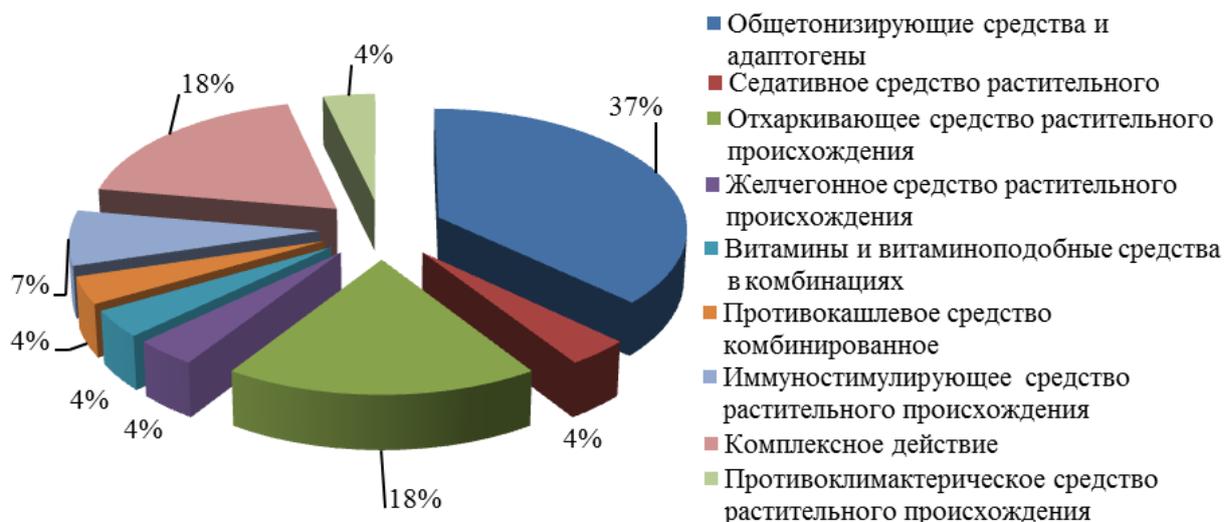


Рис. 1. Распределение лекарственных растительных препаратов, выпускаемых в форме эликсиров по фармакологическим группам

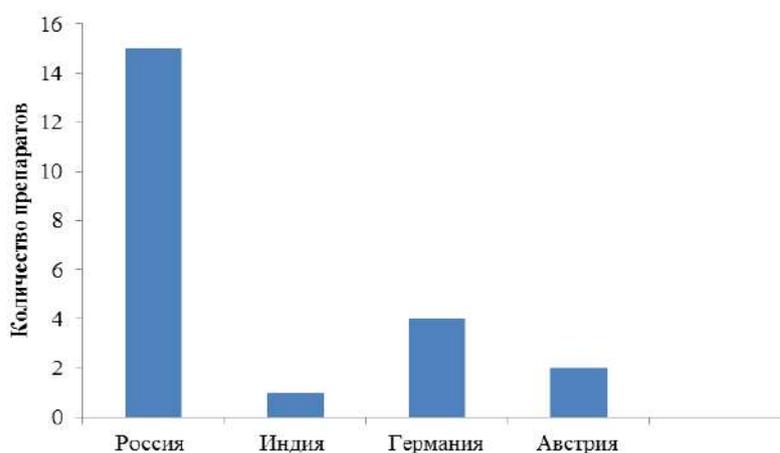


Рис. 2. Распределение лекарственных растительных препаратов, выпускаемых в форме эликсиров по странам производителям

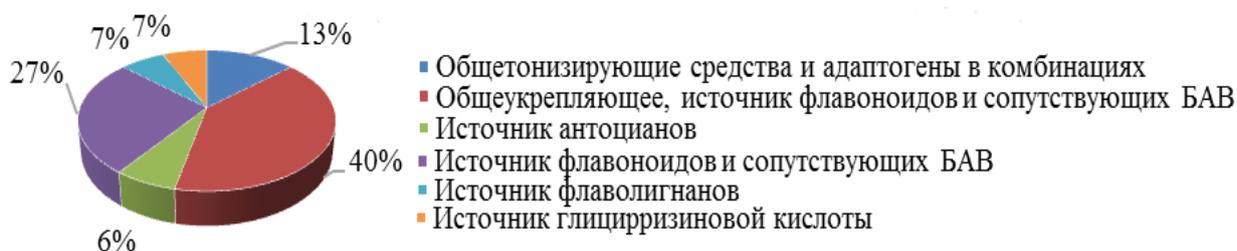


Рис. 3. Распределение БАД для внутреннего применения, указанных в справочниках Видаль и РЛС выпускаемых в форме эликсиров по применению

БАД, разрешенные для реализации населению через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети указываются в реестре ЕАЭС [21]. Проводя подробный анализ зарегистрированных БАД в форме эликсира для внутреннего использования, можно отметить наличие 104 ассортиментной позиций.

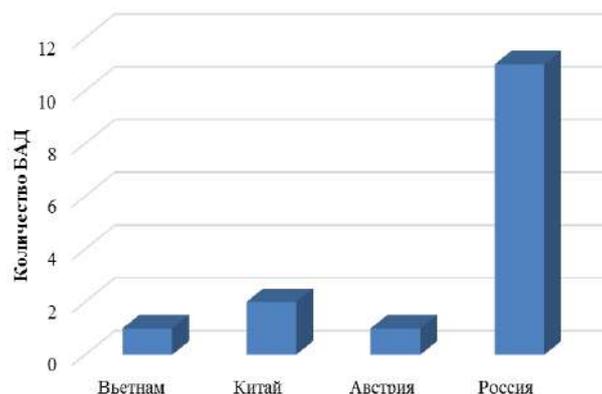


Рис. 4. Распределение БАД для внутреннего применения, указанных в справочниках Видаль и РЛС, выпускаемых в форме эликсиров по странам производителям

Оценивая страны, в которых произведены БАД, было выявлено, что основным поставщиком БАД в форме эликсиров является Российская Федерация, производящая 32% всех зарегистрированных БАД в форме эликсиров (34 позиции), далее следует Китай (39% - 41 позиции), далее в перечне идут Чехия, Казахстан (по 6 позиций), Германия (4 позиции), Литва и Швейцария (по 3 позиции) остальные страны (Франция, Испания, Австрия, Индия, Киргизия, США) имеют по одной ассортиментной позиции.

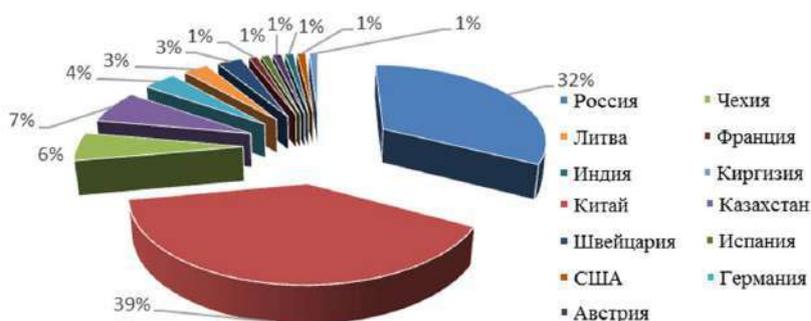


Рис. 5. Распределение БАД для внутреннего применения, зарегистрированных в реестре ЕАЭС, выпускаемых в форме эликсиров по странам производителям

По большей части БАД, представленные в реестре БАД ЕАЭС рекомендованы для использования в качестве источника флавоноидов (с сопутствующими группами БАВ) – 33 позиции, что составляет 32% от всех зарегистрированных, по 10 позиций БАД, рекомендованных в качестве источников полисахаридов и витаминов и 27 позиций, для которых не обозначены рекомендации к их использованию (рис.6). Страны не давшие рекомендации по применению БАД указаны в порядке убывания ассортиментных позиций – Китай (7), Россия, Казахстан (по 6), Литва (3), Швейцария (2), США, Киргизия, Франция (по 1).

При оценке составов зарегистрированных БАД, следует отметить, что в основном они растительного происхождения (49%) и комбинированные (на основе растений и продуктов животного происхождения) (49%). БАД минерального происхождения занимает всего лишь 2% от всего зарегистрированного ассортимента. Все процессы от производства до реализации БАД регулируется ТР ТС 021 «О безопасности пищевой продукции», Федеральный закон от 02.01.2000 № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов», СанПиН 2.3.2.1290-03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД)» [22-23]. Согласно Требованиям НД для оценки качества БАД, реализуемых через аптечные сети и разрешенных к приему внутрь, обязательно нормируются общие гигиенические показатели: токсичные элементы, хлорорганические пестициды, микробиологические показатели. При этом, информация о количественном содержании биологически активных веществ не всегда указывается. На рис.8 приведены страны и количества БАД, для которых не приведена информация по количественному содержанию биологически активных соединений. Как видно из рисунка, лидирующее положение занимает Россия, Китай и Казахстан.

Если оценивать количества БАД в долях по отношению к общему ассортименту, производимому странами, для которых отсутствуют основные характеристики (такие как рекомендации к использованию, состав, оценка содержания биологически активных веществ), то нужно отметить, что для БАД, выпускаемых США, Францией и Литвой это 100% ассортимента. Для всех БАД, выпускаемых Швейцарией и Киргизией не указаны рекомендации к использованию и оценка содержания биологически активных веществ, но указан состав. БАД, производимые в Казахстане, в 100% случаев лишены указаний по содержанию биологически активных соединений и 85% ассортиментных позиций не имеют рекомендаций к использованию, однако, состав указан практически для всех позиций. Наилучшая ситуация наблюдается для БАД, выпускаемых Россией и Китаем – состав БАД не указан в 5% и 6% случаев, рекомендации к использованию отсутствуют для 17% и 12% ассортимента БАД, а информация по содержанию биологически активных веществ – для 23% и 17% соответственно. Для продукции других стран производители данные характеристики указаны.

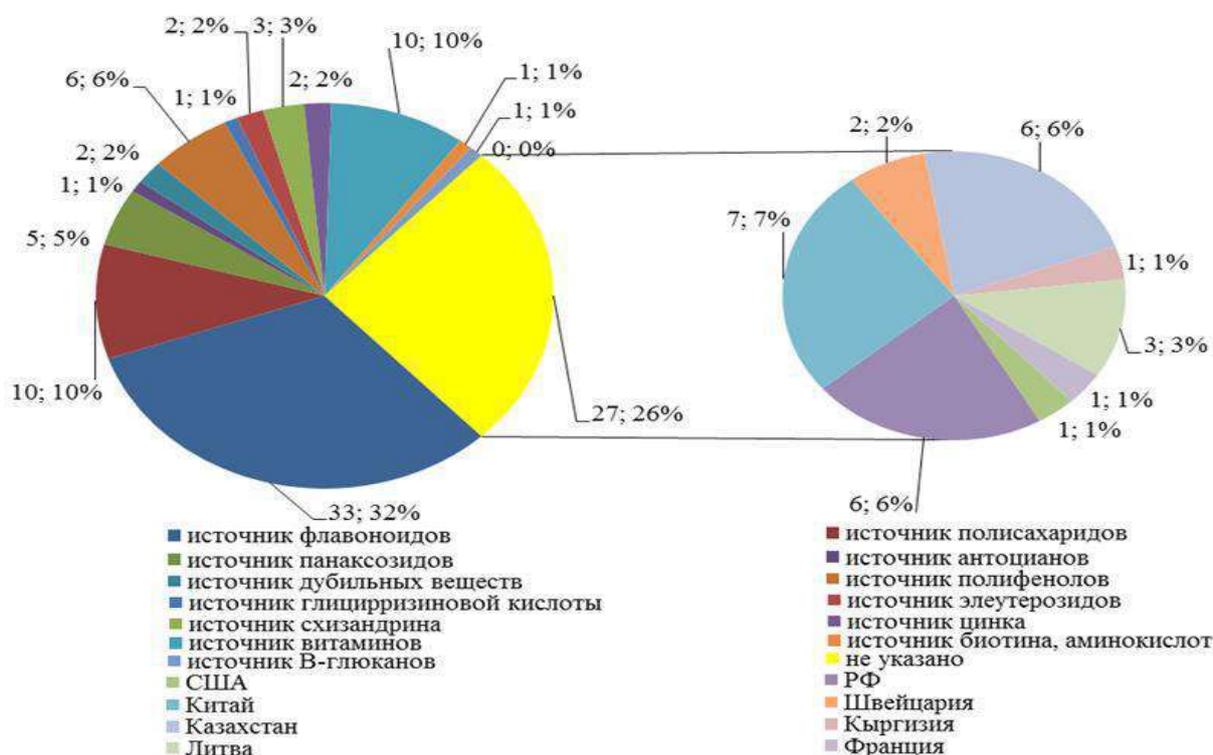


Рис. 6. Распределение БАД для внутреннего применения, зарегистрированных в реестре ЕАЭС, по рекомендациям к их использованию

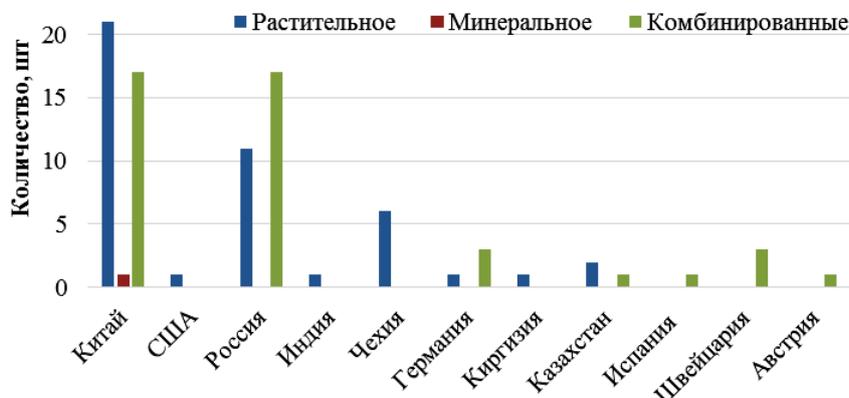


Рис. 7. Распределение стран – производителей БАД для внутреннего применения, зарегистрированных в реестре ЕАЭС, по выпускаемой продукции

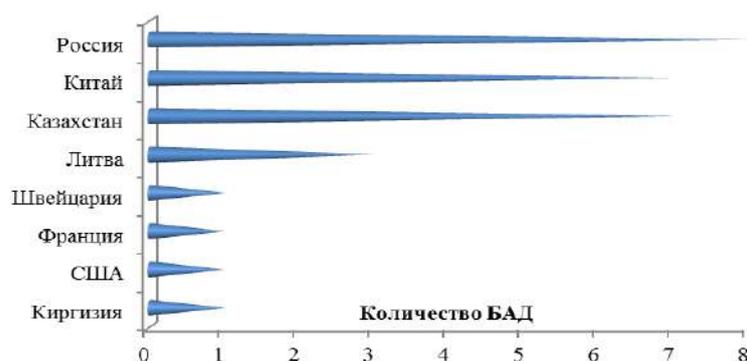


Рис. 8. Распределение стран – производителей БАД для внутреннего применения, зарегистрированных в реестре ЕАЭС, по количеству продукции без нормирования содержания действующих веществ

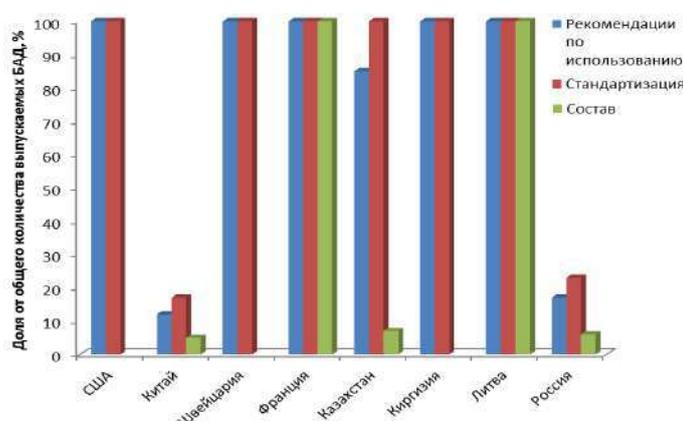


Рис. 9. Доли БАД, без указания основных характеристик и их распределение по странам – производителям

## Выводы

1. В результате проведенного исследования рынка выявлена недостаточная разработанность нормативной базы в области контроля качества препаратов группы эликсиров, склонность производителей регистрировать составы не в качестве лекарственных препаратов, а в виде БАДов в связи с простотой процедуры и отсутствием необходимости разработки частной фармакопейной статьи, что так же затрудняется пробелами в НД.
2. Показано значительное превалирование импортных ЛП и БАДов над препаратами Российского производства, но доля собственных препаратов достаточно высока.
3. Показано преобладание средств растительного происхождения с комбинированным комплексным составом, со значительной долей флавоноидов, как основной группы действующих веществ и общеукрепляющая направленность фармакологического действия.
4. Выявлено, что в аптечных организациях г. Воронежа представлены в основном эликсиры, зарегистрированные как лекарственные средства. БАД в форме эликсира представлен на региональном рынке только одним наименованием (Кедровит). Больше половины эликсиров, реализуемых в аптечных организациях г. Воронеж обладают общетонизирующим действием и составляют 57%, что характерно для общероссийской тенденции.

## Литература (references)

1. Сакаева И.В. Лекарственные средства растительного происхождения в современных лекарственных формах: характеристика и классификации // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2013. – №4. – С. 51-58. [Sakaeva I. V. *Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija*. Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. – 2013. – N4. – P. 51-58. (in Russian)]

2. Поцелуева Л.А. Эликсиры в России и в зарубежье // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. – №2. – С.872-873. [Pocelueva L.A. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ih reshenija*. Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them. – 2012. – N2. – P. 872-873 (in Russian)]
3. Гречко Г.М., Нерушай С.А. Ультрадисперсный порошок из пантов, способ его получения, эликсир «Эксирус» для бальнеотерапии на его основе и раствор на основе эликсира "Эксирус" для бальнеотерапии // Патент № 2004126286. Опубликовано 10.02.2006. Бюллетень №4. [Grechko G.M., Nerushaj S.A. *Ultradispersnyj poroshok iz pantov, sposob ego poluchenija, jeliksir "Jeksirus" dlja bal'neoterapii na ego osnove i rastvor na osnove jeliksira "Jeksirus" dlja bal'neoterapii*. Ultrafine powder from velvet antlers, method of its production, "Exirus" elixir for balneotherapy based on it and solution based on "Exirus" elixir for balneotherapy. Patent of Russian Federation № 2004126286. Publication 10.02.2006. Bulletin №4. (in Russian)]
4. Сирак С.В., Шаповалова И.А., Лолаева А.К., Сирак А.Г., Афанасьева О.В. Зубной эликсир для профилактики и лечения начальных форм кариеса зубов. Патент № RU2355380C1. Опубликовано 20.05.2009. Бюллетень №14. [Sirak S.V., Shapovalova I.A., Lolaeva A.K., Sirak A.G., Afanas'eva O.V. *Zubnoj jeliksir dlja profilaktiki i lechenija nachal'nyh form kariesa zubov*. Dental elixir for the prevention and treatment of initial forms of dental caries. Patent of Russian Federation № RU2355380C1. Publication 20.05.2009. Bulletin №14. (in Russian)]
5. Саканян Е.И. Лекарственная форма «Эликсиры» в фармацевтической практике // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т.50(11). – С. 47-50. [Sakanjan E. I. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. Chemical Pharmaceutical Journal. – 2016. – T. 50(11). – P. 47-50 (in Russian)]
6. Прокопьева Л.А. Лечебно-профилактическое средство "Эликсир Эвалар". Патент №RU2170099C1. Опубликовано 26.11. 2001. [Prokop'eva L.A. *Lechebno-profilakticheskoe sredstvo "Jeliksir Jevalar"*. Therapeutic and prophylactic agent "Elixir Evalar". Patent of Russian Federation RU2170099C1. Publication 26.11.2001 (in Russian)].
7. Эликсир витаминный Патент № 96114104/13. Опубликовано 10.04.1999. [Jeliksir vitaminnyj. Elixir vitamin. Patent of Russian Federation 96114104/13. Publication 10.04.1999 (in Russian)]
8. Эликсиры (проект ОФС). 01.12.2022. URL: <https://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2018/09/OFS-Eliksiry.pdf> [Jeliksiry (proekt OFS). Elixirs (OFS project). 01.12.2022. URL: <https://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2018/09/OFS-Eliksiry.pdf>] (in Russian)
9. Государственная фармакопея ССР, VIII-е издание, Медгиз., 1946. 788 С. [Gosudarstvennaja farmakopeja SSR, VIII-e izdanie. State Pharmacopoeia of the SSR, VIII edition, Medgiz, 1946, 788 p. (in Russian)]
10. Государственный реестр лекарственных средств. 01.12.2022) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. State register of medicines. 01.12.2022. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (in Russian)]
11. Сервис поиска лекарств и товаров аптечного ассортимента. 01.12.2022 [Servis poiska lekarstv i tovarov aptechnogo assortimenta. Search service for medicines and pharmacy products.01.12.2022. URL: <https://www.analit.net/apteka/> (in Russian)]
12. Справочник лекарственных препаратов Видаль. 01.12.2022 [Spravochnik lekarstvennyh preparatov Vidal'. Vidal Medicines Guide. 01.12.2022URL: <https://www.vidal.ru/>]
13. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. 01.12.2022 URL: <https://www.rlsnet.ru/> [Jenciklopedija lekarstv i tovarov aptechnogo assortimenta. Encyclopedia of drugs and pharmacy products. 01.12.2022 URL: <https://www.rlsnet.ru/> (in Russian)].
14. Реестр БАД ЕАЭС. 01.12.2022 URL: [https://portal.eaeunion.org/sites/odata/\\_layouts/15/portal.eec.registry.ui/directoryform.aspx?listid=0e3ead06-5475-466a-a340-6f69c01b5687&itemid=231](https://portal.eaeunion.org/sites/odata/_layouts/15/portal.eec.registry.ui/directoryform.aspx?listid=0e3ead06-5475-466a-a340-6f69c01b5687&itemid=231) [Reestr BAD EAJeS. Register of dietary supplements EAEU. 01.12.2022 URL: [https://portal.eaeunion.org/sites/odata/\\_layouts/15/portal.eec.registry.ui/directoryform.aspx?listid=0e3ead06-5475-466a-a340-6f69c01b5687&itemid=231](https://portal.eaeunion.org/sites/odata/_layouts/15/portal.eec.registry.ui/directoryform.aspx?listid=0e3ead06-5475-466a-a340-6f69c01b5687&itemid=231) (in Russian)]

### Информация об авторах

Болгов Алексей Сергеевич – студент ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. E-mail: [abolgov753@gmail.com](mailto:abolgov753@gmail.com)

Гудкова Алевтина Алексеевна – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. E-mail: [al.f84@mail.ru](mailto:al.f84@mail.ru)

Еригова Оксана Андреевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. E-mail: [oerigova@mail.ru](mailto:oerigova@mail.ru)

*Трофимова Татьяна Геннадиевна* – кандидат технических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. E-mail: tgtrof@yandex.ru

*Карлов Павел Михайлович* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации E-mail: poul-84@yandex.ru

*Лычагин Алексей Павлович* – студент ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» верситет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации E-mail: alexlychagin5@mail.ru

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

Поступила 15.01.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 615.451.454

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.23 EDN: IVFYBN

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗРАБОТАННОГО КОРРИГИРОВАННОГО КОМПЛЕКСНОГО РАСТВОРА, СОДЕРЖАЩЕГО ЭКСТРАКТ ПЛОДОВ ШИПОВНИКА СОБАЧЬЕГО И ШЕЛКОВИЦЫ БЕЛОЙ**

© Ахмедов Ф.А.

*Научно-исследовательский фармацевтический центр Республики Таджикистан, 734035, Душанбе, ул. Маяковского, 2**Резюме***Цель.** Сравнить эффективность препаратов «Холарон» и «Холасас».**Методика.** Эксперименты по изучению механизма желчегонного действия проведены на морских свинках. Желчный проток у морских свинок фистулировали по методике Фишера и Варса (1961). У опытных и контрольных животных желчь собирали в течение 1-го, 2-го, 3-го часа операции после канюлирования желчного протока. Лабораторные животные были разбиты на 5 экспериментальных групп, по 6 животных в каждой. За 14 дней до операции морским свинкам вводили растворы при помощи внутрижелудочного зонда. О проявлении желчегонного эффекта судили по объему секретиремой желчи, собранной за 1, 2, 3 часа после канюлирования желчного протока. В опытах использовали животных разного веса 320-350 гр., поэтому расчет объема секретиремой желчи производили в мл на 100 гр. массы.**Результаты.** Проведены фармакологические исследования разработанного корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой «Холарон» (соотношение жидкого экстракта плодов шиповника собачьего и густого экстракта плодов шелковицы белой - 15:85).**Заключение.** «Холарон» достоверно превосходит контрольную группу на 27,51% и активнее препарата сравнения «Холасас» на 22,30%.*Ключевые слова:* шелковица, шиповник, жидкий, густой экстракт, морские свинки**PHARMACOLOGICAL STUDIES OF THE DEVELOPED CORRECTED COMPLEX SOLUTION CONTAINING AN EXTRACT OF DOG ROSE HIPS AND WHITE MULBERRY**

Akhmedov F.A.

*Scientific Research Pharmaceutical Center of the Republic of Tajikistan, Mayakovsky St., 2, 734035, Dushanbe, Tajikistan**Abstract***Objective.** Compare the effectiveness of the drugs "Holaron" and "Holasas".**Methods.** Experiments to study the mechanism of choleric action were carried out on guinea pigs. The use of rats was not possible due to the fact that they lack a gallbladder. The bile duct in guinea pigs was fistulated according to the method of Fischer and Vars (1961). In experimental and control animals, bile was collected during the 1st, 2nd, and 3rd hours of surgery after cannulation of the bile duct. Laboratory animals were divided into 5 experimental groups, 6 animals in each. 14 days before the operation, solutions were administered to guinea pigs using an intragastric probe. The manifestation of the choleric effect was judged by the volume of secreted bile collected 1, 2, 3 hours after the bile duct was cannulated. In the experiments, animals of different weights 320-350 g were used, so the calculation of the volume of secreted bile was made in ml per 100 g of mass.**Results.** Pharmacological studies of the developed corrected complex solution containing the extract of dog rose hips and white mulberry "Holaron" (the ratio of liquid extract of dog rose hips and thick extract of white mulberry fruits is 15:85).

**Conclusion.** "Holaron" significantly exceeds the control group by 27.51% and is more active than the comparison drug "Holosas" by 22.3%.

**Keywords:** mulberry, rosehip, liquid, thick extract, guinea pigs

## Введение

Среди биологически активных добавок (БАД) растительного происхождения наибольшее внимание исследователей заслуживают полифенолы [1, 10]. Их пользу для организма человека связывают с участием в гашении свободных радикалов и предотвращении повреждения клеток, что особенно значимо в снижении риска развития хронических заболеваний (рака, старческого слабоумия, артрита, сердечнососудистых заболеваний, катаракты и т. д.) [1]. В целом, для полифенолов, отмечается антиканцерогенное, противовоспалительное, антидиабетическое, антилипидемическое, желчегонное действие.

Желчегонное действие плодов шиповника и препаратов на его основе известно, подтверждением данного факта является препарат – сироп «Холосас». Данный вид активности непосредственно связан с полифенолами, в том числе флавоноидами, которых в плодах шиповника содержится 107 мг/г и 0,3% соответственно) [5].

Шелковица издавна применяется в народной медицине разных стран. Но официальный статус имеет не во многих фармакопеях, таких как Китайская Фармакопея (10-й выпуск, 2015 г.). Исследования последних лет, по данным литературы, позволяют отнести ее к перспективному виду растительного сырья, все еще недостаточно вовлеченному в использование. Наличие в плодах шелковицы природных антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферолов, флавоноидов), пищевых волокон и других функциональных ингредиентов является основой для разработки новых лекарственных форм с широким спектром физиологического действия.

Сочные соплодия шелковицы – отличное средство от самых разных болезней. Известно использование для лечения гипохромной анемии, вызванной гастритом с повышенной кислотностью желудочного сока, препараты на основе листьев шелковицы обладают сахаропонижающим эффектом на начальных этапах данного заболевания. Современные фитотерапевты настоек листьев шелковицы рекомендуют при авитаминозах как средство для укрепления здоровья, а свежие соплодия при малокровии и для восстановления обменных процессов. Лишь совсем недавно экстракты из разных частей растения стали включать в состав БАДов, рекомендованных для регуляции углеводного и жирового обмена, очищения кишечника и выведения шлаков, для похудения (например, препараты «Нормомасс», «Спирулина»). Из листьев шелковицы получают средства, предназначенные для лечения ревматизма, кожного туберкулеза и экземы [2, 6, 7, 8]. Кроме того, показано, что шелковица весьма полезна при заболеваниях желчевыводящих путей.

Нами был разработан скорректированный комплексный раствор, содержащий жидкий экстракт плодов шиповника собачьего и густой экстракт плодов шелковицы белой – «Холарон» (15:85). В отличие от официального препарата «Холосас» [3], разработанная лекарственная форма содержит только природные сахара. Оригинальность методики заключается в том, что полученный экстракт из плодов шелковицы белой сгустили до 25% содержания влаги и добились содержания сахаров в пересчете на фруктозу – 61,7%. Такая концентрация позволяет, без добавления консервантов, иметь стабильную лекарственную форму в течение 2 лет. Фармакологические исследования доказали наличие желчегонного эффекта, превосходящего препарат сравнения – «Холосас».

Цель исследования – сравнить эффективность препаратов «Холарон» и «Холосас».

## Методика

Эксперименты по изучению механизмов желчегонного действия проведены на 30 морских свинках весом 320-350 г. (Западнюк И.П. и соавт. 1983 г.) [4, 9]. Перед непосредственным проведением эксперимента морские свинки помещались в карантинное отделение на 14 дней. Во время исследования животные содержались в контролируемых условиях вивария при температуре воздуха  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , относительной влажности  $60 \pm 5\%$  и 12-ти часовой смене суточного цикла в макролоновых клетках по 6 особей. Доступ морских свинок к корму и воде не ограничивали. Экспериментальные процедуры и содержание животных соответствовали (Directive 2010/63

/EUoftheEuropeanParliamentandofthecouncilontheprotectionofanimalsusedforscientificpurposes, September 22, 2010).

Проявление желчегонного действия оценивали, сформировав экспериментальные группы и запаивая: 1) корригированным комплексным раствором, содержащим экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, 2) жидким экстрактом из плодов шиповника собачьего; 3) густым экстрактом из плодов шелковицы белой; 4) препарат сравнения – «Холосас».

Группы, запоенные жидким экстрактом из плодов шиповника собачьего и густым экстрактом из плодов шелковицы белой (полупродукты), сформировали для определения вклада отдельных компонентов в совокупный желчегонный эффект. Желчный проток у морских свинок фистулировали по методике Фишера и Варса (1961). Сущность методики заключалась в следующем: под кетаминным (10 мг/кг внутривенно) наркозом вскрывали брюшную полость и, осторожно раздвигая операционную рану, находили общий желчный проток, в дистальный конец которого вставляли эластичную канюлю длиной 10-12 см, диаметром 0,10-0,15 мм и путем перевязки фиксировали его шелковицы белой лигатурой. У опытных и контрольных животных желчь собирали в течение 1-го, 2-го, 3-го часа операции после канюлирования желчного протока.

Лабораторные животные были разбиты на 5 экспериментальных групп, по 6 животных в каждой: 1) ПК – положительный контроль, группа морских свинок без модельной патологии (не леченная, 5 мл+2 мл воды очищенной); 2) группа, запоенная жидким экстрактом шиповника собачьего (5 мл+2 мл воды очищенной); 3) группа, запоенная густым экстрактом шелковицы белой (5 мл+2 мл воды очищенной); 4) группа, запоенная корригированным комплексным раствором, содержащим экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой (15:85) – «Холарон» (5 мл+2 мл воды очищенной); 5) Группа, запоенная сиропом «Холосас» (препарат сравнения) (5 мл+2 мл воды очищенной).

За 14 дней до операции, с лечебно-профилактической целью морским свинкам вводили растворы при помощи специального атравматичного (с оливой на конце) внутрижелудочного зонда, который через заднюю стенку глотки проводили до уровня желудка. Учитывая, что масса экспериментальных животных составляла 320-350 г., выбрали зонд №16, длина 7,5 см, диаметр наконечника 3 мм, изогнутой формы. Максимальный рекомендуемый объем вводимой жидкости составляет 2,5-10,0 мл (Миронов, 2012). Расчитанная дозировка – ПК были запоены 7 мл воды очищенной, остальные экспериментальные группы получили по 5 мл лекарственного средства+2 мл воды очищенной для разбавления раствора.

О проявлении желчегонного эффекта судили по объему секретлируемой желчи, собранной за 1, 2, 3 часа после конюлирования желчного протока. Расчет объема секретлируемой желчи производили в мл на 100 г массы экспериментальных животных.

Результаты экспериментов обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса «STATISTICA 6.0». Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего значения (m), в качестве параметрического критерия использовали критерий Стьюдента Отличия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Сравнительное желчегонное действие раствора «Холарон», его отдельных компонентов и сиропа «Холосас» у морских свинок представлено в табл.

Все четыре экспериментальные группы имеют достоверные отличия с контрольной группой. В первый час эксперимента «Холарон» по желчегонной активности превосходит контрольную группу на 38,1% и активнее препарата сравнения «Холосас» на 10,0%. Во второй час эксперимента, также самая активная группа с «Холарон», которая превосходит контрольную группу на 19,8% и активнее препарата сравнения «Холосас» на 28,9%. К третьему часу эксперимента данная тенденция сохраняется и «Холарон» по желчегонной активности превосходит контрольную группу на 22,58% и активнее препарата сравнения «Холосас» на 31,61%.

Таблица. Сравнительное желчегонное действие раствора «Холарон», его отдельных компонентов и сиропа «Холосас» у морских свинок (n=6, запаивание внутрижелудочно – 14 суток, время эксперимента – 3 часа)

Группа, доза в мл/кг массы	Объем желчи, в мл/100 г. массы животного			Общий объем желчи, в мл, 3 часа
	1 час	2 часа	3 часа	
1. ПК – положительный контроль, группа морских свинок без модельной патологии (не леченная, 5 мл+2 мл воды очищенной)	1,30±0,04	1,40±0,04	1,20±0,04	3,90±0,11
2. Группа, запоенная жидким экстрактом шиповника собачьего (5 мл+2 мл воды очищенной)	1,70±0,04*	1,63±0,04*	1,60±0,04*	4,93±0,10*
3. Группа, запоенная густым экстрактом шелковицы белой (5 мл+2 мл воды очищенной)	2,10±0,06*	1,48±0,03*	1,38±0,03*	4,96±0,05*
4. Группа, запоенная скорректированным комплексным раствором, содержащим экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой (15:85) – «Холарон» (5 мл+2 мл воды очищенной)	2,10±0,05*	1,73±0,05*	1,55±0,04*	5,38±0,08*
5. Группа, запоенная сиропом «Холосас» (препарат сравнения) (5 мл+2 мл воды очищенной)	1,89±0,05*	1,23±0,03*	1,06±0,02*	4,18±0,06*

Примечание: \* – достоверно относительно контроля  $p < 0,05$

## Заключение

Таким образом, в совокупности по желчегонной активности (суммарный объем желчи), разработанный скорректированный комплексный раствор, содержащий экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой (15:85) – «Холарон» достоверно превосходит контрольную группу на 27,51% и активнее препарата сравнения «Холосас» на 22,3%.

## Литература (references)

1. Бобрышева Т.Н., Анисимов Г.С., Будкевич Р.О. Полифенолы как перспективные компоненты функциональных продуктов питания // Современные достижения биотехнологии. Глобальные вызовы и актуальные проблемы переработки и использования вторичных сырьевых ресурсов агропромышленного комплекса России: Материалы VIII Международной науч. практ. конф. Ставрополь: «Бюро новостей», 2021. С. 38-42. [Bobryszewa T.N., Anisimov G.S., Budkewicz R.O. // *Współczesne osiągnięcia biotechnologii. Globalne wyzwania i aktualne problemy przetwarzania i wykorzystania surowców wtórnych kompleksu rolnopromysłowego Rosji: Materiały VIII Międzynarodowej. Naukowiec. prakt. conf. Stavropol: Biuro wiadomości*. Modern achievements of biotechnology. Global challenges and actual problems of processing and use of secondary raw materials of the agro-industrial complex of Russia: Materials of the VIII International Scientific practical conf. Stavropol: "News Bureau", 2021. P. 38-42. (in Russian)]
2. Вахрушева Е.А., Селина И.И., Оганесян Э.Т. Сравнительная антиоксидантная активность ягод шелковицы черной (*morus nigra*), шелковицы белой (*morus alba*) и шелковицы красной (*morus rubra*) // Фармация и фармакология. – 2015. – №2(9). – С.4-6. [Vakhrusheva E.A., Selina I.I., Oganeshjan E.T. *Farmacija i farmakologija*. Pharmacy and Pharmacology. – 2015. – №2(9). – P. 4-6. (in Russian)]
3. Горячева И.П. Его величество шиповник – еще раз об известном в медицине (желчегонные средства в педиатрии) // Педиатрия. Восточная Европа. – 2014. – №2(6). – С. 131-140. [Goryacheva I.P. *Pediatrica. Europa Wschodnia*. Pediatrics. Eastern Europe. – 2014. – №2(6). – P. 131-140. (in Russian)]
4. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. – 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Вища школа. Головное изд-во, 1983. – 383 с. [Zapadniuk I.P., Zapadniuk W.I., Zachariasz E.A., Zapadniuk B.W. *Zwierzęta laboratoryjne. Hodowla, utrzymanie, wykorzystanie w eksperymencie*. - 3 wyd., przetworzony i dodatkowy Kijów: Szkoła w

- wicze. Głównе wydanie. Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in experiment. - 3rd ed., reprint. and add. Kiev: Vischa school. Head publishing house, 1983. - 383 p. (in Russian)]*
5. Ламан Н., Копылова Н. Шиповник – природный концентрат витаминов и антиоксидантов // Наука и инновации. – 2017. – Т.176, №10. – С. 45-46. [Laman N., // *Nauka i innowacje*. Science and innovation. – 2017. – Т.176, N10. – P. 45-46. (in Russian)]
  6. Кайимова Д.И., Кароматов И.Д. Шелковица – перспективное лекарственное растение с антибактериальными, иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами // Биология и интегративная медицина. – 2019. – №1(29). – С. 151-161. [Kayimova D.I., Karomatov I.D. // *Biologia i medycyna integracyjna*. Biology and integrative medicine. – 2019. – N1(29). – P. 151-161. (in Russian)]
  7. Самандаров А.И., Додаев К.О., Максумова Д.К. Инновационная технология производства соков и концентратов из плодов шелковицы // *Universum: технические науки : электрон. научн. журн.* 2021. 10(91). – С. 23-26. [Samandarov A. I., Dodayev K. O., Maksumova D. K. *Universum: nauki techniczne: elektron. naukowy. journ.* *Universum: technical sciences: electron. scientific. Journal* – 2021. – 10(91). – P. 23-26. (in Russian)]
  8. Сунил В., Самандаров Д.И., Сафаров Ж.Э. и др. Определение биологически активных веществ в составе листьев шелковицы // *Universum: технические науки.* – 2021. – №11-3(92). – С. 96-99. [Sunil V., Samandarov D.I., Safarov Zh.E. i dr. *Universum: technicheskie nauki*. *Universum: technical sciences.* – 2021. – N11-3(92). – P. 96-99. (in Russian)]
  9. Холов Ё.К., Хайдаров К.Х., Кадыров А.Х., Желчегонный эффект настойки «Рамит» у интактных белых крыс и морских свинок // Вклад ТГМУ в подготовку кадров, медицинскую науку и улучшение здоровья общества – 57 годичная научно-практическая конференция с международным участием посвященная 70-летию образования ТГМУ им. Абу Али ибни Сино. – 2009. – С. 628-630. [Holow E.K., Hajdarov K. H., Kadyrov A. H. // *Wkład TGMU w szkolenie kadr, naukę medyczną i poprawę zdrowia społeczeństwa – 57-letnia Konferencja Naukowo-Praktyczna z udziałem międzynarodowym poświęcona 70-leciu edukacji TGMU im. Abu Ali Ibni Sino*. Contribution of TSMU to personnel training, medical science and improvement of public health – 57th annual scientific and practical conference with international participation dedicated to the 70th anniversary of the formation of TSMU named after Abu Ali Ibni Sino. – 2009 – P. 628-630. (in Russian)]
  10. Ширко Т.С., Радюк А.Ф. Химический состав плодов видов *Rosa L.*, выращиваемых в Белоруссии // Растительные ресурсы. – 1991. – Т.27(2). – С. 59-60. [Szyrko T.S., Radyuk A.F. *Zasoby roślinne*. Plant resources. – 1991. – V.27(2). – P. 59-60. (in Russian)]

### Информация об авторах

Ахмедов Фарход Аламхонович – директор Научно-исследовательского фармацевтического центра Республики Таджикистан. E-mail: farhod0677@mail.ru

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

Поступила 15.04.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 615.32

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.24 EDN: KNOIMJ

**ИДЕНТИФИКАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАВЫ МАНЖЕТКИ МЯГКОЙ (ALCHEMILLA MOLLIS (BUSER) ROTHM.)**

© Бояршинов В.Д., Зорина Е.В., Анисимова А.Г.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2

*Резюме*

**Цель.** Провести макро- и микроскопическое изучение травы манжетки мягкой и выделить характерные признаки, имеющие диагностическое значение при идентификации сырья.

**Методика.** Объектами исследования служили образцы травы манжетки мягкой, культивируемой на территории Пермского края. Заготовку сырья осуществляли в 2020-2021 годах в фазу массового цветения и высушивали воздушно-теньевым способом. Изучение морфологических и анатомических признаков осуществляли фармакопейными методами.

**Результаты.** Диагностическое значение имеют морфологические признаки, включающие характер опушения листовых пластинок и цветка, а также форму гипантия, размер чашечки и подчашия цветка. В анатомии цветка идентификационными характеристиками являются характер опушения и жилкования, наличие друз, в анатомии листа – форма клеток и характер опушения верхнего и нижнего эпидермиса, размер и расположение устьиц, включения оксалата кальция, в анатомии черешка – форма и количество проводящих пучков, в анатомии стебля – характер проводящей системы и опушение. Совокупными диагностическими признаками являются вкус водного извлечения и наличие хемотаксономического признака вида – содержание дубильных веществ.

**Заключение.** Для идентификации сырья определена целесообразность использования совокупности морфолого-анатомических признаков вегетативных, генеративных органов надземной части манжетки мягкой и качественной характеристики химического состава.

**Ключевые слова:** морфология и анатомия, манжетка мягкая, *Alchemilla mollis*, строение проводящей системы

## IDENTIFICATION CHARACTERISTICS OF ALCHEMILLA MOLLIS (BUSER) ROTHM. HERB

Boyarshtinov V.D., Zorina E.V., Anisimova A.G.

Perm State Pharmaceutical Academy, Poleyaya St., 2, 614990, Perm, Russia

*Abstract*

**Objective.** To conduct a macro- and microscopic study of *Alchemilla mollis* herb and to identify characteristic signs that have diagnostic significance in the identification of raw materials.

**Methods.** The objects of the study were samples of *Alchemilla mollis* herb cultivated in the Perm Krai. Harvesting of raw materials was carried out in 2020-2021 in the phase of mass flowering. The study of morphological and anatomical features was carried out by pharmacopoeia methods.

**Results.** Morphological signs are of diagnostic importance, including the nature of the pubescence of the leaf blade and the flower, as well as the shape of the hypanthium, the size of the calyx and the pod of the flower. In the anatomy of the flower, the identification characteristics are the nature of pubescence and venation, the presence of druzes, in the anatomy of the leaf – the shape of cells and the nature of pubescence of the upper and lower epidermis, the size and location of stomata, calcium oxalate inclusions, in the anatomy of the petiole – the shape and number of conductive bundles, in the anatomy of the stem – the nature of the conductive system and pubescence. The combined diagnostic signs are the taste of water extraction and the presence of a chemotaxonomic feature of the species – the content of tannins.

**Conclusion.** For the identification of raw materials, the expediency of using a set of morphological and anatomical features of vegetative, generative organs of the air parts *Alchemilla mollis* and qualitative characteristics of the chemical composition has been determined.

**Keywords:** morphology and anatomy, *Alchemilla mollis*, structure of the vascular tissue system

## Введение

Культивируемый вид манжетка мягкая (*Alchemilla mollis* (Buser) Rothm.) сем. Розоцветные (*Rosaceae*) перспективен для внедрения в фармацевтическую практику с целью расширения сырьевой базы манжеток и получения субстанций, обладающих антидиабетической активностью [1]. В проведённых ранее исследованиях были выявлены диагностические признаки травы *Alchemilla vulgaris* L.s.l. заготовленной в Пермском крае [3], Московской области [4], Новгородской области [5], *Alchemilla orthotricha* Rothm. и *Alchemilla tredicimloba* Buser территория Северо-Западного Кавказа [6, 7], *Alchemilla japonica* Nakai et Hara региона Манас Китая [8], *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. региона Кайсери Турции [9].

Наличие особенностей в содержании биологически активных веществ (БАВ) характерных для травы манжетки мягкой [2] обуславливает необходимость разработки нормативной документации для данного сырьевого источника. В данном аспекте первоочередной задачей является определение идентификационных характеристик сырья для достоверного определения подлинности травы манжетки мягкой.

Цель работы: провести макро- и микроскопическое изучение травы манжетки мягкой и выделить характерные признаки, имеющие диагностическое значение при идентификации сырья.

## Методика

Объектами исследования служили образцы травы манжетки мягкой (*Alchemilla mollis* (Buser) Rothm.), культивируемой на территории Пермского края (Пермский район, 7 км от п. Кукуштан; г. Пермь, питомник ФГБОУ ВО Пермский ГАТУ). Заготовку сырья осуществляли в фазу массового цветения, срезая надземную часть на уровне 5-7 см от почвы, в 2020 – 2021 годах и высушивали воздушно-теньвым способом.

Изучение морфологических и анатомических признаков осуществляли в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания: ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы» и ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Выборка включала 50 растений, каждое из которых представлено прикорневыми листьями в количестве от 57 до 191 шт. и генеративными побегами от 5 до 40 шт. Для каждого образца измеряли длину и диаметр генеративного побега и черешков прикорневых и стеблевых листьев. Площадь листовой пластинки определяли методом сканирования (сканер – Samsung SCX-4300; программное обеспечение для расчёта площади – ImageJ).

Для микроскопического анализа сырья использовали от 20 до 30 микропрепаратов, каждого органа. Микроскоп «Motic DM111», фотографии выполняли в программе «Motic Images Plus 2.0». Снимки, представленные на рисунках, обрабатывали на компьютере в программе Adobe Photoshop CS.

Полученные данные обработаны статистическими для каждого количественного параметра рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку. Амплитуду изменчивости признаков определяли по величине коэффициента вариации ( $K_v$ , %), который рассчитывали, как отношение стандартного отклонения к среднему значению, выраженное в процентах [10]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием python-библиотеки pandas.

## Результаты исследования

Сырьём манжетки мягкой является надземная часть, представляющая собой прикорневые листья или совокупность генеративных побегов и прикорневых листьев. Генеративный побег прямостоячий длиной  $48 \pm 15$  см ( $K_v = 31\%$ ). Стебель генеративного побега цилиндрический слегка ребристый, полый, густоопушенный от светло-зелёного до светло-коричневого цвета. На стебле листорасположение – очередное, листья с воронковидными или колокольчатыми прилистниками, сросшимися у основания (рис. 1 и 2). Длина черешка варьирует в зависимости от расположения на стебле, уменьшается ближе к соцветию, для нижних листьев от  $7 \pm 1$  см ( $K_v = 14\%$ ), верхние

сидячие. Черешок шириной  $0,15 \pm 0,05$  см ( $K_v = 33\%$ ), густо опушен мягкими волосками, от светло-зелёного до светло-коричневого цвета. Стеблевые листья простые, почковидные, пальчатолопастные. Лопасты широко-полуяйцевидной и полукруглой формы с коротким V-образным надрезом между лопастями и пильчатым краем. Зубцы лопастей коротко треугольно-полукруглой или треугольно-полуяйцевидной формы. Количество лопастей – 7, количество зубцов на лопасти 8 – 10. Листовые пластинки с густым мягким опушением, светло-зелёного цвета с обеих сторон. Жилкование пальчатое. Площадь листовой пластинки  $15 \pm 5$  см<sup>2</sup> ( $K_v = 33\%$ ). Соцветие – фрондозный закрытый тирс. Цветки мелкие диаметром  $0,35 \pm 0,05$  см ( $K_v = 0,14\%$ ) на густо опушенных цветоносах. Цветки актиноморфные, четырехмерные, четырехкруговые, желтой или желто-зелёной окраски. Четыре чашелистика яйцевидной или треугольной формы. Четыре листочка подчашия ланцетной или яйцевидно-ланцетной формы, расположенные между чашелистиками, чуть ниже последних. Чашелистики и листочки подчашия одинаковой длины, голые или с единичными волосками. Лепестки отсутствуют. Характерно наличие густоопушенного гипантия коротко-обратноконической формы. В верхней части гипантия формируется плоский широкий железистый диск. Тычинок четыре, прикрепляются к наружной части диска и расположены между чашелистиками напротив листочков подчашия. Тычиночные нити короткие. Гинецей мономерный. Пестик развивается внутри гипантия, имеет нитевидный стилодий и головчатое рыльце. Завязь яйцевидной формы. Плод – орешек, сплюснуто-яйцевидной формы.

Розеточные листья простые, округлые или округлые с перекрывающимися краевыми лопастями, пальчатолопастные, черешковые (рис 3). Лопасты широко-полуяйцевидной или полукруглой формы с коротким V-образным надрезом между лопастями и пильчатым краем. Зубцы лопастей коротко треугольно-полукруглой или треугольно-полуяйцевидной формы. Листовые пластинки с густым мягким опушением, светло-зелёного цвета с обеих сторон. Жилкование пальчатое. Количество лопастей на листовой пластинке – 11, количество зубцов на лопасти 16 – 20. Площадь листовой пластинки  $73 \pm 35$  см<sup>2</sup> ( $K_v = 47\%$ ). Черешок полукруглый, длиной  $21 \pm 8$  см ( $K_v = 38\%$ ), диаметром  $0,15 \pm 0,05$  см ( $K_v = 33\%$ ), от светло-зелёного до светло-коричневого цвета, густо опушен мягкими волосками.

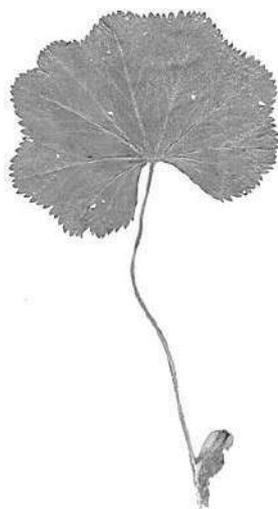


Рис. 1. Нижний стеблевой лист

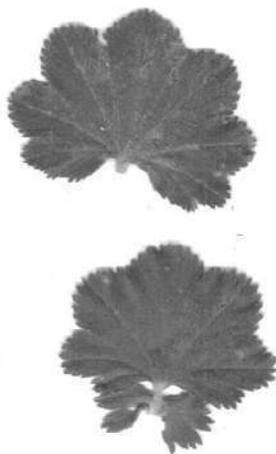


Рис. 2. Верхние стеблевые листья

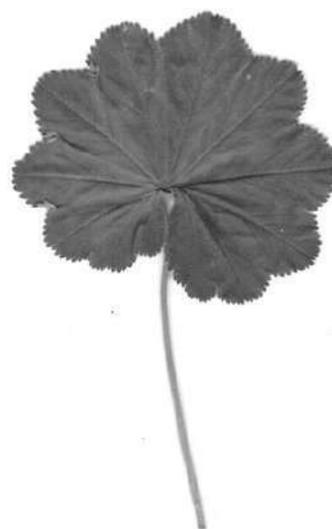


Рис. 3. Розеточный (прикорневой) лист

Сырье не имеет специфического запаха, вкус водного извлечения горьковато-вяжущий. При анатомическом изучении травы манжетки мягкой выявлено, что в препарате листа с поверхности клетки верхнего эпидермиса крупные, многоугольные, с прямыми или слегка извилистыми стенками с четковидным утолщением (рис. 4.1), клетки нижнего эпидермиса с сильно извилистыми стенками (рис. 4.2). Над жилками эпидермальные клетки – вытянутые. Кутикула слегка морщинистая. На обеих сторонах листа расположены погружённые овальные устьица, (длина  $29 \pm 2$  мкм ( $K_v = 6\%$ ), ширина  $23 \pm 3$  мкм ( $K_v = 13\%$ ), частота встречаемости  $11 \pm 2$  шт/мм<sup>2</sup>), щели которых ориентированы в разные стороны и окружены пятью, реже четырьмя околоустьичными клетками. Устьичный аппарат аномоцитного типа (рис. 4.3). На эпидермисе листа видны одноклеточные трихомы с неравномерным поперечнополосатым утолщением,

погруженные основанием в слой эпидермы, окруженные 4-8 приподнимающимися клетками (рис. 4.4, 4.5). Длина клеток эпидермиса, окружающих трихомы, может быть от 12-75 мкм, ширина от 18-61 мкм. Трихомы, утолщенные у основания изогнуты. Частота встречаемости трихом на верхней стороне  $1,2 \pm 0,3$  шт/мм<sup>2</sup>, на нижней стороне  $2,5 \pm 0,7$  шт/мм<sup>2</sup>. Мезофилл дифференцирован на палисадный и губчатый. Клетки палисадного мезофилла располагаются в один ряд, плотно соприкасаясь друг с другом. Клетки губчатого мезофилла расположены рыхло с крупными межклетниками. В мезофилле листа расположены друзы оксалата кальция вдоль главных и мелких жилок единично или группами (рис. 4.4, 4.6).



Рис. 4.1 Листовая пластинка.  
Клетки верхнего эпидермиса  
прикорневого листа 10×40



Рис. 4.2 Листовая пластинка.  
Клетки нижнего эпидермиса  
прикорневого листа 10×40



Рис. 4.3 Листовая пластинка.  
Аномальный устьичный  
аппарат 10×40



Рис. 4.4 Листовая пластинка.  
Трихомы на поверхности и друзы  
оксалата кальция вдоль жилок  
10×4



Рис. 4.5 Листовая пластинка.  
Приподнимающиеся клетки  
эпидермиса вокруг волоска  
10×40



Рис. 4.6 Препарат листа с  
поверхности. Группа друз  
оксалата кальция вдоль жилки  
10×40

В препарате цветка манжетки мягкой гипантий коротко-обратноконической формы, опушен по жилкам. На чашелистиках и листочках подчашия одиночные волоски по жилке или пучки волосков по 2-3 на верхушках листочков (рис. 5.1, 5.2). Размер трихом на кончике листочка подчашия может варьировать от 6 мкм до 11 мкм. Трихомы толстостенные, одноклеточные, изогнуты у основания. Основание волоска погружено в эпидермис. Клетки эпидермиса снаружи со слабоизвилистыми, внутри цветка с сильноизвилистыми стенками. В мезофилле околоцветника массово расположены друзы (рис. 5.3), большая их часть сосредоточена в гипантии. Чашелистики и листочки подчашия имеют хорошо выраженную центральную жилку, уходящую в верхушку, и две боковые жилки петлевидно-замыкающиеся на центральную (рис. 5.4). По краю гипантия расположен почти округлый нектароносный диск. Слегка выпуклый торальный нектарник по краю густо опушен 1-клеточными волосками, слегка согнутыми внутрь полости (рис. 5.5). Тычинок 4, они расположены между чашелистиками на довольно коротких тычиночных нитях. Пестик прикреплен на дне гипантия на короткой ножке. Завязь верхняя. Форма завязи яйцевидная, столбик латеральный. Он отходит от нижней части завязи и завершается головчатым рыльцем, слегка вогнутым в центре. Плод – одиночный односемянной орешек, заключенный в гепантий (рис. 5.6).



Рис. 5.1 Цветок. Опушение гипантия 10×4



Рис. 5.2 Цветок. Одиночные трихомы на листочках чашечки и подчашья 10×4



Рис. 5.3 Цветок. Массовое расположение друз в околоцветнике 10×10



Рис. 5.4 Цветок. Жилкование чашелистиков и листочков подчашья. 10×4

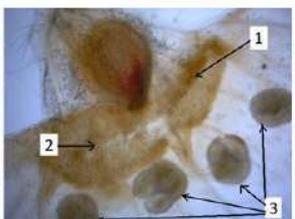


Рис. 5.5 Цветок. 1 – нектароносный диск, 2 – пестик, 3 – тычинки. 10×4



Рис. 5.6 Плод – односемянной орешек, заключенный в цветоложе с чашечкой 10×4

В препарате стебля различается покровная ткань, представленная эпидермой, клетки которой покрыты гладкой кутикулой (рис. 6.1, 6.3). Трихомы толстостенные, одноклеточные, изогнуты у основания (рис. 6.2). Под эпидермой находятся ткани первичной коры. Экзодерма представлена пластинчатой колленхимой, располагающаяся сплошным кольцом. Колленхима одно-двурядная. Мезодерма выражена крупными клетками паренхимы (рис. 6.3). Эндодерма представлена вытянутыми клетками запасящей паренхимы. Первичная кора в 2 раза уже радиуса центрального осевого цилиндра. Центральный осевой цилиндр состоит из комплекса тканей: перицикл, проводящие ткани и паренхима сердцевины. Перицикл представлен клетками склеренхимы (рис. 6.4). Проводящая система непучкового типа. Флоэма располагается по направлению к периферии стебля, а ксилема – к центру (рис. 6.5). На продольном срезе вдоль проводящей системы встречаются друзы (рис. 6.6).



Рис. 6.1 Стебель. Поперечный срез 10×4



Рис. 6.2. Стебель. Трихомы, погруженные в эпидермис. 10×10

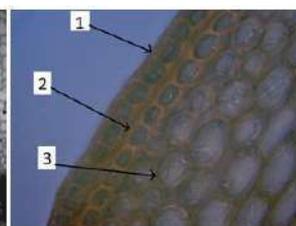


Рис. 6.3 Стебель. 1 – клетки эпидермы, покрытые кутикулой. 2 – пластинчатая колленхима. 3 – паренхима 10×100

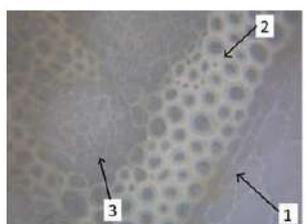


Рис. 6.4. Стебель поперечный срез. 1 – клетки эндодермы. 2 – склеренхима. 3 – флоэма 10×100



Рис. 6.5. Поперечный срез стебля. 10×40. 1 – флоэма, 2 – ксилема



Рис. 6.6. Продольный срез стебля. 10×10. 1 – друзы

На поперечном срезе черешок полукруглой формы. В препарате черешка различается покровная ткань, представленная эпидермой, клетки которой покрыты гладкой кутикулой. Трихомы толстостенные, одноклеточные, изогнуты у основания. Основание волоска погружено в эпидермис. Под эпидермой находится пластинчатая колленхима, располагающаяся сплошным кольцом. Средняя часть черешка заполнена крупными клетками паренхимы, размер которых увеличивается от периферии к центру. Эндодерма представлена клетками с поясками Каспари,

располагающимися по периметру пучка. Проводящая система состоит из трех пучков: крупный медиальный и два, чуть меньше, латеральные (рис. 7.1). На препаратах нижней части черешка, где он срастается с прилистниками, проводящие пучки подковообразной формы (рис. 7.3). В средней и верхней части черешка края пучка смыкаются, и он приобретает округлую форму (рис. 7.1 и 7.2).

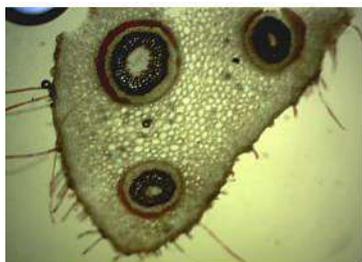


Рис. 7.1 Черешок. Поперечный срез. 10×4

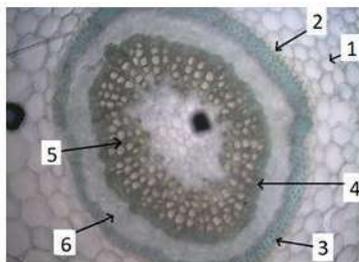


Рис. 7.2 Черешок. 1 – паренхима, 2 – клетки эндодермы, 3 – склеренхима, 4 – камбий, 5 – ксилема, 6 – флоэма. 10×10

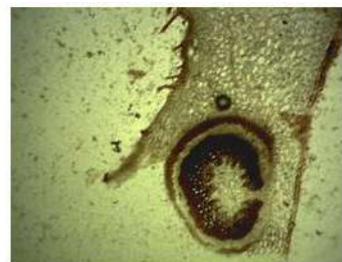


Рис. 7.3 Черешок в нижней части. 10×10

## Обсуждение результатов исследования

При изучении морфологических и анатомических признаков органов надземной части культивируемой манжетки мягкой не обнаружили существенных отличий от травы дикорастущей *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. [9], а также *Alchemilla vulgaris* L.s.l. [3-5], *Alchemilla orthotricha* Rothm. [6], *Alchemilla tredecimloba* Buser [7], *Alchemilla japonica* Nakai et Hara [8].

На основании полученных значений коэффициентов вариации выявлено, что изученные признаки характеризуются значительной вариабельностью, что согласуется с литературными данными о высокой изменчивости морфолого-анатомических показателей цветков и листьев, а также опушённости растения [11, 12].

Выявленные идентификационные характеристики травы манжетки мягкой не обладают необходимой полнотой, т.к. не позволяют её дифференцировать от сырья заготовленного от других представителей рода *Alchemilla*. Поэтому считаем необходимым дополнить анализ подлинности качественными характеристиками БАВ, а именно хемотаксономическим признаком, накоплением конденсированных форм дубильных веществ, которые могут быть определены пробой Стиасни [2].

## Заключение

Для определения подлинности травы манжетки мягкой целесообразно использовать совокупность морфолого-анатомических признаков цветка, листовой пластинки, осевых органов и качественного состава. Диагностическое значение имеют следующие морфологические признаки: характер опушения – густое опушение мягкими волосками (бархатистое опушение); форма и размер чашечки и подчашия цветка – чашелистики и листочки подчашия яйцевидной или треугольной формы равновеликие; и вкус водного извлечения – горьковато-вяжущий. Совокупность диагностических анатомических признаков представлена: для цветка – формой гипантия, характером опушения и жилкования, наличием друз. В препарате листа с поверхности – формой клеток и характером опушения верхнего и нижнего эпидермиса, размером и расположением устьиц, включениями оксалата кальция в мезофилле. В поперечном срезе черешка – формой и количеством проводящих пучков, на поперечном срезе стебля – характером проводящей системы и опушением. Содержание конденсированных танинов, как диагностическая качественная характеристика химического состава, позволяет идентифицировать сырьё манжетки мягкой.

## Литература (references)

1. Бояршинов В.Д., Зорина Е.В., Юшкова Т.А. Оценка противодиабетической активности настоя травы культивируемого микровида *Alchemilla mollis* // Традиционная медицина. – 2022. – №1(67). – С. 42-46.

- [Boiarshinov V.D, Zorina E.V. Yushkova T.A. *Traditsionnaya meditsina*. Traditional medicine. – 2022. – N1. – P. 115-122. DOI:10.14258/jcprm.20220110291. (in Russian)]
2. Бояршинов В.Д., Зорина Е.В. Сравнительный анализ химического состава травы культивируемого вида манжетка мягкая (*Alchemilla mollis* (Buser) Rothm.) и дикорастущего манжетка обыкновенная (*Alchemilla vulgaris* L.s.I). // Химия растительного сырья. – 2022. – №1. – С. 115-122. DOI:10.14258/jcprm.20220110291 [Boiarshinov V.D, Zorina E.V. Chemistry of plant raw material. – 2022. – N1. – P. 115-122. DOI:10.14258/jcprm.20220110291. (in Russian)]
  3. Зорина Е.В., Олешко Г.И., Седова А.Б. Исследования по разработке нормативной документации на траву манжетки // Фармация. – 2009. – №1. – С. 11-15. [Zorina E.V., Oleshko G.I., Sedova A.B. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2009. – N1. – P. 11-15. (in Russian)]
  4. Баева В.М. Фармакогностическое изучение лекарственных растений с использованием молекулярно-биологических методов: Автореф. дис. ... д. фармац. наук. – М, 2009. – 48 с. [Baeva V.M. Farmakognosticheskoe izuchenie lekarstvennykh rastenii s ispol'zovaniem molekulyarno-biologicheskikh metodov (doctoral dis.). Pharmacognostic study of medicinal plants using molecular biological methods (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 2009. – 48 p. (in Russian)]
  5. Карпов А.П. Микроскопическое исследование листьев манжетки обыкновенной // Вестник ПГФА / Под ред. В.Г. Лужанина. – Пермь. ПГФА., – 2021. – С.165. [Karpov A.P. Vestnik PGFA / Pod red. V.G. P Luzhanina. Bulletin PGFA. / Ed. V.G. Luzhanin. – Perm, PGFA, 2021. – P. 165. (in Russian)]
  6. Артемьева В.В., Дьякова И.Н., Бочкарева И.И. Морфо-анатомический анализ манжетки прямоволосой (*Alchemilla orthotricha* Rothm.) // Вестник АГУ. – 2016. – Т.1, №176. – С. 94-98. [Artem'eva V.V., D'yakova I.N., Bochkareva I.I. Vestnik AGU. Bulletin AGU. – 2016. – V.1, N176. – P. 94-98. (in Russian)]
  7. Бабаян М.С. Фармакогностическое изучение манжетки тринадцатиллопастной: Автореф. дис. ... кан. фармац. наук. – Пятигорск, 2016. – 23 с. [Babayan M.S. Farmakognosticheskoe izuchenie manzhetki trinadtsatilopastnoi (kand. dis.). Pharmacognostic study of *Alchemilla tredecimloba* Rothm. (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Pyatigorsk, 2016. – 23 p. (in Russian)]
  8. Zhu Y., Zhang N., Li P. Pharmacognostical identification of *Alchemilla japonica* Nakai et Hara. // Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research. – 2015. – V3, N3. – P. 59-68.
  9. Pgun S., Baldemir A., Sam N., Delimustafaoglu F., Kosar M. Phytochemical and morpho-anatomical properties of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. growing in Turkey // Bangladesh Journal of Botany. – 2016. – V.45, N3. – P. 685-692.
  10. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований). – М.: Агропромиздат, 1985. – 351 с. [Dosphehov B. A. Metodika polevogo opyta (s osnovami statisticheskoy obrabotki rezul'tatov issledovaniy) Field experience methodology (with the basics of statistical processing of research results). – Moscow. Agropromizdat, 1985. – 351p. (in Russian)]
  11. Филимонова Т.В. Анализ видов рода *Alchemilla* L. Мурманской области: систематика, география, экология: Автореф. дис. ... канд. биол. наук – Санкт-Петербург, 2007. – 16 с. [Filimonova T.V. Analiz vidov roda *Alchemilla* L. Murmanskoi oblasti: sistematika, geografiya, ekologiya (kand. dis.). Analysis of species of the genus *Alchemilla* L. of the Murmansk region: taxonomy, geography, ecology (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Saint Petersburg, 2007. – 16 p. (in Russian)]
  12. Gehrke B., Brducher C., Romoleroux K., Lundberg M., Heubl G., Eriksson T. Molecular phylogenetics of *Alchemilla*, *Aphanes* and *Lachemilla* (Rosaceae) inferred from plastid and nuclear intron and spacer DNA sequences, with comments on generic classification // Molecular Phylogenetics and Evolution. – 2008. – V47. – P. 1030-1044.

### Информация об авторах

Бояршинов Виталий Дмитриевич – ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Пермской государственной фармацевтической академии Минздрава России. E-mail: vitaly.boyarschinov@yandex.ru

Зорина Елена Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии ФГБОУ ВО Пермской государственной фармацевтической академии Минздрава России. E-mail: formularis@yandex.ru

Анисимова Алевтина Геннадьевна – старший преподаватель кафедры ботаники и фармацевтической биологии ФГБОУ ВО Пермской государственной фармацевтической академии Минздрава России. E-mail: vitaly.boyarschinov@yandex.ru

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

Поступила 17.02.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 615.014.24:582.998.4

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.25 EDN: KSZPBC

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ НАСТОЙКИ ТРАВЫ ЧЕРЕДЫ ТРЕХРАЗДЕЛЬНОЙ (BIDENS TRIPARTITA L.)**

© Кочукова А.А., Шмыгарева А.А., Князева А.А.

Оренбургский государственный медицинский университет, Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6

*Резюме*

**Цель.** Разработать методики технологии настойки череды трехраздельной и количественного определений флавоноидов в полученной лекарственной форме.

**Методика.** В качестве экстрагента использовали спирт этиловый. В ходе эксперимента сравнивали несколько методов получения настойки: мацерация в комбинации с перколяцией, вакуумная экстракция и ультразвуковая экстракция. Соотношение сырья и экстрагента стандартное по ОФС Настойки – 1:5. Количественное определение суммы флавоноидов в настойке в пересчете на рутин вычисляли по электронным спектрам, полученным с помощью спектрофотометра UNICO 2800.

**Результаты.** Были определены оптимальные условия получения настойки травы череды трехраздельной: ультразвуковая экстракция спиртом этиловый 70%, время экстракции – 15 минут на ультразвуковой водяной бане при температуре 40°C.

**Заключение.** Самый подходящий технологический метод получения настойки череды – ультразвуковая экстракция.

*Ключевые слова:* *Bidens tripartita L.*, настойка, ультразвуковая экстракция, флавоноиды, спектрофотометрия

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR TINCTURE OF THE HERB TRIPARTITE (*Bidens tripartita L.*)

Kochukova A.A., Shmygareva A.A., Knyazeva A.V.

Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., 460000, Orenburg, Russia

*Abstract*

**Objective.** The purpose of the study is to develop methods for the technology of tincture of a series of tripartite and quantitative determinations of flavonoids in the resulting dosage form.

**Methods.** Ethyl alcohol was used as the extractant. During the experiment, several methods for obtaining a tincture were compared: maceration in combination with percolation, vacuum extraction and ultrasonic extraction. The ratio of raw materials and extractant is standard according to OFS Tinctures – 1:5. Quantitative determination of the amount of flavonoids in the tincture in terms of rutin was calculated from electron UV spectra obtained using a UNICO 2800 ultraviolet spectrophotometer.

**Results.** The optimal conditions for obtaining a tincture of the herb of a series of tripartite were determined: ultrasonic extraction with ethyl alcohol 70%, extraction time – 15 minutes in an ultrasonic water bath at 40°C.

**Conclusion.** The most suitable technological method for obtaining a string tincture is ultrasonic extraction.

*Keywords:* *Bidens tripartita L.*, tincture, ultrasound extraction, flavonoids, spectrophotometry

**Введение**

С появлением Covid-19 в мире сложилась сложная ситуация. На основе имеющихся данных действие вируса характеризуется не только осложнениями органов дыхания, но и кожными проявлениями [7]. Описаны папуло-везикулезные высыпания у детей, а также способ лечения с

помощью раствора неотанина (синтетический танин и полидеканол) [8]. Танины – это соединения из группы флавоноидов, обладающие противомикробным, противовоспалительным, подсушивающим и противозудным эффектами.

Трава череды трехраздельной проявляет аналогичные свойства, соответственно актуальным является разработка препаратов на основе данного лекарственного растительного сырья [5, 9]. В своем составе трава череды трехраздельной (*Bidens tripartita* L.) содержит три доминирующие группы веществ: флавоноиды, каротиноиды и полисахариды [5, 6]. Наличие данных биологически активных веществ обуславливает антисептическое [10], противоаллергическое действие череды трехраздельной и позволяет применять как наружно, в виде настоя для ванн при различных кожных заболеваниях, в том числе при диатезах в педиатрической практике, так и внутрь. На основе последних данных спиртовые вытяжки из травы череды трехраздельной рекомендованы для использования в качестве иммуномодулятора [1]. Трава череды входит в состав сбора «Элекасол» как мочегонное средство [5].

Изучив Государственный реестр лекарственных средств установлено, что препараты из травы череды трехраздельной представлены исключительно в виде сырья [2]. Поэтому нами была разработана технологическая методика получения нового лекарственного средства – настойка из травы череды. В ОФС «Настойки» [3] перечислены общие методы получения лекарственной формы.

Целью исследования является поиск индивидуальной технологии настойки травы череды трехраздельной с максимальным выходом биологически активных веществ.

## Методика

Объектом исследования служила настойки череды трехраздельной. Для получения настоек использовали приборы: перколятор лабораторный, роторно-вакуумный испаритель (ИР-1ЛТ Labtex), ультразвуковую ванну VBS-1H (УЗ). Для количественного определения флавоноидов использовали спектрофотометр UNICO 2800 (United Products and Instruments, США).

Точную навеску препарата (2,0 грамма) поместили в мерную колбу на 25 мл, развели спиртом этиловым 96% до метки (раствор А). 1,0 мл раствора А поместили в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавили 5 мл алюминия хлорида спиртового раствора 2 % и довели раствор до метки спиртом 96 % (раствор Б). Через 40 минут измерили оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 415 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 1,0 мл раствора А и 0,1 мл уксусной кислоты концентрированной, доведенный спиртом 96 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в процентах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 25 \cdot 25}{A_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot a \cdot 1}, \text{ где}$$

$A$  – оптическая плотность раствора Б,  $A_{1\text{ см}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения комплекса рутина с алюминия хлоридом при длине волны 415 нм, равный 260;  $a$  – навеска препарата, г

## Результаты исследования и их обсуждение

Были рассмотрены несколько вариантов технологии настойки череды трехраздельной. Экспериментальным путем подбирали оптимальные условия экстракции флавоноидов из сырья спиртом этиловым. В соответствии с рекомендациями ГФ XIV настойки изготовлены в соотношении сырье-экстрагент 1:5. Экстрагентом является спирт этиловый в концентрациях 40%, 60%, 70% и 95%. Количественное определение флавоноидов в полученных настойках проводили по разработанной нами методике на основе ФС.2.5.0048.15 «Череды трехраздельной трава» [4].

Наибольший выход флавоноидов наблюдается при извлечении 70% спиртом этиловым - 0,316%, наименьший при извлечении 95 % этанолом (0,235%), на электронном спектре зафиксировано плечо в области 390-420 нм (рис.1.1).

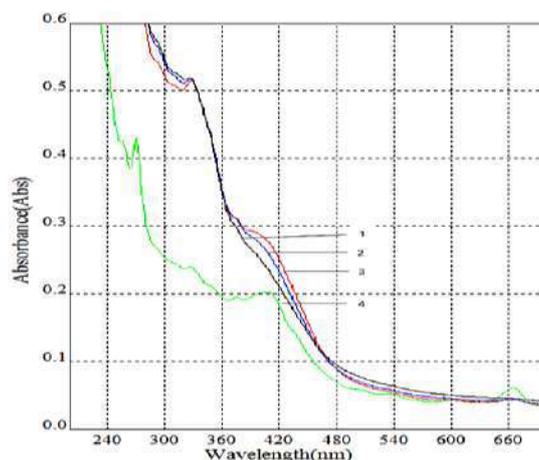


Рис. 1.1. Электронные спектры настоек травы череды трехраздельной. 1 – экстрагент 40% этанол; 2 – экстрагент 60% этанол; 3 – экстрагент 70% этанол; 4 – экстрагент 95% этанол

При изучении дифференциального спектра 70% настойки травы череды трехраздельной, четко виден максимум поглощения при длине волны 415 нм.

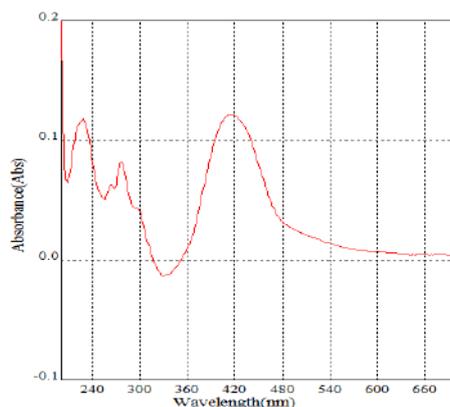


Рис. 1.2. Дифференциальный спектр настойки травы череды трехраздельной на 70% этаноле, полученной методом мацерации с перколяцией

Результаты количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин в настойках череды, с различными концентрациями этанола представлены в табл. 1. Результаты подтверждают, что наиболее оптимальный экстрагент – спирт этиловый 70%.

Были изучены 3 метода получения настойки: 1) вакуумная экстракция при температуре 60°C 7 минут; 2) экстракция на ультразвуковой водяной бане с последующей вакуумной экстракцией; 3) ультразвуковая экстракция на водяной бане при 40° С в течение 15 минут.

Таблица 1. Зависимость выхода суммы флавоноидов в настойку череды от концентрации экстрагента

Наименование	Количественное содержание флавоноидов в пересчете на рутин, %
Настойка череды на 40% этаноле	0,267
Настойка череды на 60% этаноле	0,296
Настойка череды на 70% этаноле	0,316
Настойка череды на 95% этаноле	0,235

На электронных спектрах полученных извлечений приведены результаты количественного определения (рис. 2.1). Выявлено, что наибольший выход флавоноидов наблюдается в режиме ультразвуковой водяной бани – 0,411 %, что заметно больше, чем при извлечении веществ остальными опробованными методами.

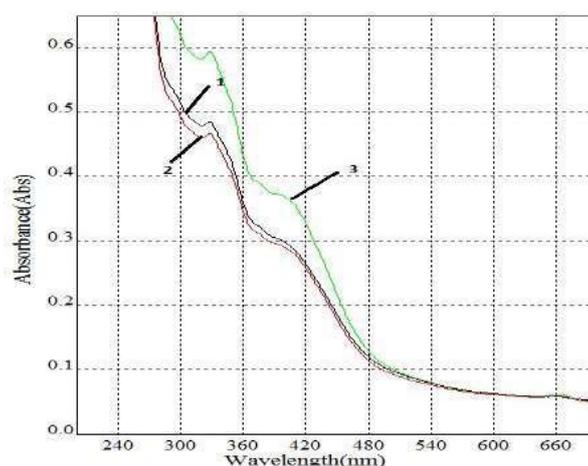


Рис. 2.1. Электронные спектры настоек травы череды трехраздельной. 1 – настойка, полученная методом вакуумной экстракцией; 2 – настойка, полученная сочетанием методов вакуумной экстракции с ультразвуковой; 3 – настойка, полученная методом экстракцией ультразвуком на водяной бане

На рис. 2.2 представлен дифференциальный спектр настойки травы череды трехраздельной на этаноле 70%, полученной ультразвуковой экстракцией, на котором четко виден максимум поглощения при 415 нм.

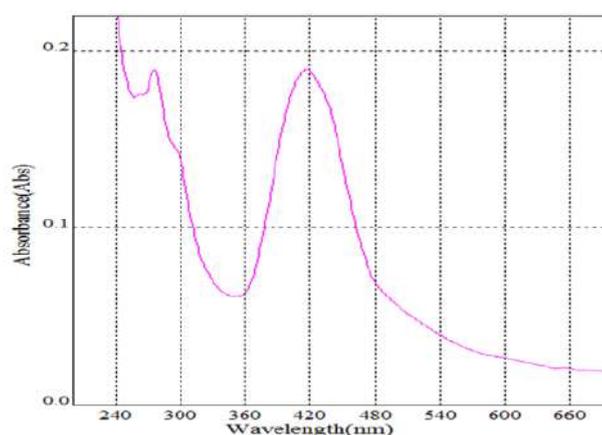


Рис. 2.2. Дифференциальный спектр настойки травы череды трехраздельной на 70% этаноле, полученной методом ультразвуковой экстракции

В результате проведения исследований, наиболее эффективным способом получения настойки оказался метод ультразвуковой экстракции на водяной бане при 40°C в течение 15 минут. Данный метод показал наибольший выход флавоноидов, по сравнению с другими способами получения настойки. Результаты количественного содержания флавоноидов в настойках, полученных несколькими методиками представлены в табл. 2.

Таблица 2. Зависимость выхода суммы флавоноидов в настойку череды от метода получения

Настойка череды на 70 % этаноле, полученная	Количественное содержание флавоноидов в пересчете на рутин, %
Мацерацией с перколяцией	0,316
Вакуумной экстракцией	0,331
Ультразвуковой экстракцией (УЗ)	0,411
Вакуумной экстракцией с УЗ	0,324

Были рассчитаны метрологические характеристики методики количественного определения флавоноидов в настойке травы череды трехраздельной (табл. 3)

Таблица 3. Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в настойке травы череды трехраздельной

$F$	$\bar{X}$	$S$	$P, \%$	$t(P,f)$	$\Delta X$	$E, \%$
10	0,41	0,0095	95	2,23	$\pm 0,0212$	$\pm 5,2$

По результатам статистической обработки методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин в настойке травы череды трехраздельной ошибка единичного определения составляет  $\pm 5,2 \%$  с доверительной вероятностью 95 %.

## Заключение

Результатом исследования является разработанная методика получения настойки из травы череды трехраздельной методом ультразвуковой экстракции спиртом этиловым 70% на водяной бане при 40°C в течение 15 минут, соотношение сырья и экстрагента – 1:5. Разработана методика спектрофотометрии для количественного определения флавоноидов в настойке череды в пересчете на рутин. Среди проведенных испытаний содержание в полученном образце флавоноидов было максимальным и составило 0,41%. Метод экстракции на ультразвуковой водяной бане позволяет получить препарат с высоким содержанием биологически активных веществ за короткий промежуток времени и рекомендуется нами для получения лекарственного средства «настойка череды». Данный метод извлечения открывает новые перспективы для продолжения разработки новых препаратов на основе травы череды трехраздельной, что позволит увеличить их ассортимент на отечественном рынке.

## Литература (references)

1. Борсук О.С., Н.В. Массная, Е.Ю. Шерстобоев и др. Жидкий экстракт череды – новый перспективный иммуностимулятор. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009(3):137–138. [O.S. Borsuk, N.V. Massnaya, E.U. Sherstoboev et al. Liquid extract of *Bidens tripartita* L. as a new perspective immunomodulatory. Pacific Medical Journal. 2009(3) (in Russ.)].
2. Государственный Реестр лекарственных средств РосМинздрава РФ (Электронный ресурс). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения: 02.11.2022). [State Register of Medicines, Ministry of Rosminzdrav (Electronic resource). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (access date: 02.11.2022) (in Russ.)].
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том II. М.: Медицина; 2018. <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV Edition. Volume II. M.: Medicine; 2018 (in Russ.)].
4. Корожан Н.В., Г.Н. Бузук. Сравнительный анализ компонентного состава спиртовых извлечений из травы видов череды методом жидкостной хроматографии. Вестник фармации. 2013(4). [N.V. Karazhan, G.N. Buzuk The comparative analysis of component of the spirit extracts from bidens species herb by liquid chromatography method. Bulletin of Pharmacy. 2013(4). (in Russ.)].
5. Куркин В.А. Основы фитотерапии. Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. Самара: ООО «Офорт». ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава»; 2009. [Kurkin V.A. The basics of herbal medicine. Textbook for students of pharmaceutical universities. Samara: Ofort LLC GOU VPO SamGMU of Roszdrav; 2009 (in Russ.)].
6. Куркин В.А., Фармакогнозия. Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). 3-е изд., перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт». ФБГОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 2016. [Kurkin V.A. Pharmacognosy. Textbook for students of pharmaceutical universities (faculties). 3rd ed., Revised. and add. Samara: Ofort LLC, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education, Samara State Medical University; 2016 (in Russ.)].
7. Померанцев О.Н., Потеекаев Н.Н. Заболеваемость населения болезнями кожи и подкожной клетчатки как медико-социальная проблема. Клиническая дерматология и венерология. 11(6). 2013. [Pomerantsev O.N., Potekaev N.N. The incidence of skin and subcutaneous fat diseases as a sociomedical problem. Clinical Dermatology and Venerology. 2013;11(6). (In Russ.)].
8. Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Рудикова Е.В. Поражения кожи у детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Вестник РУДН. Серия: Медицина. Т. 25. № 1. 2021. [Tamrazova O.B., Stadnikova

- A.S., Rudikova E.V. Skin lesions in children with novel coronavirus infection COVID-19 Vestnik RUDN. Medicine. T.25.№1. 2021 (in Russ.)].
9. Hajibaev T.A., Extraction of flavonoids from grass *Bidentis tripartite* L // 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. –Tashkent, Uzbekistan. – 2017.
10. Tomczykowa M. Antimicrobial and antifungal activities of the extracts and essential oils of *Bidens tripartita* / M. Tomczykowa [et al.] // *Folia histochemica et cytobiologica*. Vol. 46, № 3. 2008.

### **Информация об авторах**

*Кочукова Анна Александровна* – кандидат биологических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: annet512@rambler.ru

*Шмыгарева Анна Анатольевна* – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.shmygareva@mail.ru

*Князева Анна Викторовна* – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ann.knyazeva@list.ru

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

Поступила 17.03.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 615.322+54.062

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.26 EDN: MBZGJZ

**ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В БИОМАССЕ ХЛОРЕЛЛЫ (*CHLORELLA VULGARIS* IPPAS C-2019)**© Митишев А.В.<sup>1</sup>, Курдюков Е.Е.<sup>1</sup>, Семенова Е.Ф.<sup>2</sup>, Феднина А.С.<sup>1</sup>, Евтушенко А.И.<sup>1</sup><sup>1</sup>Пензенский государственный университет, Россия, 440026, Пенза, ул. Красная, 40<sup>2</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Россия, 295007, Республика Крым, Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4*Резюме*

**Цель.** Разработать методики количественного определения суммы флавоноидов в биомассе *Chlorella vulgaris* IPPAS C-2019. Провести исследования по выбору оптимальных параметров экстрагирования биомассы хлореллы C-2019 с целью получения экстрактов с высоким содержанием БАС.

**Методика.** Объектом исследования являлась биомасса штамма *Chlorella vulgaris* Beyerinck ИФР C-2019. Для получения извлечений использовались: 95% этиловый спирт, гексан, ацетон, гептан, петролейный эфир. Для доказательства присутствия флавоноидов проводили качественные реакции: цианидиновая проба (проба Шинода), реакция с гидроксидом натрия, реакция с хлоридом алюминия. Количественное содержание суммы флавоноидов проводили спектрофотометрическим методом на Спектрофотометре СФ-201.

**Результаты.** Проведенные качественные реакции показали, что все экстракты хлореллы штамма C-2019 содержат флавоноиды. Было установлено, что в присутствии алюминия хлорида наблюдался bathochromный сдвиг электронного спектра поглощения экстрактов хлореллы с максимумом поглощения, аналогичным раствору СО рутина (413 нм). Поэтому, при проведении количественного определения суммы флавоноидов в экстрактах из биомассы хлореллы, в качестве стандартного образца нами был выбран рутин. Наиболее полное извлечение флавоноидов наблюдалось при использовании в качестве экстрагента, петролейного эфира и спирта этилового 95%. Затем были определены временные параметры экстракции, обнаружено, что в течение 60 минут происходит максимальное извлечение флавоноидов из сырья. В ходе статистической обработки данных пяти параллельных измерений выявлено, что содержание суммы флавоноидов, в пересчете на рутин, составляет 1,55-1,6%.

**Заключение.** Доказано наличие флавоноидов в биомассе хлореллы (*Chlorella vulgaris* IPPAS C-2019) с использованием качественных реакций. Выявлено, что содержание флавоноидов в сырье хлореллы, при использовании различных экстрагентов, варьируется в интервале от 0,1 до 1,62%. Установлены оптимальные условия (экстрагент – спирт этиловый 95%, соотношение «сырье – экстрагент» – 1:50; время экстракции – 60 минут) максимальной экстракции флавоноидов из биомассы хлореллы. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин.

**Ключевые слова:** микроводоросли, *Chlorella vulgaris*, биомасса хлореллы, спектрофотометрия, флавоноиды

**IDENTIFICATION AND QUANTITATION OF FLAVONOIDS IN CHLORELLA BIOMASS (*CHLORELLA VULGARIS* IPPAS C-2019)**Mitishev A.V.<sup>1</sup>, Kurdyukov E.E.<sup>1</sup>, Semenova E.F.<sup>2</sup>, Fednina A.S.<sup>1</sup>, Evtushenko A.I.<sup>1</sup><sup>1</sup>Penza State University, 40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia<sup>2</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, 4, Prospekt Vernadskogo, 295007, Simferopol, Republic of Crimea, Russia*Abstract*

**Objective.** To develop methods for quantifying the amount of flavonoids in the biomass of *Chlorella vulgaris* IPPAS C-2019. To conduct research on the selection of optimal parameters for the extraction of chlorella biomass From 2019 in order to obtain extracts with a high content of BAC.

**Methods.** The object of the study was the biomass of the strain *Chlorella vulgaris* Beyerinck IGF C-2019. To obtain extracts, 95% ethyl alcohol, hexane, acetone, heptane, petroleum ether were used. To prove the

presence of flavonoids, qualitative reactions were carried out: cyanidin test (Shinoda test), reaction with sodium hydroxide, reaction with aluminum chloride. The quantitative content of the sum of flavonoids was carried out by the spectrophotometric method on the SF-201 Spectrophotometer.

**Results.** Qualitative reactions have shown that all chlorella extracts of the C-2019 strain contain flavonoids. It was found that in the presence of aluminum chloride, a bathochromic shift of the electronic absorption spectrum of chlorella extracts was observed with an absorption maximum similar to the solution of CO rutin (413 nm). Therefore, when quantifying the amount of flavonoids in extracts from chlorella biomass, we selected rutin as a standard sample. The most complete extraction of flavonoids was observed when using 95% ethyl alcohol and petroleum ether as an extractant. Then the time parameters of extraction were determined, it was found that the maximum extraction of flavonoids from raw materials takes place within 60 minutes. In the course of statistical processing of data from five parallel measurements, it was revealed that the content of the sum of flavonoids, in terms of rutin, is 1.55-1.6%.

**Conclusions.** The presence of flavonoids in the biomass of chlorella (*Chlorella vulgaris* IPPAS C-2019) has been proven using qualitative reactions. It was revealed that the content of flavonoids in chlorella raw materials, when using various extractants, varies in the range from 0.1 to 1.62%. Optimal conditions (extractant - ethyl alcohol 95%, ratio "raw material - extractant" – 1:50; extraction time - 60 minutes) were established for maximum extraction of flavonoids from chlorella biomass. A technique has been developed for the quantitative determination of the amount of flavonoids in terms of rutin.

*Keywords:* microalgae, *Chlorella vulgaris*, chlorella biomass, spectrophotometry, flavonoids

## Введение

В последние десятилетия внимание исследователей обращено на растения, характеризующиеся высокой способностью к образованию вторичных веществ, относящихся к полифенольным соединениям в т.ч. флавоноидам [2].

Флавоноиды (рутин, кверцетин, гесперидин, катехины) являются соединениями, которые при регулярном приеме нормализуют состояние стенок сосудов и капилляров, увеличивают их прочность и эластичность, т.е. проявляют Р-витаминную активность, также они обладают антимикробными [9], антиоксидантными, противовоспалительными эффектами [4, 10, 11].

Одними из перспективных продуцентов, способных накапливать данные вещества, является микроводоросль *Chlorella*, представляющая собой обширную группу эукариотических, в основном фотоавтотрофных, микроорганизмов [6]. Хлорелла способна расти в крупномасштабных условиях. Согласно данным библиографических источников, микроводоросль хлорелла содержат различные классы флавоноидов, такие как изофлавоны, флавонолы, флаваноны и дигидрохалконы [6, 8]. Штаммы микроводоросли *Chlorella* отличаются высокой скоростью роста и проявляют хорошо выраженные антагонистические свойства при плотности клеток в культуре более 10 млн./мл, гибель бактерий наступает через 6-10 часов культивирования [7]. Несмотря на значительное количество исследований в области изучения флавоноидов микроводорослей, разработка метода количественного определения данных веществ является актуальным. Одним из наиболее простых, точных, быстрых и дешевых методов определения флавоноидов является дифференциальная спектрофотометрия [1, 3, 8]. В связи со сложившейся ситуацией в стране и мире, поиск новых отечественных, экономически выгодных источников флавоноидов является перспективным направлением исследований.

Целью исследования явилась разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в биомассе *Chlorella vulgaris* IPPAS C-2019.

## Методика

Объектом исследования являлась биомасса штамма *Chlorella vulgaris* Beyerinck ИФР C-2019. Биомассу сушили при температуре не выше 40 °С в сушильном шкафу. Измельчение биомассы производили на гомогенизаторе Mikro-Dismembrator. В порошке альгомаcсы присутствуют частицы размером от 0,125 до 0,5 мм, причем большинство частиц порошка биомассы имеет размеры 0,125-0,160 мм.

Для получения извлечений использовались: 95% этиловый спирт, гексан, ацетон, гептан, петролейный эфир. Для доказательства присутствия флавоноидов проводили качественные реакции [5] с экстрактами биомассы хлореллы, полученными методом мацерации при температуре 25 °С, соотношении 1:30 и продолжительности 180 мин. Основной специфической реакцией на

флавоноиды, является цианидиновая проба (проба Шинода): к 500 мкл экстрактов хлореллы добавляли порошок магния и конц. HCl, появление красного окрашивания свидетельствует о наличии флавоноидов. Реакция с гидроксидом натрия: 500 мкл экстракта растворяли в 1 мл 10% NaOH и добавляли несколько капель концентрированного HCl. На присутствие флавоноидов указывало появление желтого окрашивания. Реакция с хлоридом алюминия: к 500 мкл экстрактов добавляли 2-3 капли 3% спиртового раствора хлорида алюминия, наблюдается реакция комплексообразования и появление желтого окрашивания с яркой зеленой флуоресценцией в УФ-лучах.

Количественное содержание суммы флавоноидов проводили спектрофотометрическим методом на Спектрофотометре СФ-201 (ЗАО «НПКФ Аквилон», Россия). Для количественного определения суммы флавоноидов аналитическую навеску сырья, примерно 1 г биомассы, помещали в колбу со шлифом, вместимостью 100 мл и заливали 50 мл экстрагента. Колбу закрывали пробкой и взвешивали на лабораторных весах, с точностью до 10 мг. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане 60 мин. Затем колбу охлаждали в течение 30 мин, закрывали той же пробкой, снова взвешивали и восполняли недостающий экстрагент до первоначальной массы колбы. Извлечения фильтровали через бумажный беззольный фильтр (красный). 2 мл извлечения (раствор А) количественно переносили в мерную колбу на 25 мл, прибавляли 2 мл раствора алюминия хлорида 3% в спирте 95% и через 10 мин. – 2 капли разведенной уксусной кислоты. Объем раствора доводили до метки экстрагентом и оставляли на 30 мин. (раствор Б). В качестве раствора сравнения использовали раствор, приготовленный при тех же условиях, но без алюминия хлорида.

Приготовление раствора СО рутина: 20 мг (точная навеска) рутина, помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, взвешивали и растворяли при нагревании на водяной бане в 50 мл спирта 95%, охлаждали, взвешивали, недостающий объем раствора восполняли спиртом этиловым 95% и перемешивали (раствор А СО рутина). 2 мл раствора СО рутина (раствора) количественно переносили в мерную колбу на 25 мл, прибавляли 2 мл спиртового раствора алюминия хлорида 2% и через 10 мин – 1 каплю разведенной уксусной кислоты 30%. Объем раствора доводили до метки спиртом этиловым 95% и оставляли на 30 мин. (раствор Б СО рутина). В качестве раствора сравнения использовали раствор, приготовленный при тех же условиях, но без алюминия хлорида.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье в процентах (X), вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 2 \cdot 25 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot 2 \cdot 50 \cdot 25 \cdot (100 - W)}$$

где: А – оптическая плотность испытуемого раствора; А<sub>0</sub> – оптическая плотность раствора СО рутина; m<sub>0</sub> – масса СО рутина, г; m – масса сырья, г; W – потеря в массе при высушивании, %.

## Результаты исследования и их обсуждение

Биомассу штамма *Chlorella vulgaris* ИФР С-2019 экстрагировали пятью различными растворителями. Все экстракты микроводорослей в своем составе содержали флавоноиды (табл. 1). Известно, что реакции на флавоноиды основаны на образовании окрашенных комплексных соединений. В качестве основной специфической реакции на флавоноиды использовалась цианидиновая проба (проба Шинода). При добавлении порошка магния и конц. HCl к экстрактам хлореллы, появлялось красное окрашивание, свидетельствующее о наличии флавоноидов. При добавлении гидроксида натрия к экстрактам хлореллы наблюдали появление желтого окрашивания. В реакции с хлоридом алюминия: наблюдалась реакция комплексообразования и появление желтого окрашивания с яркой зеленой флуоресценцией в УФ-лучах. Таким образом, все тесты дали положительные результаты, следовательно, все экстракты хлореллы штамма С-2019 содержат флавоноиды.

Таблица 1. Результаты качественных реакций на флавоноиды с экстрактами из биомассы хлореллы

Экстракт	Проба Шинода: Mg + HCl	NaOH	AlCl <sub>3</sub>
Ацетоновый	++	++	++
Спиртовой	+++	++	+++
Гептановый	+	++	+
Гексановый	+	+	+
Петролейный	+++	++	+++

Примечание: высокая интенсивность окраски (+++), Умеренная интенсивность окраски (++) , Низкая интенсивность окраски (+) и отсутствие (-)

Так как на сегодняшний день состав фенольных соединений биомассы хлореллы штамма С-2019 еще не изучен, при разработке методов определяли сумму веществ (флавоноидов) в полученных экстрактах.

Разработку методики количественного определения флавоноидов в сырье хлореллы штамма С-2019 проводили в несколько этапов. На первом этапе было показано, что спектры поглощения извлечений биомассы хлореллы имеют максимумы поглощения спектральных кривых при 337 нм., характерных для веществ флавоноидной природы. Следует отметить, что при использовании различных экстрагентов, данные параметры были неизменны. Было установлено, что в присутствии алюминия хлорида наблюдался bathochromic сдвиг электронного спектра поглощения экстрактов хлореллы с максимумом поглощения, аналогичным раствору СО рутин (413 нм), (рис. 1).

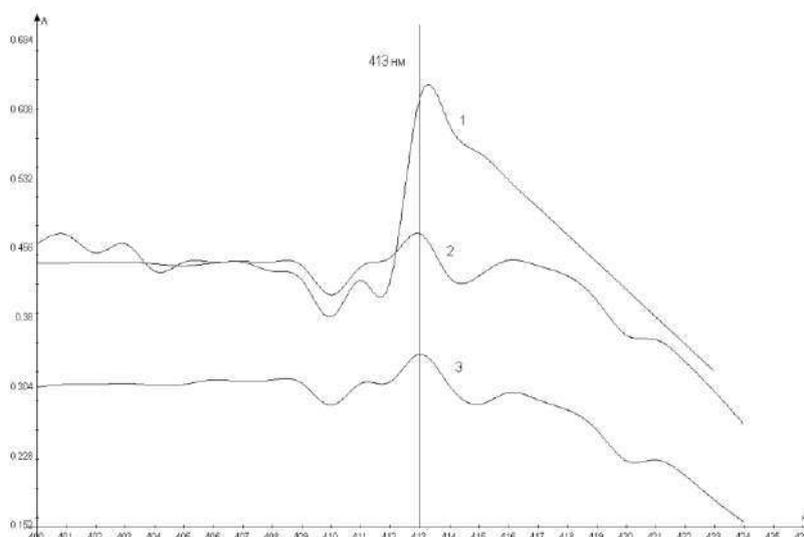


Рис. 1. Спектры поглощения извлечений с добавлением алюминия хлорида (1 – спиртовой раствор рутин; 2 – спиртовое извлечение; 3 – петролейное извлечение)

Поэтому, при проведении количественного определения суммы флавоноидов в экстрактах из биомассы хлореллы, в качестве стандартного образца нами был выбран рутин.

Следующим этапом было проведение эксперимента по определению экстрагента. Наиболее полное извлечение флавоноидов наблюдалось при использовании в качестве экстрагента, петролейного эфира и спирта этилового 95% (рис. 1).

На третьем этапе было определено оптимальное соотношение «сырье-экстрагент» (1:50). Затем были определены временные параметры экстракции, обнаружено, что в течение 60 минут происходит максимальное извлечение флавоноидов из сырья (табл. 2).

Таблица 2. Оптимальные показатели экстрагирования суммы флавоноидов из биомассы хлореллы С-2019 при длине волны 413 нм

Экстрагент	Соотношение «сырье: экстрагент»	Время экстракции, мин	Степень измельчения, мм	Значение оптической плотности, D	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
Тип экстрагента					
Ацетон	1:50	45	0,125-0,160	0,16	0,72±0,011
Спирт этиловый	1:50	45	0,125-0,160	0,45	1,49±0,031
Гептан	1:50	45	0,125-0,160	0,20	1,12±0,023
Гексан	1:50	45	0,125-0,160	0,01	0,04±0,002

Петролейный эфир	1:50	45	0,125-0,160	0,32	1,41±0,036
Время экстракции					
Спирт этиловый	1:50	45	0,125-0,160	0,44	1,11±0,010
Спирт этиловый	1:50	60	0,125-0,160	0,66	1,62±0,025
Спирт этиловый	1:50	90	0,125-0,160	0,38	0,83±0,012
Спирт этиловый	1:50	120	0,125-0,160	0,29	0,61±0,011
Сырье:экстрагент					
Спирт этиловый	1:30	60	0,125-0,160	0,25	1,32±0,032
Спирт этиловый	1:50	60	0,125-0,160	0,48	1,58±0,028
Спирт этиловый	1:100	60	0,125-0,160	0,45	1,45±0,033

В ходе статистической обработки данных пяти параллельных измерений выявлено, что содержание суммы флавоноидов, в пересчете на рутин, составляет 1,55-1,6%. Прецизионность методики (уровень повторяемости) оценивали путем анализа исследуемого образца лекарственного растительного сырья в 5-кратной повторности (табл. 3).

Таблица 3. Результаты оценки прецизионности методики количественного определения суммы флавоноидов в биомассе хлореллы С-2019

Метрологические характеристики							
f	X, %	S <sup>2</sup>	S	P, %	t (табл.)	ΔX, %	ε, %
5	0,56	0,00017	0,0131	95	2,776	0,079	2,9

Для оценки внутрилабораторной прецизионности количественный анализ спиртового экстракта проводился другим аналитиком в другие дни с использованием того же оборудования (табл. 4). Каждый аналитик проводил исследования в пяти повторности. Для каждого образца проводились исследования в количестве пяти повторности. Из таблицы 4 видно, что ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95% составляет не более 2,77% при определении суммы флавоноидов методом прямой спектрофотометрии в пересчете на рутин. Следовательно, дисперсии результатов анализа обоих химиков статистически эквивалентны и различия между полученными значениями являются случайными.

Таблица 4. Валидационная оценка внутрилабораторной прецизионности методики определения суммы флавоноидов в биомассе хлореллы С-2019

Аналитик 1		Аналитик 2		Метрологические характеристики	
X, %	X, %	Аналитик 1	Аналитик 2		
0,55	0,55	X, % = 0,554	X, % = 0,550		
0,54	0,57	S <sup>2</sup> = 0,00013	S <sup>2</sup> = 0,00015		
0,56	0,54	S = 0,011	S = 0,012		
0,57	0,55	ΔX = 0,081	ΔX = 0,078		
0,55	0,54	ε, % = 2,56	ε, % = 2,77		

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии систематической ошибки разработанной методики и позволяют предложить ее для количественного определения суммарного содержания флавоноидов в биомассе хлореллы штамма С-2019 в пересчете на рутин.

## Заключение

В результате проведенных качественных реакций, было доказано наличие флавоноидов в экстрактах хлореллы С-2019. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в экстрактах хлореллы методом спектрофотометрии, с использованием стандартного образца рутина при аналитической длине волны 413 нм. Определено содержание флавоноидов в экстрактах хлореллы, которое варьирует от 0,1% до 1,62%. Установлены оптимальные параметры экстракции флавоноидов из биомассы хлореллы штамма С-2019 (экстрагент – спирт этиловый

95%, соотношение «сырье-экстракт» 1:50, при температуре 95 °С и продолжительности 60 мин. на кипящей водяной бане). Проведена валидационная оценка разработанной методики по показателям прецизионность (уровень повторяемости), внутрилабораторная прецизионность, правильность в соответствии с ГФ РФ XIV издания. Исходя из результатов валидационной оценки результатов эксперимента, можно говорить о пригодности использования данной методики для количественной оценки суммы флавоноидов в пересчете на рутин, в биомассе хлореллы.

## Литература (references)

1. Курдюков Е.Е., Кузнецова А.В., Семенова Е.Ф. и др. К вопросу стандартизации по содержанию флавоноидов листьев стевии как перспективного лекарственного растительного сырья // Химия растительного сырья. – 2019. – Т.1. – С. 217-224. doi 10.14258/jcprm.2019014067. [Kurdjukov E.E., Kuznecova A.V., Semenova E.F. i dr. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. Chemistry of plant raw material. – 2019. – V.1. – P. 217-224. (in Russian)]
2. Куркин В.А. Актуальные аспекты стандартизации сырья и препаратов, содержащих фенольные соединения // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2022. – Т.12, №2. – С. 127-141. – DOI 10.30895/1991-2919-2022-12-2-127-141. [Kurkin V.A. *Vedomosti Naučnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. Reguljatornye issledovanija i jekspertiza lekarstvennyh sredstv. Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation. – 2022. – V.12, N2. – P. 127-141. (in Russian)]
3. Куркина А.В., Савельева А.Е., Куркин В.А. Количественное определение суммы флавоноидов в цветках бархатцев отклоненных // Химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Т.55, №2. – С. 46-50. doi: 10.30906/0023-1134-2021-55-2-46-50. [Kurkina A.V., Savel'eva A.E., Kurkin V.A. *Himiko-farmaceutičeskij zhurnal*. Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2021. – V.55, N2. – P. 46-50. (in Russian)]
4. Лабковская М.В., Куркин В.А., Шмыгарева А.А. и др. Разработка методики количественного определения травы астрагала перепончатого *Astragalus membranaceus* L. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №4. – С. 225-229. doi 10.37903/vsgma.2022.4.31. [Labkovskaja M.V., Kurkin V.A., Shmygareva A.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N4. – P. 225-229. (in Russian)]
5. Марахова А.И., Сорокина А.А., Станишевский Я.М. Применение принципа сквозной стандартизации в анализе флавоноидов травы пустырника и препаратов на его основе. Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №1. – С. 150-154. [Marahova A.I., Sorokina A.A., Stanishevskij Ja.M. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. Drug development and registration. – 2016. – N1. – P. 150-154. (in Russian)]
6. Митишев А.В., Курдюков Е.Е., Родина О.П. и др. Микроводоросли как новый источник биологически активных соединений, обладающих антибактериальной активностью // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т.24, №7. – С. 24-29. doi 10.29296/25877313-2021-07-04. [Mitishev A.V., Kurdjukov E.E., Rodina O.P. i dr. *Voprosy biologičeskoj, medicinskoj i farmacevtičeskoj himii*. Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. – 2021. – V.24, N7. – P. 24-29. (in Russian)]
7. Митишев А.В., Курдюков Е.Е., Семенова Е.Ф. и др. Фармакотехнологические исследования биомассы *Chlorella vulgaris* C-2019 как перспективного источника получения антибактериальных веществ. Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т.11, №2. – С. 53-58. doi:10.33380/2305-2066-2022-11-2-53-58. [Mitishev A.V., Kurdjukov E.E., Semenova E.F. i dr. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. Drug development and registration. – 2022. – V.11, N2. – P. 53-58. (in Russian)]
8. Bunaciu A.A., Vu Dang H., Hassan Y. Aboul-Enein. Applications of Differential Spectrophotometry in Analytical Chemistry // Critical Reviews in Analytical Chemistry. – 2013. – V.43, N3. – P. 25-130. doi: 10.1080/10408347.2013.803357.
9. Gorniak I., Bartoszewski R., Kroliczewski J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids // Phytochem Rev. – 2019. – N18. – P. 245-256.
10. Zverev Ya. Antitumor activity of flavonoids // Bulletin of Siberian Medicine. – 2019. – N18. – P. 181-194. doi:10.20538/1682-0363-2019-2-181-194.

## Информация об авторах

*Митишев Александр Владимирович* – старший преподаватель кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: span2361@rambler.ru

*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 «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: sef1957@mail.ru

*Евтушенко Алена Игоревна* – студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: evtusenkoalena999@gmail.com

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

Поступила 17.03.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 615.47

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.27 EDN: MKJHCU

**СИСТЕМАТИЗАЦИЯ НОМЕНКЛАТУРЫ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ УХОДА ЗА ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ ПАЦИЕНТАМИ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ**

© Григорьева И.А., Гарифуллина Г.Х., Егорова С.Н.

*Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, Казань, ул.Бутлерова, 49**Резюме*

**Цель.** Проведение ассортиментного анализа и систематизация номенклатуры медицинских изделий (МедИ), используемых для ухода за гериатрическими пациентами с учетом функциональной активности и бытовой адаптации.

**Методика.** Использованы шкалы и индексы оценки состояния пациентов в зависимости от их функциональной независимости, методы контент-анализа Государственного реестра МедИ, сравнительного, структурного и графического анализа, логического моделирования.

**Результаты.** Проведен анализ зарегистрированных в РФ торговых наименований МедИ разных моделей и составов, используемых в домашних условиях согласно Реестру: для пациентов с полной зависимостью от окружающих имеется 1103 зарегистрированных наименования МедИ; для пациентов с умеренной зависимостью – 1177 зарегистрированных наименований МедИ; для пациентов с полной независимостью в выполнении всех функций зарегистрировано 894 зарегистрированных наименования МедИ. Сформирована база данных МедИ, используемых разными группами пациентов в домашних условиях на основе критериев возможности удовлетворения потребности амбулаторных пациентов в уходе. Выделены 6 групп МедИ (питание; купание; одевание; личная гигиена; мобильность; дыхание; МедИ, используемые для медицинских манипуляций). При сравнении количественных показателей МедИ, используемых тремя выделенными группами пациентов, во всех группах наблюдается численное превалирование групп МедИ – «мобильность», «МедИ, используемые для медицинских манипуляций» и «личная гигиена».

**Заключение.** Систематизирована номенклатура МедИ, используемых для ухода за гериатрическими пациентами, с учетом их функциональной активности и бытовой адаптации, которая может использоваться органами опеки и попечительства, в медицинской и фармацевтической практике.

*Ключевые слова:* гериатрический пациент, домашний уход, медицинские изделия

**SYSTEMATIZATION OF THE NOMENCLATURE OF MEDICAL DEVICES FOR THE CARE OF GERIATRIC PATIENTS IN HOME CONDITIONS**

Grigoreva I.A, Garifullina G.Kh., Egorova S.N.

*Kazan State Medical University, 49, Butlerov St., 420012, Kazan, Russia**Abstract*

**Objective.** Conducting an assortment analysis and systematization of the range of medical devices (Medi) used to care for geriatric patients, taking into account functional activity and household adaptation.

**Methods.** Scales and indices for assessing the condition of patients depending on their functional independence, methods of content analysis of the State Register of MedI, comparative, structural and graphical analysis, and logical modeling were used.

**Results.** An analysis of the trade names of Copper of different models and compositions registered in the Russian Federation, used at home according to the Register, was carried out: for patients with complete dependence on others, there are 1103 registered names of Copper; for patients with moderate addiction - 1177 registered items of Medicinal products; for patients with complete independence in the performance of all functions, 894 registered items of Medicinal products are registered. A database of medical devices used by different groups of patients at home based on the criteria for the possibility of meeting the needs of outpatients in care has been formed. There are 6 groups of copper (nutrition; bathing; dressing; personal hygiene; mobility; breathing; copper used for medical manipulations). When comparing the

quantitative indicators of Copper used by the three selected groups of patients, in all groups there is a numerical prevalence of the Copper groups - "mobility", "Copper used for medical manipulations" and "personal hygiene".

**Conclusion.** The nomenclature of copper used to care for geriatric patients is systematized, taking into account their functional activity and household adaptation, which can be used by guardianship and guardianship authorities in medical and pharmaceutical practice.

*Keywords:* geriatric patient, home care, medical devices

## Введение

Результаты активной работы национальных программ «Здравоохранение» [3] и «Демография» [2], а также мировая тенденция к росту числа людей старших возрастных групп, привели к тому, что в настоящее время люди пожилого и старческого возраста составляют значительную часть пациентов всех категорий.

Важнейшей формой гериатрической помощи является обслуживание на дому. Люди пожилого старческого возраста лучше чувствуют себя в привычной домашней обстановке, поэтому госпитализация показана только в исключительных случаях.

В рамках осуществления общего домашнего ухода за пациентами данной возрастной категории осуществляется и медицинский уход. Он включает в себя мероприятия, проводимые независимо от характера болезни, в которых нуждается любой пациент (личная гигиена, санитарная обработка, помощь при приеме пищи, транспортировка, уборка помещения и др.). Для большинства перечисленных мероприятий требуются различные медицинские изделия (МедИ), представленные предметами и средствами ухода. Систематизация данных о МедИ, применяемых для ухода в домашних условиях, является актуальной задачей для совершенствования фармацевтического обеспечения медицинской помощи гериатрическим пациентам.

Целью исследования явилось проведение ассортиментного анализа и систематизация номенклатуры МедИ, используемых для ухода за гериатрическими пациентами с учетом их функциональной активности и бытовой адаптации.

## Методика

Объектами исследования явились Государственный реестр медицинских изделий РФ [1]; шкалы и индексы оценки состояния гериатрического пациента (модифицированная шкала Рэнкина; индекс мобильности Ривермид; шкала Бартела; индекс ходьбы Хаузера; шкала самооценки бытовых возможностей повседневной жизни Мертон и Саттон; оценка силы мышц по шкале MRC; шкала баланса Берга; шкала функциональной независимости FIM; измеритель независимости при повреждениях спинного мозга SCIM III (Spinal Cord Independence Measure III) [4, 9].

В процессе исследования были использованы методы контент-анализа, сравнительного, структурного и графического анализа, а также логического моделирования. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием Microsoft Office Excel 2010.

На первом этапе исследования был проведен анализ оценочных средств (шкал и опросников) для разделения пациентов на подгруппы в зависимости от их функциональной активности. С этой целью нами были проанализированы клинические рекомендации по реабилитации и восстановительной медицине [4-6, 9]. Среди всех оценочных средств, используемых в клинической практике специальностей «гериатрия», «терапия» и «реабилитация» были выделены девять основных шкал и опросников (модифицированная шкала Рэнкина; индекс мобильности Ривермид; шкала Бартела; индекс ходьбы Хаузера; шкала самооценки бытовых возможностей повседневной жизни Мертон и Саттон; оценка силы мышц по шкале MRC; шкала баланса Берга; шкала функциональной независимости FIM; измеритель независимости при повреждениях спинного мозга SCIM III (Spinal Cord Independence Measure III). Был выделен критерий функциональной зависимости пациентов от окружающих, в основу которого легли две основные характеристики: функциональная активность и бытовая адаптация.

Функциональная активность предполагает способность самостоятельно выполнять действия по самообслуживанию, такие как персональная гигиена, прием пищи, одевание, прием ванны, посещение туалета, перемещение на небольшие расстояния, подъем по лестнице, контролирование мочеиспускания и дефекации.

Бытовая адаптация способность человека самостоятельно выполнять действия по самообслуживанию, более сложные, чем относящиеся к функциональной активности, например прием лекарственных препаратов и использование МедИ, приготовление пищи, пользование телефоном, работа по дому, пользование транспортом, стирка, уборка и т.д.

Таким образом, в соответствии с критерием функциональной зависимости от окружающих в домашних условиях гериатрических пациентов можно разделить на: с полной зависимостью от окружающих (лежачий пациент); с умеренной зависимостью от окружающих; с полной независимостью от окружающих в выполнении всех функций (полная автономность).

Далее методом контент-анализа была произведена работа с Государственным реестром МедИ. Так, при введении в поисковике Реестра наименования МедИ, в поле «результат поиска» получали весь ассортимент МедИ, зарегистрированных в РФ. Далее полученные данные вносились в таблицу методом выкопировки. В результате была сформирована база данных МедИ, для применения пациентами с различной функциональной активностью и бытовой адаптацией в домашних условиях.



Рис. 1. Структура базы данных МедИ для ухода за пациентами в домашних условиях

## Результаты исследования и их обсуждение

На предварительном этапе анализа из Реестра было выбрано 292 МедИ, с возможностью использования в домашних условиях. В соответствии с номенклатурной классификацией, наибольшее количество МедИ, используемых для ухода за гериатрическими пациентами в домашних условиях относится к группе «Реабилитационные и адаптированные для инвалидов МедИ» – 143 наименования (рис. 2). В группе для пациентов с полной зависимостью от окружающих преобладающей группой МедИ являлись группы: «Вспомогательные и общебольничные медицинские изделия» (7,69%); «Медицинские изделия для манипуляций/восстановления тканей/органов человека» (8,10%) и «Реабилитационные и адаптированные для инвалидов медицинские изделия» (55,06%).

В группе для пациента с умеренной зависимостью от окружающих преобладающей группой МедИ являлась группа – «Ортопедические медицинские изделия» (10,43%), «Физиотерапевтические медицинские изделия» (17,99%) и «Реабилитационные и адаптированные для инвалидов медицинские изделия» (57,55%). Для пациента с полной независимостью в выполнении всех функций преобладающей группой МедИ являлись группы «Медицинские изделия для манипуляций/восстановления тканей/органов человека» (7,83%), «Сердечно-сосудистые медицинские изделия» (4,60%) и «Реабилитационные и адаптированные для инвалидов медицинские изделия» (52,07%).

В табл. 1 представлено распределение МедИ по использованию различными группами гериатрических пациентов в домашних условиях и наличию в точках розничной торговли. Согласно данным Реестра, для ухода за пациентами с полной зависимостью от окружающих (лежачий пациент) зарегистрировано 247 наименований МедИ, при этом в аптеках Республики Татарстан представлено 67, а в медицинских салонах/магазинах 160. Для пациента с умеренной зависимостью от окружающих, согласно Реестру, доступно 278 наименований МедИ, при этом в аптеках представлено 69, а в медицинских салонах/магазинах имеется 182. Для пациента с полной независимостью от окружающих в выполнении всех функций согласно Реестру, доступно 217 наименований МедИ, при этом в аптеках представлено 67, а в медицинских салонах/магазинах имеется 142.

На следующем этапе исследования было проведено разделение всех наименований МедИ по возможности использования в домашних условиях, на основе критериев возможности удовлетворения потребности амбулаторных пациентов в уходе, а именно соблюдение личной гигиены, регулирование микроклимата, поддержание функций жизнеобеспечения (двигательной,

дыхательной, выделительной функции и питание), обеспечение полноценного сна и избегание опасности [7]. Такое структурирование позволило выделить 6 основных групп (питание; купание; одевание; личная гигиена; мобильность; дыхание; МедИ, используемые для медицинских манипуляций), отражающих основные критерии разделения пациентов на группы по функциональной активности и бытовой адаптации (табл. 2).

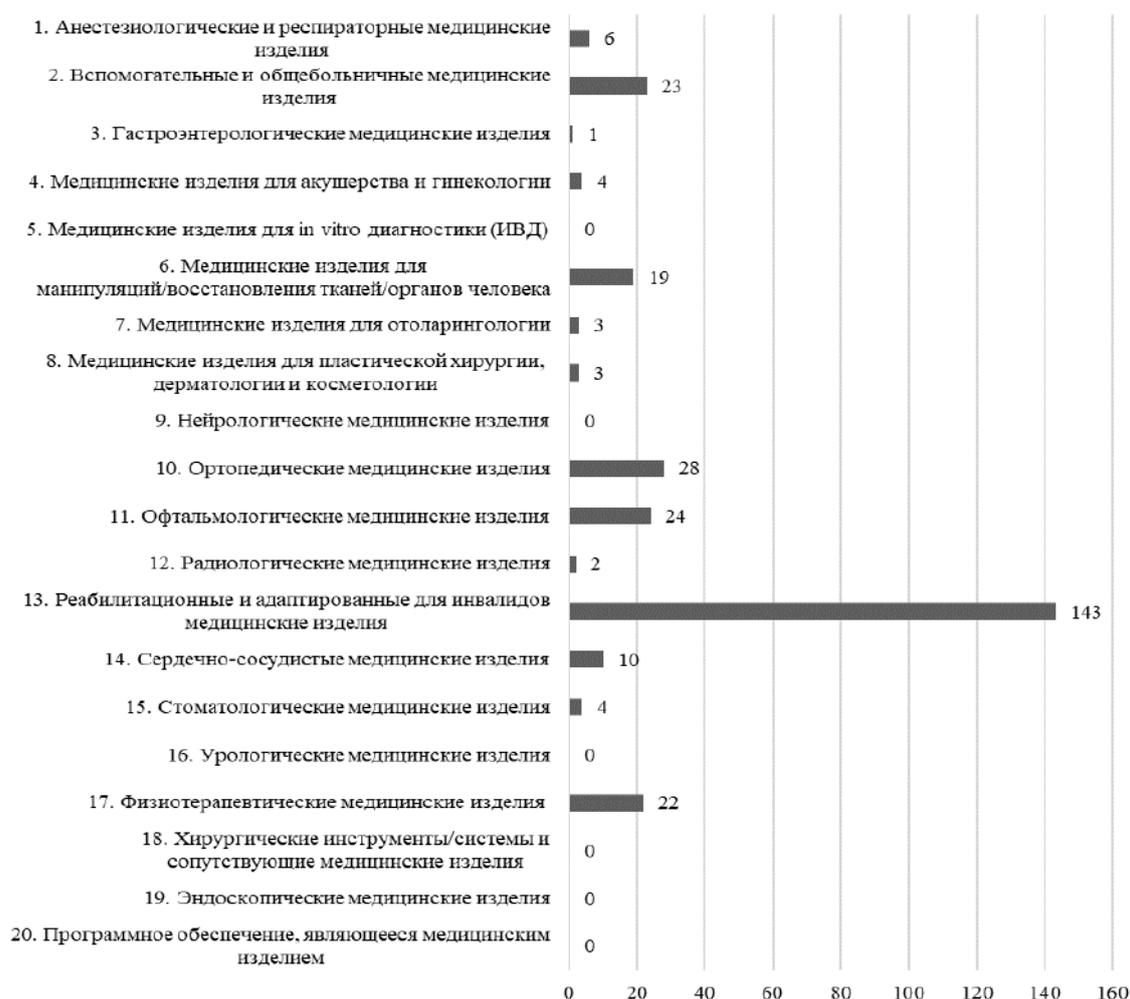


Рис. 2. Количество медицинских изделий, используемых в домашнем уходе за пациентами, в соответствии с номенклатурной классификацией

Вследствие данного распределения выборка МедИ, используемых в домашних условиях и отвечающих критериям функциональной активности и бытовой адаптации, была сокращена до 232 МедИ. Полноценное питание составляет основу жизнедеятельности человека и является одним из важнейших факторов, обеспечивающих активное долголетие, формирование и реализацию адаптационного потенциала организма. Группа МедИ «питание» была сформирована на основании этих принципов и составляет такие МедИ, как бутылка для лекарственных средств с распылителем, шприц для введения лекарств перорально/энтерального питания, одноразового использования, нагрудник/фартук для взрослых одноразового использования и др.

Трудности с купанием могут возникнуть при разных функциональных состояниях и ограничениях пациентов. В таких случаях применяются вспомогательные меры и приспособления для купания. Они идентичны во всех случаях независимо от типа нарушений. Группа МедИ «купание» была сформирована на основании этих принципов и составляет такие МедИ, как доска для ванны, поручень для ванной, набор вспомогательных устройств для сидячей ванны.

Таблица 1. Распределение медицинских изделий по использованию различными группами гериатрических пациентов в домашних условиях и наличию в точках розничной торговли

Категория пациентов / количество МедИ	Пациент с полной зависимостью от окружающих (лежачий)	Пациент с умеренной зависимостью (передвигается и обслуживает себя с посторонней помощью)	Пациент с полной независимостью в выполнении всех функций
Количество всех МедИ, используемых в домашних условиях согласно Реестру	247	278	217
Количество всех МедИ, используемых в домашних условиях в наличии в аптеках	67	69	67
Количество всех МедИ, используемых в домашних условиях в наличии в медсалонах/магазинах	160	182	142

Таблица 2. Распределение МедИ по основным группам, применяемым в домашних условиях и отражающим основные критерии разделения пациентов на группы по функциональной активности и бытовой адаптации

Характеристика пациентов по критериям функциональной активности и бытовой адаптации	Группы медицинских изделий по использованию для ухода, количество наименований						
	питание	купание	одевание	личная гигиена	мобильность	дыхание	МедИ, используемые для медицинских манипуляций
Пациент с полной зависимостью от окружающих (лежачий пациент)	19	17	7	36	44	11	69
Пациент с умеренной зависимостью (передвигается и обслуживает себя с посторонней помощью)	19	17	21	36	56	11	72
Пациент с полной независимостью в выполнении всех функций	18	10	14	31	17	11	69

Чтобы облегчить уход за лежачими больными и пациентам с функциональными ограничениями, сделать более простой жизнь, была разработана адаптивная одежда. Группа МедИ «одевание» была сформирована на основании этих принципов и составляет такие МедИ, как одежда увлажняющая для лечения рубцов, чехол на ногу для принятия ванны, носок для пациентов с диабетом.

Личная гигиена пациента начинается с утреннего туалета и включает уход за глазами, носом, ушами, полостью рта, лицом, волосами, ногтями и кожей пациента, а также предполагает регулярную смену нательного и постельного белья. Группа МедИ «личная гигиена» была сформирована на основании этих принципов и составляет такие МедИ, как кусачки для стрижки ногтей, многоразового использования, средство для очищения кожи, щетка зубная ручная ионная, салфетка для очищения кожи.

Мобильность означает подвижность. Человек может быть мобилен, частично мобилен или немобилен. Мобильность – основная потребность человека, элемент свободы и независимости. Ограничение подвижности (мобильности) влечет за собой ограничения самообслуживания в повседневной жизни, зависимость от посторонней помощи в передвижении, транспортировке, сопровождении при передвижении. Группа МедИ «мобильность» была сформирована на основании этих принципов и составляет такие МедИ, как рама для восстановления функции ходьбы, электрическая, ремень для системы восстановления функции ходьбы, кресло-коляска бариатрическая, подвес/ремень передвижной системы подъема пациентов и др.

Группа МедИ «дыхание» составляет такие МедИ, как ионизатор воздуха терапевтический, увлажнитель вдыхаемого воздуха/газов ультразвуковой, ингалятор ультразвуковой и др.

Группа «МедИ, используемые для медицинских манипуляций» была сформирована на основании этих принципов и составляет такие МедИ, как бинт трубчатый трикотажный, бинт эластичный, пузырь для льда, лейкопластырь кожный гипоаллергенный, аппарат для измерения артериального давления и др. Затем на основе полученной выборки (232 МедИ) было определено количество зарегистрированных в РФ торговых наименований МедИ с учетом типов (видов) и моделей, используемых в домашних условиях. Согласно Реестру, для пациентов с полной зависимостью от окружающих имеется 1103 зарегистрированных наименования МедИ, для пациента с умеренной зависимостью – 1177, для пациента с полной независимостью в выполнении всех функций – 894.

На рис. 3 представлено распределение зарегистрированных наименований МедИ по основным группам, применяемым в домашних условиях и отражающим основные критерии разделения пациентов на группы по функциональной активности и бытовой адаптации. Было установлено, что для пациентов с полной зависимостью от окружающих преобладающее число зарегистрированных МедИ относятся к группам «мобильность» – 43,61% (481), «МИ, используемые для медицинских манипуляций» – 38,26% (422) и «личная гигиена» – 7,52% (83).

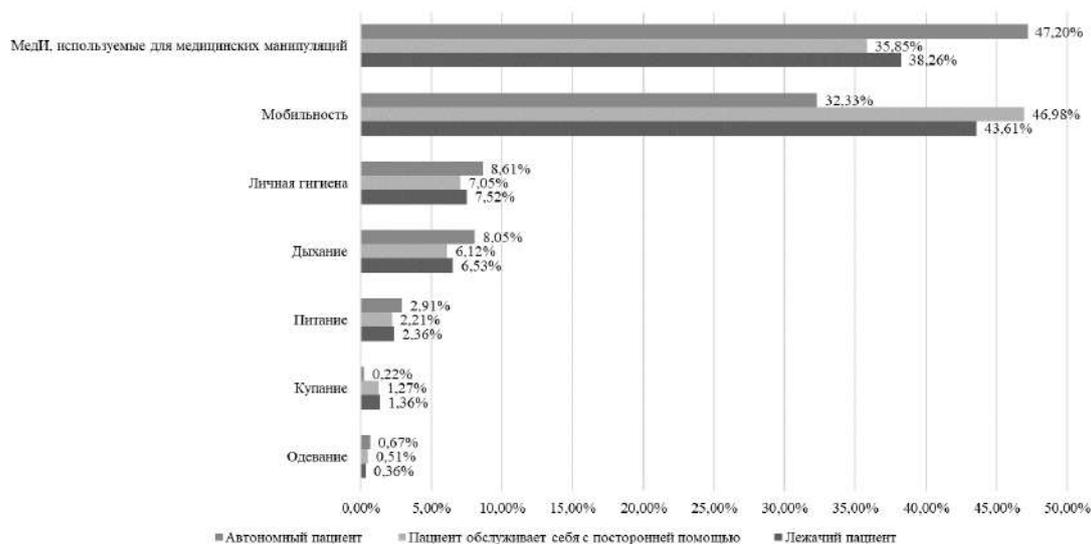


Рис. 3. Распределение зарегистрированных наименований МедИ по основным группам, применяемым в домашних условиях и отражающим основные критерии разделения пациентов на группы по функциональной активности и бытовой адаптации.

Наибольшее число зарегистрированных МедИ для пациентов с умеренной зависимостью также относятся к группе «мобильность» – 46,98% (553), «МИ, используемые для медицинских манипуляций» – 35,85% (422), и «личная гигиена» – 7,05% (83). Такая же тенденция наблюдается и для пациентов с полной независимостью в выполнении всех функций, преобладающее число зарегистрированных МедИ в группах «МедИ, используемые для медицинских манипуляций» – 47,20% (422), «мобильность» – 32,33% (289), «личная гигиена» – 8,61% (77).

Полученные результаты были оформлены в виде «Базы данных МедИ, используемых в домашних условиях пациентами разных групп функциональной активности и бытовой адаптации» (Свидетельство о государственной регистрации RU №2022621226), использование которой в аптечной организации позволяет оптимизировать фармацевтическое консультирование по выбору МедИ для самоконтроля состояния организма, а также предметов ухода за больными по критерию функциональной независимости и бытовой адаптации [8].

Разработанную базу данных рекомендуется также использовать в рамках медико-социальной помощи с целью обеспечения МедИ граждан разных групп функциональной активности и бытовой адаптации и для формирования рационального ассортимента аптечных организаций. Например, при проведении фармацевтического консультирования при подборе и отпуске МедИ пациенту с нарушениями функции моторики рук, затрудняющими дозирование ЛП, может быть подобран дозатор для твердых и жидких лекарственных форм. Согласно Базе данных фармацевтический работник находит столбец с необходимым ему критерием (питание), и проявляется полная база МедИ, зарегистрированных в РФ и отвечающих критерию «питание». Далее фармацевтический работник подбирает МедИ, отвечающее требованиям посетителя аптеки, консультирует его по условиям применения, хранения и утилизации, производит отпуск.

Еще одним примером проведения фармацевтического консультирования при подборе и отпуске МедИ может служить консультирование и подбор МедИ пациенту с нарушениями функции передвижения. В аптеку пришел посетитель с просьбой подобрать средства ухода за лежачим больным. Конкретных просьб не было озвучено, поэтому фармацевтический работник, воспользовавшись Базой данных, находит столбец с необходимым ему критерием (личная гигиена) и исходя из имеющихся категорий предлагает средства по уходу за кожей, пеленки, простыни, подкладные судна и прочие категории. На основании выбранных категорий МедИ фармацевтическому работнику открывается вся база МедИ, зарегистрированных в РФ. Далее фармацевтический работник подбирает МедИ, отвечающее требованиям посетителя аптеки, консультирует его по условиям применения, хранения и утилизации, производит отпуск.

## Заключение

В результате проведенных исследований определен критерий функциональной зависимости пациентов от окружающих, в основу которого легли две основные характеристики: функциональная активность и бытовая адаптация. В соответствии с данным критерием гериатрических пациентов можно разделить на следующие группы: с полной зависимостью от окружающих (лежачий пациент), с умеренной зависимостью от окружающих, с полной независимостью от окружающих в выполнении всех функций (полная автономность).

Проведенный анализ зарегистрированных в РФ торговых наименований МедИ разных типов (видов) и моделей, используемых в домашних условиях показал, что для пациентов с полной зависимостью от окружающих имеется 1103 зарегистрированных наименования МедИ, для пациента с умеренной зависимостью – 1177, для пациента с полной независимостью в выполнении всех функций – 894. При сравнении количественных показателей МедИ, используемых тремя выделенными группами пациентов, во всех группах наблюдается численное преобладание групп МедИ – «мобильность», «МедИ, используемые для медицинских манипуляций» и «личная гигиена».

Результаты исследования могут быть использованы органами опеки и попечительства, управления фармацевтической деятельностью и здравоохранением, аптечными организациями – для совершенствования фармацевтического обеспечения и фармацевтического консультирования гериатрических пациентов.

## Литература (references)

1. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. – URL: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch> [Gosudarstvennyj reestr medicinskih izdelij i organizacij (individual'nyh predprinimatelej), osushchestvlyayushchih proizvodstvo i izgotovlenie medicinskih izdelij. – URL: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch> (in Russian)]
2. Демография: Национальный проект // утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16 – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_317388/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_317388/) [Demografiya: Nacional'nyj projekt // utv. prezidiumom Soveta pri Prezidente Rossijskoj Federacii po strategicheskomu razvitiyu i nacional'nym proektam, protokol ot 24.12.2018 N 16 – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_317388/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_317388/) (in Russian)]
3. Здравоохранение: Национальный проект // утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16 – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_319209/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319209/) [Zdravoohranenie: Nacional'nyj projekt // utv.

- prezidiumom Soveta pri Prezidente RF po strategicheskomu razvitiyu i nacional'nym proektam, protokol ot 24.12.2018 N 16 – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_319209/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319209/) (in Russian)]
4. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации, 2022 – 215 с. [Ishemicheskij insult i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii, 2022 – 215 p. (in Russian)]
  5. Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика 2017», Москва, 2017 – 289 с. [Nacional'nye rekomendacii «Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017», Moskva, 2017 – 289 p. (in Russian)]
  6. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации, 2021 – 88 с. [Padeniya u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta: klinicheskie rekomendacii, 2021 – 88 p. (in Russian)]
  7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 мая 2019 г. N348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому» – URL: <https://base.garant.ru/72283942/?ysclid=lbndr3ud4h170435601> [Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 31 maya 2019 g. N 348n "Ob utverzhenii perechnya medicinskih izdelij, prednaznachennyh dlya podderzhaniya funkciy organov i sistem organizma cheloveka, predostavlyаемых для использования на дому" – URL: <https://base.garant.ru/72283942/?ysclid=lbndr3ud4h170435601> (in Russian)]
  8. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621226 Российская Федерация. База данных медицинских изделий, используемых в домашних условиях пациентами различных групп функциональной активности и бытовой адаптации : № 2022621121 : заявл. 19.05.2022 :опубл. 27.05.2022 / С. Н. Егорова, И. А. Григорьева, Г. Х. Гарифуллина ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii bazy dannyh № 2022621226 Rossijskaya Federaciya. Baza dannyh medicinskih izdelij, ispol'zuemyh v domashnih usloviyah pacientami razlichnyh grupp funkcional'noj aktivnosti i bytovoj adaptacii : № 2022621121 : zayavl. 19.05.2022 :opubl. 27.05.2022 / S. N. Egorova, I. A. Grigor'eva, G. H. Garifullina ; zayavitel' Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Kazanskiy gosudarstvennyj medicinskiy universitet» Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. (in Russian)]
  9. Старческая астения: клинические рекомендации, 2021 – 170 с. [Starcheskaya asteniya: klinicheskie rekomendacii, 2021 – 170 p. (in Russian)]
  10. Фролова М. С. Современные способы классификации медицинских изделий / М. С. Фролова // Вопросы современной науки и практики. Университет им. В.И. Вернадского. – 2013. – № 1(45). – С. 26-35. [Frolova, M. S. Sovremennye sposoby klassifikacii medicinskih izdelij / M. S. Frolova // Voprosy sovremennoj nauki i praktiki. Universitet im. V.I. Vernadskogo. – 2013. – N1(45). – P. 26-35. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Григорьева Ираида Андреевна* – ассистент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [i.grigoreva@kazangmu.ru](mailto:i.grigoreva@kazangmu.ru)

*Гарифуллина Гюзель Хисамовна* – кандидат фармацевтических наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [garfar@mail.ru](mailto:garfar@mail.ru)

*Егорова Светлана Николаевна* – доктор фармацевтических наук, профессор Института фармации, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [svetlana.egorova@kazangmu.ru](mailto:svetlana.egorova@kazangmu.ru)

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

Поступила 17.05.2023

Принята к печати 28.09.2023

## ОБЗОРЫ

УДК 615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.28 EDN: MMYTLO

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ PORTULACA OLERACEA L. В ФИТОТЕРАПИИ****© Михайлова Е.В., Попов С.С., Бредихина Т.А.***Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10**Резюме*

**Цель.** Поиск возможностей расширения ассортимента потенциально доступных и эффективных лекарственных средств за счет использования перспективных растений с неограниченными сырьевыми ресурсами и богатым химическим составом.

**Методика.** Анализ и систематизация данных отечественных и зарубежных исследований о химическом составе и фармакологической активности портулака огородного (*Portulaca oleracea* L.).

**Результаты.** Экстракты портулака, полученные с использованием различных экстрагентов, содержат макро- и микроэлементы, витамины, полисахариды, органические кислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, ряд фенольных соединений, алкалоидов, фитостеролов и др. Данные экстракты проявляют гиполипидемическую, антидиабетическую, иммуномодулирующую, противовоспалительную, антимикробную, антиоксидантную, нефропротекторную, гепатопротекторную, противоопухолевую и другие активности *in vitro* и *in vivo*.

**Заключение.** Существует необходимость дальнейшего изучения перспективного лекарственного растения *Portulaca oleracea* L., его качественного и количественного химического состава, сроков и других правил сбора, сушки, хранения сырья, особенностей технологии производства и изготовления лекарственных средств на его основе, проведения ряда исследований по определению и уточнению фармакологических эффектов и безопасности препаратов с целью максимального раскрытия его фармакологического потенциала, разработки нормативной документации, регулирующей качество сырья.

Ключевые слова: портулак огородный (*Portulaca oleracea*), химический состав, фармакологические свойства

## PROSPECTS FOR THE USE OF PORTULACA OLERACEA L. IN HERBAL MEDICINE

Mikhaylova E.V., Popov S.S., Bredikhina T.A.

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10, Studentskaja St., 394036, Voronezh, Russia**Abstract*

**Objective.** Search for opportunities to expand the range of potentially available and effective medicines through the use of promising plants with unlimited raw materials and rich chemical composition.

**Methods.** Analysis and systematization of data from domestic and foreign studies on the chemical composition and pharmacological activity of purslane (*Portulaca oleracea* L.).

**Results.** Purslane extracts obtained using various extractants contain macro- and microelements, vitamins, polysaccharides, organic acids, polyunsaturated fats, a number of phenolic compounds, alkaloids, phytosterols, etc. These extracts exhibit hypolipidemic, antidiabetic, immunomodulatory, anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, nephroprotective, hepatoprotective, antispasmodic, antitumor and other activities *in vitro* and *in vivo*.

**Conclusion.** According to the data obtained during the systematization and analysis of modern domestic and foreign studies, there is a need for further study of the promising medicinal plant *Portulaca oleracea* L., its qualitative and quantitative chemical composition, timing and other rules for collecting, drying, storing raw materials, features of the technology of production and manufacture of medicines based on it, conducting a number of studies to determine and to clarify the pharmacological effects and safety of

drugs in order to maximize its pharmacological potential, elaboration of normative documentation regulating the quality of raw materials.

**Keywords:** purslane (*Portulaca oleracea*), chemical composition, pharmacological properties

## Введение

*Portulaca oleracea* L. или портулак огородный – сорное растение из семейства портулаковых (*Portulacaceae*), произрастающее в различных климатических поясах широко распространен по всему миру [28]. Данный вид очень популярен в разных странах в качестве овощной культуры и используется в кулинарии как в сыром виде, так и после термической обработки [7, 29]. Благодаря богатому химическому составу портулак можно отнести к одному из наиболее перспективных лекарственных растений, которое в данный момент не используется в научной медицине Российской Федерации, и рассматривать, как источник ценных биологически активных веществ, а также компонента функциональных пищевых продуктов [15]. Ресурсы растения в связи с широчайшим его распространением не ограничены, что говорит об экономической целесообразности заготовки данного сырья. Кроме того, возможное выращивание портулака в культуре является быстрым процессом, не требующим значительных вложений. Поэтому целью данной работы является всестороннее изучение химического состава *Portulaca oleracea* L., а также фармакологического действия препаратов на основе данного растения и возможностей использования его для нужд медицины. Для реализации поставленной цели была проведена анализ и систематизация данных отечественных и зарубежных источников литературы.

## Фармакогностический анализ травы портулака

Фармакогностический анализ травы портулака, собранной во время бутонизации и цветения показал, что свежее сырье представляет собой ветвистые, мясистые облиственные стелющиеся побеги длиной 7-35 см. Листья длиной от 0,4 до 2,5 см, на очень коротких черешках (1-1,5 мм), очередные, сочные, лопатообразные, на верхушке усеченные или заостренные, блестящие, при раздавливании слизистые; прилистники мелкие или отсутствуют. Стебель диаметром около 2 мм, а междоузлия длиной 1,5-3,5 см. Вкус кисловатый, без запаха. К анатомо-диагностическим признакам портулака огородного можно отнести особенности клеток эпидермиса листа (клетки овальной формы, стенки тонкие, слабоизвилистые), аномоцитный тип устьиц, схизогенные вместилища, кристаллические включения (кристаллы оксалата кальция - в стебле, кристаллоносная обкладка жилок венчика и листовой пластинки), а также проводящие пучки закрытого типа [7, 14].

## Химический состав травы портулака огородного.

Изучение элементарного состава травы портулака методом рентгенофлюоресценции показало высокое содержание макро- и микроэлементов [8, 14]. Согласно результатам исследования, к преобладающим макроэлементам травы портулака можно отнести К, Са и Сl. Среди микроэлементов преобладает Fe, в меньшем количестве - Zn, Mn, Sr, Br. Также выявлено содержание Ni, Cu, Rb, Zr, Pb. Причем количество тяжелых элементов не превышает установленных Сан.ПиН-ом норм [6, 8]. Анализ данных содержания отдельных элементов в различные фазы развития растения показал, что наибольшее количество макро- и микроэлементов в траве *Portulaca oleracea* отмечается во время конца цветения - начало плодоношения [8].

Фитохимическая оценка различных экстрактов портулака показала наличие углеводов, алкалоидов, дубильных веществ, терпеноидов, сапонинов, фитостеролов, флавоноидов [13, 33, 35]. Трава портулака содержит ряд витаминов (в основном витамин А, витамин С, некоторые витамины группы В, токоферолы, каротиноиды) [6]. Причем наибольшее количество ценных компонентов содержал именно спиртовой экстракт [35].

Исследование состава водного и этанольного экстракта портулака, проведенное Wei-jie Lv и соавторами (2022), показало, что концентрация полисахаридов составила 16,95% и 9,85% соответственно, в то время как уровень извлечения общих флавоноидов составил 3,15% и 3,25% соответственно [31]. Из *Portulaca oleracea* L. были получены новый лигнан, идентифицированный как 4-(3,4-дигидроксифенил)-6,7-диметокси-3а,4-дигидронафто[2,3-с]фуран-1(3Н)-он, названный олералигнан А, вместе с шестью известными соединениями, лолиолоидом, изолилиолоидом, дегидроллиолоидом, дафнетином, эскулетиним и метиловым эфиром транс-кумаровой кислоты [39]. С помощью спектроскопии определены два новых соединения, гомоизофлавонов,

идентифицированных как 3-(2-гидроксibenзил)-6,8-диметокси-4Н-хромен-4-он, названный олеракон J и 3-(2-гидроксibenзил)-6,8-диметоксихроман-4-он, названный олеракон K [16]. Изучение состава полисахаридов в траве портулака огородного (в пересчете на абсолютно сухое сырье) методами спектрофотометрии показало высокое содержание гемицеллюлозы (10,92%), пектиновых веществ (1,44%) и восстанавливающих сахаров (не менее 9 %) [4, 5].

Кроме того, среди важнейших органических соединений, содержащихся в портулаке огородном, необходимо отметить большое количество омега-3 жирных кислот, в частности,  $\alpha$ -линоленовой (3-4 мг/г сырой массы) и эйкозапентаеновой кислот (0,01 мг/г сырой массы). Такое содержание эйкозапентаеновой кислоты является необычно высоким для «наземного» растительного источника, так как она в основном содержится в рыбе и ряде водорослей [14].

Показано, что содержание органических кислот в траве портулака огородного – не менее 2 % [6]. В химическом составе травы портулака выявлены два типа алкалоидных пигментов беталаинов (производных индола) – красноватые бетацианины (отвечают за окраску стеблей) и желтые бетаксантины (заметные в цветках и в легком желтоватом оттенке листьев). Оба этих типа пигментов являются мощными антиоксидантами и, как было установлено, обладают антимуtagenными свойствами [14]. Обнаружено, что алкалоиды портулака проявляют выраженную противовоспалительную активность, значительно снижая уровни интерлейкина-6 и оксида азота [20]. Следует отметить то, что трава портулака содержит в своем составе большое количество оксалатов, которые могут способствовать образованию почечных камней [1, 14].

**Фармакологические свойства.** Многие исследования продемонстрировали различные фармакологические эффекты портулака огородного.

**Влияние на обмен веществ.** Ряд авторов сообщают об эффективности портулака при экспериментальной дислипидемии [12, 35]. Применение портулака при гиперлипидемии приводило к значительному снижению показателей липидов. Этот результат свидетельствует о том, что портулак обладает антиатерогенным и гиполлипидемическим эффектами, вероятно, за счет содержания омега-3 жирных кислот [12]. Также показан выраженный гиполлипидемический эффект этанольного экстракта листьев портулака. Его применение приводило к значительному снижению уровня триглицеридов ( $p < 0,01$ ), липопротеидов низкой плотности ( $p < 0,001$ ), липопротеидов очень низкой плотности ( $p < 0,01$ ), холестерина ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови крыс при гиперлипидемии, индуцированной дексаметазоном. Авторы сообщают, что за гиполлипидемический эффект может быть ответственно высокое количество фитостеролов и алкалоидов [35].

An Sook Lee и соавторы пришли к выводу, что водный экстракт *P. oleracea* снижает гиперлипидемию, гипергликемию и диабетическое воспаление сосудов, а также предотвращает развитие диабетической эндотелиальной дисфункции в эксперименте. Также было показано, что концентрация инсулина в плазме крови была значительно выше после применения экстракта портулака [30]. Таким образом, *P. oleracea* и его основные компоненты могут быть использованы в терапии нарушения липидного и углеводного обмена [17, 23].

**Влияние *Portulaca oleracea* на иммунную систему.** Установлено, что этилацетатный экстракт *P. oleracea* проявлял иммуноактивность, с одной стороны, за счет значительного увеличения интенсивности фагоцитоза и за счет более высокого пролиферативного ответа в лимфоцитах селезенки [13]. С другой стороны, показана возможность эффективно увеличивать пролиферацию клеток селезенки, тимоцитов и Т- и В-лимфоцитов и ингибировать гемолиз эритроцитов за счет полисахаридов, содержащихся в портулаке огородном [41]. Кроме того, показано, что иммуномодулирующее действие портулака огородного выражается в нормализации уровня иммуноглобулина G и M при патологических состояниях [12].

При атопических дерматитах применение водных и этанольных экстрактов *P. oleracea* снижало концентрацию гистамина кожи, понижало уровни экспрессии мРНК интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$ , тимусного стромального лимфопоэтина и интерлейкина-4. В то же время происходило увеличение уровня филагрина и лорикрина, что приводило к ингибированию атопической реакции [31]. Рядом исследователей выявлены антиноцицептивный и противовоспалительный эффект экстрактов портулака при экспериментальном ревматоидном артрите [22, 36]. Так, Rao В.М. и соавторы выявили выраженную противартритную активность петролейно-эфирного экстракта *Portulaca oleracea* Linn. на модели адьювантного артрита у крыс, сравнимую с индометацином [36]. Также установлена противовоспалительная и антиоксидантная активность водно-спиртового экстракта *Portulaca oleracea* при липополисахарид-индуцированном повреждении легких крыс [11].

Экстракты портулака подавляли воспалительный процесс за счет снижения уровня интерлейкина- $\beta$ , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , простагландина  $E_2$  и трансформирующего фактора роста  $\beta$ , а также за счет повышения уровня интерлейкина-10 [11, 20, 22, 26, 36, 38, 42]. Под действием экстракта наблюдалось снижение образования миелопероксидазы, малонового диальдегида, метаболитов оксида азота и повышение уровня тиоловых групп и активности супероксиддисмутазы и каталазы [34].

Влияние на патогенные микроорганизмы. Методом диффузии в агар установлено, что максимальный подавляющий эффект метанольного экстракта портулака наблюдается в отношении *Enterobacter cloacae* ( $24 \pm 0,3$  мм) и *Bacillus subtilis* ( $23 \pm 0,6$  мм). Наибольшая зона ингибирования *Enterobacter cloacae* была в этилацетатном и хлороформном экстракте ( $31 \pm 0,4$  мм), в то время как наименьшая активность наблюдалась у *Shigella dysenteriae* ( $22 \pm 0,4$  мм). Гексановый экстракт портулака показал наибольшую зону угнетения *Streptococcus agalactiae* ( $28 \pm 0,5$  мм), наименьшую – *Shigella dysenteriae* ( $23 \pm 0,2$  мм). *Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus luteus* и *Pseudomonas aeruginosa* оказались устойчивы к действию всех протестированных экстрактов [33]. Согласно другим исследованиям, наиболее чувствительными к этанольному экстракту оказались бактерии *E. coli* (зона задержки их роста вокруг лунок составляла 24-28 мм). Меньшую чувствительность проявляли *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*. Средняя чувствительность отмечена у *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Aspergillus flavus*. Устойчивость к экстракту *Portulaca oleracea* проявляла культура *Pseudomonas aeruginosa* (зона ингибирования не более 4-5 мм) [3]. Флавоноид апигенин, выделенный из водно-этанольного экстракта, показал максимальный диаметр зоны ингибирования для *Salmonella typhimurium* и *Proteus mirabilis* [32]. Полисахариды *Portulaca oleracea* значительно повышали относительную численность групп *Lactobacillus*, *Eggerthella* и *Paraprevotella* и значительно снижал количество групп *Escherichia*, *Shigella*, *Bacteroides* и *Eubacterium nodatum* кишечника *in vitro*, то есть оказывал благоприятное действие на кишечную флору, способствуя росту пробиотиков и подавляя размножение патогенных бактерий [21, 40]. По сравнению с плацебо, применение *P. oleracea* у пациентов с функциональными запорами значительно улучшило полное спонтанное опорожнение кишечника, тяжесть симптомов и качество жизни благодаря увеличению объема кала в сочетании с повышенной перистальтикой кишечника. *P. oleracea* эффективен при функциональных запорах благодаря своей прямой биологической активности и изменению дисбиоза кишечной микробиоты [10].

Остеопротекторная активность. Этанольный экстракт портулака ингибирует дифференцировку остеокластов и резорбцию кости *in vitro* и *in vivo*. Молекулярные механизмы воздействия экстракта на остеокласты заключаются в подавлении сигнального пути Akt/GSK3 $\beta$ , за счет снижения фосфорилирования протеинкиназы B (Akt) и киназы гликогенсинтазы -3 бета (GSK3 $\beta$ ) и, таким образом, происходит подавление экспрессии ядерного фактора активированных T-клеток NFATc1, которые имеют решающее значение для дифференцировки остеокластов [28]. Также было выявлено ослабление высвобождения  $Ca^{2+}$  за счет ингибирования лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL). Кроме того, данные Ju-Young Kim и соавторов (2015) также свидетельствуют о том, что портулак снижал активность костной резорбции зрелых остеокластов, что сопровождалось быстрым нарушением структуры актинового кольца в зрелых остеокластах посредством регуляции специфичных генов. Эти результаты свидетельствуют о влиянии экстракта портулака на RANKL-опосредованный остеокластогенез и предполагают возможное использование его для лечения остеопороза [18].

Нефропротекторная активность. Нефропротекторный эффект был показан при использовании водного и этанольного экстракта *Portulaca oleracea* в исследованиях на крысах с цисплатин-индуцированной нефротоксичностью. Использование водных и этаноловых экстрактов до инъекции цисплатина снижало уровень мочевины и креатинина в крови. При этом некротического повреждения почечных канальцев не наблюдалось. Образование свободных радикалов является одним из механизмов нефротоксичности, индуцированной цисплатином, и антиоксиданты оказывают защитное действие против почечной токсичности, индуцированной этим препаратом. Компоненты *P. oleracea*, такие как флавоноиды (кверцетин), омега-3, аскорбиновая кислота,  $\beta$ -каротин и глутатион обладают антиоксидантными свойствами, поэтому данное растение может ингибировать пероксидное окисление липидов, инактивируя свободные радикалы и увеличивая внутриклеточную концентрацию эндогенного глутатиона, и этим самым оказывая нефропротекторное действие. Таким образом, водный экстракт *Portulaca oleracea* обладает выраженной нефропротекторной активностью и может играть многообещающую роль в лечении острого повреждения почек, вызванного нефротоксинами [25].

Гепатопротекторная активность. Показано, что водный экстракт надземных частей *Portulaca oleracea* в сочетании с ликопином эффективен при индуцированном четыреххлористым углеродом токсическом гепатите у крыс. Гепатопротекторную активность оценивали по маркерам функции

печени в сыворотке крови, а именно по концентрации аспартат- и аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, проводили гистопатологическое исследование печени. Под действием экстракта отмечено восстановление нормального уровня сывороточных маркеров повреждения печени, а также заживление поврежденной паренхимы (уменьшение степенитеатоза, центрилобулярного некроза, баллонной дегенерации, образования узлов и фиброза, вызванного введением  $CCl_4$ ), которое было сопоставимо с эффектом силимарина. Снижение уровня трансаминаз указывает на стабилизацию плазматической мембраны и защиту гепатоцитов от повреждений, вызываемых гепатотоксином [9]. Метанольный экстракт *P. oleracea* L. обладает гастро- и гепатопротекторным действием, также действует как антидот при гепатотоксичности, вызванной  $CCl_4$ , цисплатином, ацетаминофеном и высоким содержанием жиров [19, 37].

Спазмолитическая активность. Результаты исследований показали, что этилацетатный, спиртовой и гексановые экстракты портулака уменьшали спазмы гладкой мускулатуры кишечника мышей. Спазмолитическая активность экстрактов растения была сопоставима с применением атропина [13]. С.М. Кадарбагамаевым (2018) предложен препарат на основе высушенных листьев и стеблей портулака с использованием 70%раствора спирта для лечения спазма пилорической части желудка. В качестве действующего вещества в данном препарате рассматривается атропин, содержащийся в траве растения и обладающий спазмолитическим действием [2]. Также известно о противоспазматическом и расслабляющем действии портулака на гладкую мускулатуру трахеи путем стимулирующего воздействия на  $\beta$ -адренорецепторы, а также ингибирующего воздействия на мускариновые рецепторы в гладкой мускулатуре трахеи [26, 27]. Хотя имеются данные, что ряд соединений в составе портулака (олералигнан А, лолиолит, изолилиолит, дегидроллиолит, дафнетин, эскулетин, метиловый эфир транс-кумаровой кислоты) обладают антихолинэстеразной активностью [39].

Противоопухолевая активность. Полисахариды, некоторые фенольные соединения, алкалоиды и цереброзиды портулака, содержащиеся в водных и гидроэтанольных экстрактах, а также масле семян, связаны с ингибированием и предотвращением канцерогенеза в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [15, 24, 41]. Так, показано, что полисахариды портулака обладают антиоксидантной активностью, нейтрализуя супероксидный анион-радикал, 1,1-дифенил-2-пикрилгидразил (DPPH<sup>-</sup>), оксид азота и гидроксильные радикалы, что может иметь значительное профилактическое и терапевтическое значение при раке яичников [41].

Кроме того, доказана эффективность использования полисахаридов портулака для лечения рака молочной железы. Полисахариды были использованы в качестве нового иммунного адьюванта в комбинации с вакциной на основе дендритных клеток, полученных из костного мозга мыши. Более того, дендритноклеточная вакцина в сочетании с полисахаридами была способна подавлять метастазы в легких за счет снижения уровня экспрессии белка толл-подобного рецептора 4 – 4TLR4, цитозольного белка адаптера MyD88 и транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B. Экспериментальные результаты *in vivo* предполагают, что введение новой вакцины достигало значительного ингибирования роста опухоли путем индукции апоптоза и усиления иммунных реакций [24].

*Portulaca oleracea* и его компоненты показали профилактический эффект при экспериментальном раке легких, а при клиническом исследовании *P. oleracea* оказал благоприятный эффект на пациентов с аденокарциномой легкого и гепатоцеллюлярной карциномой печени, что подтверждалось гистоморфологическим исследованием [27, 37]. Данные S. Yi и соавторов (2022), полученные в эксперименте *in vitro*, показали, что экстракт портулака играет подавляющую роль в пролиферации клеток колоректального рака, снижая экспрессию гена c-Myc и циклина D1 и инактивируя сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин [40].

## Заключение

Таким образом, очевидно, что *Portulaca oleracea*, являясь сорным растением с неограниченными сырьевыми ресурсами, содержит ряд фитоконпонентов, обуславливающих возможность использования его в различных терапевтических целях. Исследования отечественных и зарубежных ученых подтверждают, что портулак огородный является перспективным сырьем для производства лекарственных препаратов для терапии различных патологических состояний, таких как сахарный диабет, дислипидемия, токсическое поражение печени и почек, грибковые и бактериальные инфекции, воспалительные реакции, онкологические заболевания и др. Результаты исследований говорят о необходимости дальнейшего изучения химического состава растения, стандартизации сырья, проведения ряда доклинических и клинических испытаний с целью

максимального раскрытия его терапевтического потенциала и внедрения в отечественную медицину.

## Литература (references)

1. Бузова Т.Е. Биологическая безопасность сырья и продуктов питания. Потенциально опасные вещества биологического происхождения. - СПб: НИУ ИТМО, 2014. – 136 с. [Burova T.E. *Biologicheskaja bezopasnost' syr'ja i produktov pitaniya. Potencial'no opasnye veshhestva biologicheskogo proishozhdenija*. Biological safety of raw materials and food. Potentially dangerous substances of biological origin. - St. Petersburg: NIU ITMO, 2014. – 136 p. (in Russian)]
2. Кадарбагамаев С.М. Биотехнологический потенциал портулака огородного (Portulacaoleracea) // Физико-химическая биология: материалы VI международной научной Интернет-конференции. – Ставрополь, 2018. - С. 66-68. [Kadabagamaev S.M. *Fiziko-himicheskaja biologija: materialy VI mezhdunarodnoj nauchnoj Internet-konferencii*. Physico-chemical biology: proceedings of the VI International Scientific Internet Conference. – Stavropol, 2018. – P. 66-68. (in Russian)]
3. Каюмов Х.Ю., Файзуллаева З.Р., Сафарова У.С., Ахмедова Г.Б., Асатуллаев Ж.Н. Противомикробная активность экстракта дикорастущего лекарственного растения *Portulaca oleracea* L. // *Universum: химия и биология*. – 2020. – Т.78, №12. URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/10995>. [Kayumov Kh.Y., Fayzullayeva Z.R., Safarova U.S., Akhmedova G.B., Asatullayev J.N. *Universum: himija i biologija*. *Universum: chemistry and biology*. – 2020. – V.78. – N12. URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/10995>. (in Russian)]
4. Киниченко А.А., Тржецинский С.Д. Исследование количественного содержания полисахаридов в траве портулака огородного и портулака крупноцветкового // *Рецепт*. – 2018. – Т.21, №6. – С. 843-847. [Kinichenko A.A., Trzhecinskij S.D. *Recept*. *Recipe*. – 2018. – V.21, N6. – P. 843-847. (in Russian)]
5. Нассер Р.А., Никулин А.В., Ямщикова С.И., Потанина О.Г. // Содержание восстанавливающих сахаров в лекарственном растительном сырье *Portulaca oleracea* L. // *Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения: сборник трудов Седьмой научной конференции с международным участием*. - Москва, 2019. – С. 247-253. [Nasser R.A., Nikulin A.V., Yamshchikova S.I., Potanina O.G. *Sovremennye tendencii razvitija tehnologi jzdorov'esberezhenija: sbornik rudov Sed'moj nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem*. Current trends in the development of health-saving technologies. Proceedings of the Seventh Scientific Conference with international participation. – 2019, Moscow. – P. 247-253. (in Russian)]
6. Нассер Р.А., Потанина А.В., Никулин О.Г. Содержание суммы органических кислот в траве *Portulaca oleracea* L. // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. – 2021. – № 4(34). – С. 21-31. [Nasser R.A., Potanina O.G., Nikulin A.V. *Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv*. *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. – 2021. – N4(34). – P. 21-31. (in Russian)]
7. Глеубаева М.И., Ишмуратова М.Ю., Датхаев У.М., Гемеджиева Н.Г., Флисюк Е.В., Абдуллабекова Р.М. Фармакогностическое изучение сырья *Portulaca oleracea* L. // *Фармация Казахстана*. – 2019. – №10. – С. 33-38. [Tleubayeva M.I., Ishmuratova M.Yu., Datkhayev U.M., Gemedjiyeva N.G., Flisyuk E.V., Abdullabekova R.M. *Farmacija Kazahstana*. *Pharmacy of Kazakhstan*. – 2019. – N10. – P. 33-38. (in Russian)]
8. Фарходов Ф.Ф., Убайдуллаев К.А., Дусматов А.Ф. Определение минерального состава травы портулака огородного (*Portulaca oleracea* L.) // *ScienceTime*. – 2019. – Т.62, №2. – С. 67-71. [Farhodov F.F., Ubajdullaev K.A., Dusmatov A.F. *Science Time*. *Science Time*. – 2019. – V.62, N2. – P. 67-71. (in Russian)]
9. Anusha M., Venkateswarlu M., Prabhakaran V., Taj S.S., Kumari B.P., Ranganayakulu D. Hepatoprotective activity of aqueous extract of *Portulaca oleracea* in combination with lycopene in rats // *Indian Journal of Pharmacology*. – 2011. – N43(5). – P. 563-567. DOI: 10.4103/0253-7613.84973.
10. Bang K.B., Choi J.H., Park J.H., Lee S., Rho M.C., Lee S.W., Lee S., Shin J.E. Effect of *Portulaca oleracea* L. extract on functional constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2022. – N28(4). – P. 296-303. DOI: 10.4103/sjg.sjg\_400\_21.
11. Baradaran Rahimi V., Rakhshandeh H., Raucci F. et al. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activity of *Portulaca oleracea* Extract on LPS-Induced Rat Lung Injury // *Molecules*. – 2019. – N24(1). DOI: 10.3390/molecules24010139.
12. Barakat L.A., Mahmoud R.H. The antiatherogenic, renal protective and immunomodulatory effects of Purslane on hypercholesterolemic rats // *North American Journal of Medical Sciences*. – 2011. – N3(9). – P. 351-357. DOI: 10.4297/najms.2011.3351.
13. Catap E.S., Kho M.J.L., Jimenez M.R.R. In vivo nonspecific immunomodulatory and antispasmodic effects of common purslane (*Portulaca oleracea* Linn.) leaf extracts in ICR mice // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2018. – N215. – P. 191-198. DOI: 10.1016/j.jep.2018.01.009.

14. Chowdhary Cherukuri, Meruva Anusha, Naresh K., Elumalai A. A review on phytochemical and pharmacological profile of *Portulaca oleracea* L. // *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*. – 2013. – N4(1). – P. 34-37. DOI:10.7897/2277-4343.04119.
15. de Souza P.G., Rosenthal A., Ayres E.M.M., Teodoro A.J. Potential Functional Food Products and Molecular Mechanisms of *Portulaca oleracea* L. on Anticancer Activity: A Review // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2022. – N2022. – 7235412. DOI: 10.1155/2022/7235412.
16. Duan Y., Ying Z., Zhang M. et al. Two new homoisoflavones from *Portulaca oleracea* L. and their activities // *Natural Product Research*. – 2022. – N 36(7). – P. 1765-1773. DOI: 10.1080/14786419.2020.1815742.
17. Ebrahimian Z., Razavi B. M., Mousavi Shaegh S.A., Hosseinzadeh H. Effects of *Portulaca oleracea* L. (purslane) on the metabolic syndrome: A review // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2022. – N 25(11). – P. 1275-1285. DOI: 10.22038/IJBMS.2022.63264.13967
18. Erkhembaatar M., Choi E.J., Lee H.Y. et al. Attenuated RANKL-induced cytotoxicity by *Portulaca oleracea* ethanol extract enhances RANKL-mediated osteoclastogenesis // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2015. – N15(226). DOI: 10.1186/s12906-015-0770-9.
19. Farkhondeh Tahereh, Samarghandian Saeed, Azimi-Nezhad Mohsen, Hozeifi Soroush. The Hepato-protective Effects of *Portulaca oleracea* L. extract: Review // *Current Drug Discovery Technologies*. – 2019. – N16(2). – P. 122-126. DOI: 10.2174/1570163815666180330142724.
20. Fu J., Wang H., Dong C., Xi C., Xie J., Lai S., Chen R., Kang J. Water-soluble alkaloids isolated from *Portulaca oleracea* L. // *Bioorganic Chemistry*. – 2021. – V.113. – 105023. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105023
21. Fu Q., Zhou S., Yu M., Lu Y., He G., Huang X., Huang Y. *Portulaca oleracea* Polysaccharides Modulate Intestinal Microflora in Aged Rats in vitro // *Frontiers in Microbiology*. – 2022. – N13. – 841397. DOI: 10.3389/fmicb.2022.841397
22. He Y., Long H., Zou C. et al. Anti-nociceptive effect of *Portulaca oleracea* L. ethanol extracts attenuated zymosan-induced mouse joint inflammation via inhibition of Nrf2 expression // *Innate immunity*. – 2021. – N27(3). – P. 230-239. DOI:10.1177/1753425921994190.
23. Jalileh Jalali, Ghasemzadeh Rahbardar Mahboobeh // Ameliorative effects of *Portulaca oleracea* L. (purslane) on the metabolic syndrome: A review // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2022. – N299(5). – 115672. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115672.
24. Jia G., Shao X., Zhao R. et al. *Portulaca oleracea* L. polysaccharides enhance the immune efficacy of dendritic cell vaccine for breast cancer // *Food and Function*. – 2021. – N12(9). – P. 4046-4059. DOI: 10.1039/d0fo02522d. PMID: 33977945.
25. Karimi G., Khoei A., Omidi A. et al. Protective effect of aqueous and ethanolic extracts of *Portulaca oleracea* against cisplatin induced nephrotoxicity // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2010. – N13(2). – P. 31-35. DOI:10.22038/IJBMS.2010.5079.
26. Khazdair R.M., Anaeigoudari A., Kianmeher M. Anti-Asthmatic Effects of *Portulaca oleracea* and its Constituents, a Review // *Journal of Pharmacopuncture*. – 2019. – N22(3). – P. 122-130. DOI: 10.3831/KPI.2019.22.016.
27. Khazdair M.R., Saadat S., Aslani M.R., Shakeri F., Boskabady M.H. // Experimental and clinical studies on the effects of *Portulaca oleracea* L. and its constituents on respiratory, allergic, and immunologic disorders, a review // *Phytotherapy Research*. – 2021. – N35(12). – P. 6487-6488. DOI: 10.1002/ptr.7268.
28. Kim J.Y., Oh H.M., Kwak S.C. et al. Purslane suppresses osteoclast differentiation and bone resorbing activity via inhibition of Akt/GSK3 $\beta$ -c-Fos-NFATc1 signaling in vitro and prevents lipopolysaccharide-induced bone loss in vivo // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2015. – N38(1). – P. 66-74. DOI: 10.1248/bpb.b14-00567.
29. Kumar A., Sreedharan S., Kashyap. AK, Singh P, Ramchiary N. A review on bioactive phytochemicals and ethnopharmacological potential of purslane (*Portulaca oleracea* L.) // *Heliyon*. – 2021. – N 88(1). – e08669. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08669.
30. Lee A.S., Lee Y.J., Lee S.M. et al. *Portulaca oleracea* ameliorates diabetic vascular inflammation and endothelial dysfunction in db/db Mice // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2012. – N2012. – 741824. DOI:10.1155/2012/741824.
31. Lv W.J., Huang J.Y., Li S.P. et al. *Portulaca oleracea* L. extracts alleviate 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in mice // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – N9. – 986943. DOI: 10.3389/fnut.2022.986943.
32. Nayaka Hanumantappa B., Londonkar Ramesh L., Umesh Madire K., Tukappa Asha. Antibacterial Attributes of Apigenin, Isolated from *Portulaca oleracea* L. // *International Journal of Bacteriology*. – 2014. – N2014. – P. 1-8.
33. Ojah E., Oladele E., Chukwuemeka P. Phytochemical and antibacterial properties of root extracts from *Portulaca oleracea* Linn. (Purslane) utilised in the management of diseases in Nigeria // *Journal of Medicinal Plants for Economic Development*. – 2021. – N5(1). – P. 1-7. DOI:10.4102/jomped.v5i1.103.
34. Pakdel R., Vatanchian M., Niazmand S., Beheshti F., Rahimi M., Aghae A., Hadjzadeh M.A. Comparing the effects of *Portulaca oleracea* seed hydro-alcoholic extract, valsartan, and vitamin E on hemodynamic changes, oxidative stress parameters and cardiac hypertrophy in thyrotoxic rats // *Drug and Chemical Toxicology*. – 2022. – N45(1). – P. 14-21. DOI: 10.1080/01480545.2019.1651330.

35. Pragda S.S., Kuppast I.J., Mankani K.L., Ramesh L. Evaluation of antihyperlipidemic activity of leaves of *Portulaca oleracea* Linn against dexamethasone induced hyperlipidemia in rats // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2012. – N4. – P. 279-283.
36. Rao B.M., Ramasamy Kavitha, Subash K.R., Chariyan B.V., Rao N.J. Evaluation of anti-arthritic activity of pet-ether extract of *Portulacaoleracea*//International Journal of Aplied Biology and Pharmaceutical Technology. – 2012. – N3(3). – P. 144-148.
37. Tahereh Farkhondeh, Saeed Samarghandian. The therapeutic effects of *Portulaca oleracea* L. in hepatogastric disorders // Gastroenterología y Hepatología. – 2019. – N42(2). – P. 127-132.
38. Wei J., Quan Q., Wang P., Wang Y., Huo T., An Q. *Portulaca oleracea* extract relieves skin barrier damage induced by increased photosensitivity after GA peeling // Cutaneous and Ocular Toxicology. – 2022. – N 41(3). – P. 257-263. DOI: 10.1080/15569527.2022.2109658.
39. Xu W., Wang J., Ju B., Lan X., Ying X., Stien D. Seven compounds from *Portulaca oleracea* L. and their anticholinesterase activities // Natural Product Research. – 2021. – N36(10). – P. 2547-2553.
40. Yi S., Jin X., Liu B., Wu P., Xiao W., Chen W. *Portulaca oleracea* extract reduces gut microbiota imbalance and inhibits colorectal cancer progression via inactivation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway // Phytomedicine. – 2022. – N105. – 154279. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154279.
41. YouGuo C., ZongJi S., XiaoPing C. Evaluation of free radicals scavenging and immunity-modulatory activities of Purslane polysaccharides // International Journal of Biological Macromolecules. – 2009. – N45(5). – P. 448-452. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2009.07.009.
42. Zhang Z., Qiao D., Zhang Y. et al. *Portulaca oleracea* L. Extract Ameliorates Intestinal Inflammation by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy // Molecular Nutrition and Food Research. – 2022. – N66(5). – e2100791. DOI: 10.1002/mnfr.202100791.

### Информация об авторах

*Михайлова Елена Владимировна* – кандидат биологических наук, ассистент кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: milenok2007@mail.ru

*Попов Сергей Сергеевич* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: popov-endo@mail.ru

*Бредихина Татьяна Александровна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: bredichina-tat@yandex.ru

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

Поступила 17.05.2023

Принята к печати 28.09.2023

**ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

УДК 616-001.3

3.2.3 Общественное здоровье, организация и социология здравоохранение

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3. 29 EDN: NBZYKM

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ЯТРОГЕНИИ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ**© Дмитриев И.В.<sup>1,2</sup>, Игнатова Н.Б.<sup>1</sup>, Абросимов С.Ю.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский областной институт патологии, Россия, 214018, Смоленск, проспект Гагарина, 27<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Оценить исторические и современные подходы к ятрогенной патологии и наметить пути её снижения.

**Методика.** Изучение с последующим анализом нескольких десятков работ, в т.ч. нормативно-правовых документов, касающихся качества оказания медицинской помощи.

**Результаты.** Представленные данные по качеству оказания медицинской помощи свидетельствуют, что в данной проблеме есть еще немало направлений, интенсивная работа по которым может дать хороший эффект. Вероятно, для координации этой деятельности будет необходима научно проработанная концепция. Возможно, целесообразно в эту концепцию включить такие мероприятия, как проведение научных разработок по проблеме качества медицинской помощи (МП); изменение программ и методов подготовки медицинских кадров; совершенствование мотивации медицинских работников к высокому качеству их работы; изменение объема и структуры финансирования здравоохранения; увеличение количества общественных организаций врачей, пациентов; введение открытой отчетности о случаях причинения вреда здоровью пациента при оказании МП; формирование систем независимого рейтинга лечебных учреждений и врачей; введение страхования профессиональной медицинской деятельности, в том числе применение системы ответственности без вины; введение систем поощрения для медицинских работников и лечебных учреждений за самостоятельную публикацию о своих случаях причинения вреда здоровью пациента при оказании МП; создание специализированного государственного учреждения по управлению качеством МП; оптимизация цифровизации здравоохранения, в том числе и для контроля за случаями причинения вреда здоровью пациента при оказании МП.

**Заключение.** Преимущественное использование лишь административных и уголовно-правовых методов для снижения количества случаев причинения вреда здоровью пациента при оказании МП не дает достаточного эффекта. Хотя это не исключает совершенствование законодательства по данному вопросу. В частности, для более дифференцированного подхода все случаи причинения вреда здоровью пациента при оказании МП желательно разделить на четыре вида: несчастный случай; ошибка медицинского работника; ятрогения и дефект оказания МП, закрепив эти понятия в законодательстве. Возможно, разработка многосторонней концепции по снижению количества нарушений при оказании МП позволит уменьшить их число. Но эта концепция должна быть утверждена на государственном уровне и иметь необходимое финансирование. При обсуждении этой стратегии важно достичь единых взглядов медицинских работников и пациентов на эту проблему. Ведь у них одна цель – это сохранение здоровья.

**Ключевые слова:** ятрогения, качество медицинской помощи, врачебная ошибка, дефект оказания медицинской помощи

**SOME ASPECTS OF THE PROBLEM OF IATROGENISM: PAST, PRESENT AND FUTURE**Dmitriev I.V.<sup>1,2</sup>, Ignatova N.B.<sup>1</sup>, Abrosimov S.Yu.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** Evaluate historical and modern approaches to iatrogenic pathology and outline ways to reduce it.

**Methods.** Study and subsequent analysis of several dozen works, including regulatory documents related to the quality of medical care.

**Results.** The presented data on the quality of medical care indicate that there are still many areas in this problem, intensive work on which can give a good effect. Probably, a scientifically developed concept will be needed to coordinate this activity. It may be advisable to include in this concept such activities as conducting scientific research on the problem of the quality of medical care; changing programs and methods of training medical personnel; improving the motivation of medical workers to high quality of their work; changing the volume and structure of healthcare financing; increasing the number of public organizations of doctors, patients; introducing open case reporting causing harm to the patient's health when providing of medical care; formation of systems of independent rating of medical institutions and doctors; introduction of insurance of professional medical activity, including the use of a system of responsibility without fault; introduction of incentive systems for medical workers and medical institutions for self-publication of their cases of harm to the patient's health when providing of medical care; creation of a specialized state institution for quality management of medical care; optimization of digitalization of healthcare, including for monitoring cases of harm to the patient's health during the provision of medical care.

**Conclusions.** The preferential use of only administrative and criminal law methods to reduce the number of cases of harm to the patient's health when providing of medical care does not give sufficient effect. Although this does not exclude the improvement of legislation on this issue. In particular, for a more differentiated approach, it is desirable to divide all cases of harm to the patient's health during the provision of medical care into four types: accident; error of a medical worker; iatrogenism and a defect in the provision of medical care, fixing these concepts in legislation. Perhaps the development of a multilateral concept to reduce the number of violations in the provision of medical care will reduce their number. But this concept must be approved at the state level and have the necessary funding. When discussing this strategy, it is important to achieve common views of medical professionals and patients on this problem. After all, they have one goal – to preserve health.

*Keywords:* iatrogenism, quality of medical care, medical error, defect of medical care

### Введение

В Федеральном законе от 21.11.2011 №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» имеется статья 4, согласно пункта б которой, одним из основных принципов охраны здоровья является «доступность и качество медицинской помощи». При этом государство в этой же статье дает гарантию по приоритетам интересов пациента при оказании медицинской помощи, профилактики в сфере охраны здоровья и охраны здоровья детей; социальной защищенности граждан в случае утраты здоровья; ответственности органов государственной власти и органов местного самоуправления, должностных лиц организаций за обеспечение прав граждан в сфере охраны здоровья; недопустимости отказа в оказании медицинской помощи; соблюдению врачебной тайны.

«Errare humanum est» – «Человеку свойственно ошибаться». В самой природе человека заложена как возможность совершать гениальные открытия, так и способность ошибаться. Это две стороны одной медали. При лечении больных врачи ошибались во все времена и во всех странах. Но даже в древности старались подходить дифференцированно к ответственности лекаря за результаты его лечения. Хотя в Древней Индии, в Древнем Египте, в Древней Греции, в Древнем Риме и других странах подходы и методы очень сильно отличались. Например, в Вавилоне в Законах царя Хаммурапи (1793-1750 гг. до н.э.) ответственность врача зависела не только от степени причиненного вреда, но и от того к какому социальному классу принадлежал больной. Так после смерти раба врач должен был взамен отдать другого раба. На Руси в 1490 г. казнили лекаря Леона, который не смог вылечить сына великого князя Иоанна III [6]. Царь Петр I издал Боярский приговор от 4.03.1686 № 1171 «О наказании лекарей за умерщвление больных по умыслу и по неосторожности». Согласно этого документа, умышленное причинение смерти влекло за собой смертную казнь, а неосторожное – ссылку. В 19 веке во «Врачебном Уставе России» (1857 г.) было написано: «...когда медицинским начальством будет признано, что врач, оператор, акушер или повивальная бабка по незнанию своего искусства делают явные или менее важные в оном ошибки,

то им воспрещается практика, доколе они не выдержат нового испытания и не получат свидетельства в надлежащем знании своего дела...». Однако, в зависимости от правонарушения, наказание могло быть и иным в виде выговора, церковного покаяния, штрафа, ареста, тюремного заключения до шести месяцев и более.

Менялась и терминология. Например, термин «врачебная ошибка» нередко использовал в своих работах Н.И. Пирогов [23]. И.В. Давыдовский, считал врачебную ошибку добросовестным заблуждением врача, при отсутствии элементов халатности, небрежности и профессионального невежества [9], что исключает умысленность данного деяния. Известно более шестидесяти пяти определений этого понятия, однако в официальные документы понятие «врачебная ошибка» не попало, как и понятие «ятрогения».

Сам термин «ятрогения» (др.-греч. *ιάτρος* «врач» + *γενεά* «рождение») ввёл в 1925 г. немецкий психиатр О.С.Е. Bumke в работе «Врач как причина душевных расстройств». Это понятие долго использовалось преимущественно по отношению к оценке нарушений в работе психиатров. Позднее его стали применять ко всем дефектам в работе медицинского персонала.

## Методика

Изучение с последующим анализом нескольких десятков работ, в т.ч. нормативно-правовых документов, касающихся качества оказания медицинской помощи.

## Результаты исследования и их обсуждение

Качество МП – один из основных принципов системы российского здравоохранения. Под качеством МП согласно Федерального закона от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» понимается «совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата». Согласно этого же закона, «медицинская помощь – комплекс мероприятий, направленных на поддержание и (или) восстановление здоровья и включающих в себя предоставление медицинских услуг». На качество МП влияют множество факторов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает, что в основе качества МП лежат: безопасность, эффективность, ориентация на потребности людей, своевременность, справедливость, интеграция между всеми уровнями здравоохранения, максимальное использование имеющихся ресурсов. Все это по мнению ВОЗ обеспечивается: целостностью системы здравоохранения; адекватным управлением; компетентными кадрами; своевременным и полноценным финансированием; наличием информационных систем для постоянного контроля качества МП; достаточностью лекарственного обеспечения; наличием в медицинских учреждениях современного оборудования и технологий. В разных странах применяют разные методики опроса по отношению к системе здравоохранения. Иногда они несравнимы. И хотя данные по разным источникам несколько разнятся, однако медицинские услуги положительно оценили 81% населения Австралии, 76% – Голландии, 74% – Англии, 53% – Польши, 42% – Венгрии [3]. Министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко привел данные, что в 2022 году в России показатель удовлетворенности населения МП был наиболее высоким по сравнению с предыдущими годами и составил 41,4%.

Современное развитие здравоохранения привело к тому, что сегодня очень мало полностью безопасных для пациента методов диагностики и лечения болезней, которые, наоборот, становятся все более «агрессивными». И влияние «человеческого фактора» на качество МП, к сожалению, не снижается. Да и изменение реактивности организма человека из-за экологических, социальных и других факторов увеличивает частоту аномальных реакций на лечебные и диагностические мероприятия.

Совершенствовать качество МП можно, выявляя её дефекты и пытаясь устранить причины их возникновения. Но лучше изначально предвидеть и ликвидировать саму возможность возникновения нарушений при оказании МП. В технике это концепция «защиты от дурака», которая была предложена японским инженером Сигэо Синго в шестидесятые годы прошлого века. С человеком, к сожалению, все сложнее. Хотя, и выявленные дефекты МП дают достаточно много информации. Вопрос только как используются эти данные. Например, патологоанатомическая служба еще в советское время, начиная с 1983 года в ряде регионов России, была реорганизована в отдельные патологоанатомические бюро и выведена из подчинения администрации лечебно-

профилактических учреждений. Это было сделано во многом именно в целях объективной статистики причин смерти и выявления дефектов оказания МП. Но вот механизм ликвидации причин этих дефектов практически отсутствует. Ведь часто в основе дефектов оказания МП, наряду с индивидуальными особенностями больного, навыками врача и работой медицинского учреждения, имеется множество других факторов. Их причинно-следственную связь с дефектом МП можно выявить только при глубоком анализе. Но все они сходятся в одну точку, реализуясь в виде негативных последствий для здоровья пациента.

В России контроль за безопасностью и качеством медицинской деятельности осуществляется на нескольких уровнях: 1) государственный (Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и др.); 2) ведомственный (органы исполнительной власти, например, Департамент здравоохранения города Москвы); 3) вневедомственный (фонды обязательного медицинского страхования, страховые организации и др.); 4) внутренний (органы и организации государственной, муниципальной и частной форм здравоохранения); 5) некоммерческие организации (ассоциации пациентов, врачей и др.). На каждом уровне имеются свои цели и механизмы их реализации. Например, в системе внутреннего контроля качества МП это: изучение мнения пациентов о качестве МП; проведение контроля качества МП конкретным больным; обнаружение дефектов оказания МП, их причин и последствий для здоровья конкретных пациентов; оценка целесообразности использования кадровых и материальных средств при оказании МП; постоянный мониторинг качества оказания МП; подготовка предложений для ликвидации причин дефектов оказания МП и повышение её качества. Косвенно информацию о качестве МП можно получить из некоторых ежегодных отчетов МЗ РФ и отчетов правительства по разделу «Здравоохранение» и т.д. Предлагаются и оценочные критерии функционирования системы здравоохранения РФ [19,27]. Но все вышеуказанные документы содержат разные и часто несравнимые показатели, которые к тому же не имеют реального механизма ликвидации выявленных дефектов.

Государство постоянно совершенствует меры по повышению качества МП. Один из последних документов – это приказ МЗ РФ от 31.07.2020 N 785н «Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности», есть и методические рекомендации Росздравнадзора по организации внутреннего контроля качества... В этих документах имеется много направлений деятельности: разные виды безопасности (лекарственная безопасность, медицинских изделий, хирургическая, среды, эпидемиологическая); преэмптентность МП; система управления персоналом; ориентированность на пациента; оказание МП на принципах доказательной медицины; использование клинических рекомендаций и т.д. При этом мнение пациентов является решающим для оценки работы учреждения [22]. Все вроде логично в документах, но качественная МП – это результат многих составляющих, и прежде всего работы всех заинтересованных сотрудников медицинского учреждения. И ключевые слова здесь «всех заинтересованных», а эти «все» – очень разные, так же, как и степень их заинтересованности. Поэтому получить высококачественную МП можно только жестко регламентируя работу каждого положительно мотивированного сотрудника в виде целостной системы лечебных и профилактических мероприятий с контролем по принципу обратной связи. И при этом людям надо обеспечить хорошие условия трудовой деятельности (доброжелательной поликлиника может быть только, если персонал доволен своей работой и её условиями.) От сотрудников зависит многое, но далеко не все. Важен и уровень финансирования учреждения, и правовое обеспечение организации системы закупок, и структура системы здравоохранения и еще десятки составляющих. Например, скорая помощь вовремя не придет к больному, если после метели коммунальные службы вовремя не очистили дороги и т.д. Непосредственная ответственность за качество МП в конкретном лечебном учреждении лежит на главном враче, который знает проблемы своего учреждения, но вот решить их одновременно он не может по ряду причин, т.к. многие из них лежат вне сферы здравоохранения (образовательные, законодательные, финансово-экономические, организационные, этические и т.д.). И тогда ему приходится разбираться уже со случаями нарушений при оказании МП. В настоящее время чаще всего их называют ятрогенией.

Определений ятрогении очень много. Вот одно из них: «Ятрогения – групповое понятие, объединяющее всё разнообразие патологических состояний (нозологических форм, синдромов, патологических процессов), развившихся в результате любых (правильно, своевременно и по показаниям проведенных, или ошибочных, проведенных с дефектами) медицинских мероприятий (профилактических, диагностических, анестезиологических, лечебных, реанимационных, косметических или реабилитационных)» [11]. Но в это определение обязательно надо добавить, что должна быть объективно доказана прямая причинно-следственная связь между воздействием и неблагоприятным последствием для пациента. В ином случае, любое прикосновение к пациенту

медицинского работника или даже беседу с ним на любую тему при наличии впоследствии у него неблагоприятных последствий можно истолковать, как ятрогению.

Имеются различные классификации ятрогений. В МКБ-10 (1989), преимущественно два раздела включают диагнозы, связанные, в том числе, и с повреждениями органов ятрогенного характера: 1) Осложнения хирургических и терапевтических вмешательств, не классифицированные в других рубриках (Т80-Т88); 2) Осложнения терапевтических и хирургических вмешательств (У40- У84). В других классах, относящихся к системам органов, также имеются коды для отдельных процедур и их последствий. Другая классификация по этиологии включает ятрогении, возникшие при: 1) профилактических мероприятиях; 2) диагностике состояний и заболеваний; 3) применении лекарственных препаратов; 4) лучевой диагностике или лечении; 5) применении медицинских инструментов, материалов, устройств; 6) переливании крови или её компонентов; 7) использовании наркоза и других методов обезболивания; 8) хирургических вмешательств; 9) нарушения принципов деонтологии. Этот перечень можно дополнять и совершенствовать бесконечно, т.к. прогресс не стоит на месте. Нередко ятрогении выявляются только на этапе исследования тела умершего и поэтому с ними сталкиваются вначале патологоанатомы, а потом подключаются и судебно-медицинские эксперты. С точки зрения морфологов [20], ятрогении делятся на три категории: I категория – патологические процессы и реакции, патогенетически не связанные с основным заболеванием или его осложнениями и не играющие существенной роли в танатогенезе; II категория – патологические процессы, реакции и осложнения, возникшие после медицинских воздействий, проведенных по обоснованным показаниям и выполненным правильно; III категория – патологические процессы, после неадекватных, ошибочных или неправильно выполненных медицинских воздействий, которые послужили причиной смерти больного.

Ятрогении имеют место во всех странах. «Каждую минуту от небезопасного оказания МП умирает по меньшей мере один человек» – сказал Генеральный директор ВОЗ д-р Тедрос Адханом Гебрейесус [8]. В докладе Института медицины США «Человеку свойственно ошибаться» (1999г.) указано, что в данной стране умирает в год от ошибок врачей 98 тысяч человек, что наносит экономике ущерб в размере 20 млрд долл. в год. Ежегодно нарушение правил выполнения оперативных вмешательств приводит у 25% пациентов к осложнениям. При этом около миллиона пациентов умирают во время или сразу после операции. В США в период с 2010 по 2015 гг. меры по повышению безопасности пациентов в государственных больницах позволили сэкономить около 28 млрд долларов [8]. Проблема имеет место быть во всех странах, что обусловило появление Всемирного дня безопасности пациентов (17 сентября каждого года), который был учрежден в мае 2019 г. решением 72-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения.

По России официальной статистики ятрогений не ведется. Хотя, по косвенным признакам их примерно можно посчитать. Это понимают и в министерстве здравоохранения РФ. Так в 2020 г. министр МЗ РФ М.А. Мурашко сказал: «Мы теряем – я не буду целенаправленно называть цифру, у нас есть оценочные данные по летальным исходам и неблагоприятным, есть официальная статистика по фонду – но это, фактически, на сегодняшний день, если мы посмотрим с тяжелыми осложнениями, это более 70 тысяч человек в год».

Поэтому с одной стороны, надо бороться с нарушениями при оказании МП, а с другой – сколько их и какие они не очень понятно. Попытки оценить реальное количество дефектов оказания МП и предотвратить их делались неоднократно. В 90-е годы создали систему обязательного медицинского страхования. Эта структура регулярно проводит экспертизы качества МП, но сводного реестра по нарушениям МП в открытом доступе нет. При этом 20% пациентов, лечившихся в системе обязательного медицинского страхования, испытывали потребность в защите своих прав. Но реализовать свои права смогли 43% из тех, кто хотел это сделать. А 17% столкнулись с непреодолимыми для них трудностями (отказом, отсутствием информации о том, куда надо обращаться и т.д.) [26]. Скорее всего, это обусловлено тем, что в федеральных законах от 29.11.2010 № 326 «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» не расписан детально механизм возмещения ущерба пациенту, возникший при ненадлежащем оказании ему МП. Возможно, именно этим обусловлено появление постановления пленума Верховного суда РФ от 15.11.2022 № 33 «О практике применения судами норм о компенсации морального вреда», в котором написано: «На медицинскую организацию возлагается не только бремя доказывания отсутствия своей вины, но и бремя доказывания правомерности тех или иных действий (бездействия), которые повлекли возникновение морального вреда». И здесь важно не свалиться в другую крайность под названием «потребительский экстремизм». Поэтому, необходимо равное соблюдение прав медицинских работников и пациентов.

Определенную помощь в уменьшении количества дефектов МП могло бы дать право выбора врача и лечебного учреждения, которое дано пациенту. Но больному непонятно, по каким критериям

выбирать лечебное учреждение и конкретного врача, в т.ч. и в негосударственном секторе медицины. Много лет находится в «подвешенном» состоянии вопрос о создании региональных рейтингов врачей и лечебных учреждений, хотя бы по данным Росздравнадзора и Роспотребнадзора, не говоря о других механизмах [1].

Относительно ответственности за дефекты при оказании МП есть две крайние точки зрения. Одна из них: жизнь – это болезнь, которая всегда заканчивается летально, а медицинские работники лишь присутствуют при этом процессе. Другая точка зрения: так как имеет место смерть человека и ему оказывали МП, то эта смерть всегда нуждается в уголовно-правовой оценке. Вероятно, между этими точками зрения стоит найти золотую середину и детально её оговорить, не забывая про «бриту Оккама». Хотя это решать всему обществу, каждый из членов которого рано или поздно обратится за помощью к врачу.

Еще одним направлением по уменьшению количества ятрогений в России является работа правоохранительных ведомств. Считается, что случаи причинения существенного вреда здоровью пациента при оказании МП, являясь разновидностью преступлений против жизни и здоровья человека, обладают высокой степенью общественной опасности, т.к. формируют негативное отношение общества к системе здравоохранения. При этом гражданско-правовые и административные методы борьбы с этими преступлениями якобы не очень эффективны. Вот прямая цитата из научного труда: «Официальной статистики нарушений прав пациентов, совершаемых медицинскими работниками, фактически не существует. Определенное представление о состоянии преступности в сфере здравоохранения дают СМИ и обращения граждан в правоохранительные органы. При этом следует отметить, что органы здравоохранения тщательно скрывают реальное положение дел. Российская медицина утрачивает свой авторитет у граждан. Все это способствует криминализации рассматриваемой сферы и росту ятрогенных преступлений» [30]. Детально изучаются и способы сокрытия ятрогенных преступлений. При этом непосредственно действия по их сокрытию (заведомо ложные показания, служебный подлог, принуждение к даче ложных показаний) могут образовать самостоятельный состав преступления [31]. То есть постепенно начинает формироваться уже отрасль науки, специализирующаяся на исследовании случаев причинения вреда здоровью пациента при оказании МП медицинским персоналом [14]. Однако при этом не надо забывать разницу между правонарушением и преступлением.

Чаще всего сотрудников лечебно-профилактических учреждений привлекают к уголовной ответственности по ч.2 ст.109 Уголовного кодекса Российской Федерации (УК РФ) (причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения профессиональных обязанностей). Немало уголовных дел и по ч.2 ст.118 УК РФ (причинение тяжкого вреда здоровью вследствие ненадлежащего исполнения профессиональных обязанностей), а также ст.124 УК РФ (неоказание МП). Иногда применяются ст.293 УК РФ (халатность) и ст. 238 УК РФ (оказание услуг или выполнение работ, не отвечающих требованиям безопасности).

Но несмотря на все перечисленные меры, количество дефектов МП растет (хотя статистические данные по ятрогениям крайне отрывочные и скудные). Так количество жалоб на медицинский персонал в Следственный комитет России (СКР) в 2012 г. составило 2 100, в 2016 г. – 4 947, в 2017 г. – 6 050, 2018 г. – 6 623, в 2019 г. – 6 599, в 2021 г.– 6248. Соответственно возбуждено уголовных дел: 311, 878, 1 791, 2 229, 2 168, 2095. Следовательно, уголовные дела возбуждаются примерно в 30% жалоб, но за 9 лет число уголовных дел увеличилось в 6,7 раза. В 2021 г. в суд передали 176 дел, что составляет 8,4% от количества возбужденных дел. Из них 79% по статьям «причинение тяжкого вреда по неосторожности» (ч. 2 ст. 118 УК РФ) и «причинение смерти по неосторожности» (ч. 2 ст. 109 УК РФ). В 10% предъявлены обвинения в оказании медицинских услуг, не отвечающих требованиям безопасности жизни и здоровья потребителей, повлекших причинение тяжкого вреда здоровью, либо смерть пациента [29].

По данным Российского центра судебно-медицинской экспертизы МЗ РФ распределение дел, заведенных на медицинских работников, касалось в 25,6% – хирургов, в 20,9% – акушеров-гинекологов, в 14,3% – терапевтов. Остальные специальности составляли менее 10% (педиатры, нейрохирурги, анестезиологи-реаниматологи, онкологи и т.д.). Из общего количества уголовных и гражданских дел лечебно-тактические ошибки отмечались в 21% случаев, а в 47% случаев имели место диагностические и лечебные ошибки при оказании МП. В 6% случаев неблагоприятный исход оказания МП произошел в результате анафилактического шока и расценивался, как несчастный случай. Ошибки медицинского персонала не были выявлены в 26% случаев [12].

Из-за сложности уголовных дел, связанных с дефектами МП, решающим для судей, обычно является заключение судебно-медицинской экспертизы. А сложность этих дел связана не только с многоэтапностью МП с большим количеством участвующих лиц и растянутостью процесса во времени, но и с корпоративностью, административной зависимостью, высокой технологичностью,

противоречием законодательных документов, индивидуальными особенностями пациента и т.д. А затягивание предварительного расследования приводит к истечению срока привлечения виновных к уголовной ответственности и неоднократным жалобам во все инстанции. По статьям: 293 УК РФ «Халатность», 109 УК РФ «Причинение смерти по неосторожности» и 118 УК РФ «Причинение тяжкого вреда по неосторожности» имеется срок давности привлечения к уголовной ответственности. А вот по статье 238 УК РФ «Производство, хранение, перевозка либо сбыт товаров и продукции, выполнение работ или оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности» срока давности нет, и часто именно поэтому следователи вынуждены переквалифицировать действия медработников на эту статью. Но здесь уже начинается спор о равнозначности понятий «медицинская услуга» и «медицинская помощь» [25].

Вероятно, ситуация с расследованием жалоб на медицинский персонал стала настолько критической, что СКР создал в 2019 г. в своей структуре ФГКУ «Судебно-экспертный центр Следственного комитета Российской Федерации» (СЭЦ СКР). Причинами его возникновения назывались очень большой срок (два-три года) выполнения судебно-медицинской экспертизы в системе МЗ РФ; недостаточная объективность выводов и ряд других. Иногда при повторной экспертизе одних и тех же документов эксперты не могут достичь консенсуса. И причин этому много. Одной из них является то, что эксперты, оценивающие качество МП на первичном этапе, вынуждены работать в условиях правовой неопределенности из-за отсутствия ряда регламентирующих документов или противоречий в них [24].

Осенью 2022 г. председатель СКР вообще запретил своим подчиненным назначать судебно-медицинские экспертизы по делам, связанным с деятельностью медицинских работников, в учреждения системы МЗ РФ, а проводить их в СЭЦ СКР. До этого, помимо государственной судебно-медицинской экспертизы в системе здравоохранения, данный вид деятельности производили частные юридические лица с лицензией на судебно-медицинскую деятельность и ФГКУ «111 Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз» Минобороны России. СЭЦ СКР за 2021 г. выполнил 308 комиссионных судебно-медицинских экспертиз и в 79% они касались случаев оказания МП. Причем передача экспертиз в СЭЦ СКР в ряде случаев была связана, в том числе, и с существенными противоречиями в выводах не менее 2-х предыдущих комиссионных экспертиз [29]. Порядок проведения судебно-медицинской экспертизы и установления причинно-следственных связей по факту неоказания или ненадлежащего оказания МП так же весьма неоднозначен. И во многом именно этим, конечно, с учетом и других факторов, объясняется две, три и более экспертиз по материалам одного и того же дела с разными выводами. Поэтому желательно, чтобы все вновь принимаемые законы и подзаконные акты, касающиеся экспертизы качества МП, (в т.ч. и исследования тел умерших), принимались бы только после юридической экспертизы на предмет отсутствия противоречий с уже действующими документами.

СЭЦ СКР – учреждение бесспорно нужное в современных условиях. Ведь в материалах любого грамотно расследованного уголовного дела содержится хороший детальный анализ причин конкретных дефектов оказания МП. Но, к сожалению, они сдаются в архив после суда, а не становятся руководством к действию по их исправлению во всех лечебных учреждениях. В ряде официальных документов, касающихся экспертизы качества МП также имеются ссылки на понятия, определений которых в законах нет. Например, расхождение диагнозов [10]. Это приводит к тому, что по г. Москве число случаев расхождений заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов по третьей категории (а это чаще всего именно ятрогении) в 2009 г. составляло 0,1%, а в 2013 г. его значение стало 0,003% [16], то есть уменьшилось в 33 раза за 4 года. При этом как критерий качества МП «отсутствие расхождения клинического диагноза и патолого-анатомического диагноза» сохранилось и в приказе МЗ РФ от 10.05. 2017 № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".

Наряду с увеличением количества жалоб на врачей, количество самих врачей в стране снижается. В 2011 г. в стране работали 619 400 врачей, в 2016 их осталось 594 000 человек. Отдельные авторы говорят о полуторакратном дефиците врачей в участковой службе и двукратном дефиците фельдшеров [4]. Министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко на «правительственном часе» в Государственной Думе РФ 23 ноября 2022 г. сказал, что в России дефицит среднего медперсонала составляет около 50 тыс., а врачей около 25-26 тыс. человек. Спикер Госдумы РФ В.В. Володин на пленарном заседании 5 апреля 2023 г., сообщил, что в городах с численностью населения 40-50 тысяч человек дефицит кадров доходит до 60 процентов, а в сельских больницах – до 80 процентов. «Значит, что-то не так». По его словам, качественная МП должна быть независима от того, где человек проживает, в Магаданской области, Якутии, Курской области или в Москве. При этом анализ различий между регионами России за 2012-2017 гг. по большому количеству показателей доступности и качества МП показывает их выраженную неоднородность с разнонаправленной динамикой различий [33].

Уголовная ответственность за отдельные виды преступлений в сфере здравоохранения безусловно должна быть, но именно за отдельные. Ведь даже доследственная проверка значительно меняет психику медицинского работника. А если это хирург, ежедневно оперирующий тяжелых больных, то, как это скажется на результатах их лечения? Да и оправдательный приговор, обычно требующий годы разбирательств – это «пиррова» победа врача, т.к. у него кардинально меняется подход к больным по принципу «как бы чего не случилось».

В отдельных случаях причиной нанесения ущерба здоровью пациента является сам пациент или факторы внешней среды. Это происходит, когда больной вольно или невольно воздействует на ход лечения своей патологией. Например, пациент без уведомления лечащего врача самостоятельно начинает принимать другие препараты. Или при обстоятельной беседе с хирургом не считает нужным сказать о наличии у него хронического заболевания, требующего приема антикоагулянтов. А это, позднее, приводит к массивному кровотечению при операции. Хорошо, если большой остается жив. Однако, если он умирает, то крайне сложно разобраться в причинах летального исхода, и кто в этом виноват. Иногда роль личности больного бывает настолько выраженной и решающей, что применяют термин «псевдоятрогения», то есть причинение вреда здоровью пациента в процессе его лечения, которое возникло не по вине медицинского работника, а связано с действием или бездействием пациента. С учетом психосоматической патологии, а также влияния факторов внешней среды, эта тема достаточно неоднозначна и обширна, чему можно посвятить отдельное исследование.

В УК РФ нет выделенных самостоятельных составов преступлений, которые были совершены медицинскими работниками, хотя подобные предложения периодически появляются [7]. Это уже было в России. В Уложении от 15.08.1845 «О наказаниях уголовных и исправительных» имелся раздел восьмой «О нарушении уставов врачебных» с отдельными статьями: за вред, причиненный при оспопрививании вследствие невежества, небрежности, отступления от правил (статья 1083), за ошибку по незнанию (статья 1080), за ненадлежащее оказание помощи родильнице или младенцу (статья 1085) и т.д. Но из Уголовного уложения от 22.03.1903 уже исключили самостоятельные составы преступлений, совершаемых фармацевтическими и медицинскими работниками. Введение отдельных статей в УК РФ конечно не уменьшит количество ятрогений, т.к. в данном случае мы будем пытаться бороться с последствиями, а не с причинами их возникновения. Плюс тогда придется вводить статьи по всем профессиональным группам (образование, культура и т.д.). Однако, для дифференцированного подхода к компенсации пациентам и ответственности медработников все нарушения при оказании МП, повлекшие негативные последствия для здоровья пациента возможно стоит разделить на четыре вида: 1) несчастный случай; 2) ошибка медицинского работника; 3) ятрогения; 4) дефект оказания МП. Соответственно, по данному вопросу необходимо будет принять ряд законодательных актов, в которых детально прописать процедуры и механизмы разных вариантов взаимодействия всех сторон. Конкретные определения и степень ответственности за них можно будет выработать только после обсуждения всеми заинтересованными сторонами медицинскими работниками, пациентами, юристами и т.д.) и достижения консенсуса. А предварительно можно предложить следующие определения вышеуказанных терминов:

- несчастный случай – это действие или бездействие медицинского работника, повлекшее за собой событие (или неожиданное стечение обстоятельств) с негативными последствиями для здоровья пациента, предвидеть которые было нельзя. Например, анафилактический шок;

- ошибка медицинского работника – это действие или бездействие медицинского работника на основе незлоумышленного заблуждения при оказании МП, повлекшее любые негативные последствия для здоровья пациента при отсутствии элементов состава преступления. Под составом преступления обычно понимают совокупность установленных уголовным законом объективных и субъективных признаков, характеризующих совершенное деяние как преступление. Хотя здесь тоже необходимы будут уточнения, т.к. понятие «состав преступления» используется часто, в том числе и в разных документах, а законодательного определения его нет [21].

- ятрогения – это действие или бездействие медицинского работника, возникшие при оказании МП и повлекшее любые негативные последствия для здоровья пациента при наличии состава преступления.

- дефект оказания МП – это действие или бездействие любого человека, повлекшее при оказании медицинской помощи любые негативные последствия для здоровья пациента, при наличии состава преступления. И здесь круг лиц значительно шире. К ответственности уже привлекается любое лицо, причастное к невозможности правильно организовать и/или оказать медицинскую помощь. Например, неправильная маркировка на заводе лекарственных средств; техник, неправильно обслуживающий кислородную станцию; производители аппаратов для наркоза, которые

воспламеняются при их эксплуатации и т.д. Это позволит по-иному смотреть на дефекты МП, своевременно выявлять глубинные причины данных нарушений и предотвращать их в дальнейшем. Конечно, определения вышеуказанных терминов несколько размыты, что может быть устранено путем широкого обсуждения. Но их отсутствие в законах приводит к еще большей неопределенности условий, по которым наступает ответственность медицинских работников (материальная, дисциплинарная, административная, гражданско-правовая, уголовная) и ещё большим отрицательным последствиям.

Роль уголовно-правовых инструментов в регулировании процесса оказания МП при правильном развитии ситуации должна уменьшаться. Тем более, что в большинстве нарушений при оказании МП обычно отсутствует преступный умысел по отношению к больному со стороны медицинского работника. При этом значение других направлений улучшения качества МП должно возрастать. Среди этих направлений можно выделить: изменение учебных программ студентов, ординаторов и врачей; разные виды страхования; увеличение мотивации к профессиональной деятельности медицинского персонала; формирование открытости медиков в выявлении нарушений при оказании МП; досудебное урегулирование конфликтов при подозрении на нарушение при оказании МП с участием медицинских ассоциаций; просветительская работа среди населения и т.д. Необходимо и совершенствование форм организации трудовой деятельности со снижением нагрузки на врача. Доктор должен думать о больном, а не о том, как правильно заполнить множество форм, отчетов и иных документов. Это можно сделать, увеличивая количество медицинского и немедицинского персонала, а также увеличивая нормативы времени на одного пациента, особенно на первичном приеме. Надо улучшать среду труда и отдыха персонала, организацию оказания МП (иногда причина ошибок связана с усталостью после ночного дежурства и последующей работой в операционной или на приеме и т.д.).

Начинать профилактику появления ятрогений надо уже в школе, прививая прежде всего желание постоянно самостоятельно получать новые знания будущим врачам и не только им. А потом поддерживать это желание при учебе в высших и средних специальных медицинских учреждениях. Необходима ориентация на качество обучения, а не на число принятых и выпущенных из учебного заведения студентов. Желательно увеличение количества разных видов мотивации к обучению, например, полноценной рейтинговой системы оценки знаний для активной и равномерной работы студентов в течение всего семестра с их борьбой за каждый балл. Понадобятся изменения в программах подготовки медицинских работников (как ВУЗах и медицинских колледжах, так и на циклах повышения квалификации медработников) с увеличением количества учебных часов по базовым предметам с ориентацией на практические навыки. В учебных программах необходимо рассмотреть максимальное количество ятрогений и детально расписать тактику их предотвращения по каждой специальности. Да и сами учебные программы должны быть одинаковыми для каждого учебного заведения России с хорошими учебниками. Все эти предложения потребуют не только законодательных, организационных и кадровых мероприятий, но и существенных финансовых затрат. Это все касается и подготовки ординаторов, а также педагогических кадров для медицинских учебных заведений.

Для снижения количества нарушений при оказании МП необходимо их открыто обсуждать, чтобы устранить прежде всего их причины. Надо подумать о том, чтобы законодательно ввести систему поощрения для медицинских работников и лечебных учреждений за самостоятельную публикацию о своих случаях причинения вреда здоровью пациента при оказании МП. И соответственно ввести штрафы, если эти нарушения находит внешний контроль. Штрафы есть и сейчас, но нет детального механизма предупреждения ятрогений. Нужна и научно-просветительная работа среди населения. Например, в том, что в отдельных случаях дефекты оказания МП могут быть связаны с непредсказуемыми особенностями организма больного, а не с действиями медработников. Но необходимо менять и взаимоотношения медиков с пациентами от идеологии корпоративности в сторону увеличения открытости как медицинских учреждений, так и их сотрудников. В нашей истории есть прекрасные примеры открытости врачей по данному вопросу. В частности, в «Анналах Дерптской хирургической клиники», первый том которых вышел в 1837 г., Н.И. Пирогов подробно рассказывает о своих ошибках в лечебно-диагностической работе и разбирает их причины. В наше время в Англии Союз медицинских защитников, созданный для юридической помощи врачам, выступил за открытое признание дефектов оказания МП, и это в два раза уменьшило число исков к медицинским учреждениям и их сотрудникам. В других странах реализуется ряд программ по управлению поведением медработников, после чего количество исков снизилось к акушер-гинекологам с 23,3% до 15,2%, к анестезиологам – с 18,8 до 9,1%. В ряде стран выполнение лечения строго по «стандарту» освобождает врача от ответственности за негативные последствия здоровью пациента. Поэтому необходимо определить законодательно взаимоотношения между стандартами оказания МП, клиническими рекомендациями и тактикой врача. Для этого, после всестороннего обсуждения,

надо выбрать одну из точек зрения. Либо врач жестко следует стандарту и ему ничего не грозит в случае любых осложнений. Либо врач, учитывая весь спектр патологии пациента, обоснованно может отойти от стандарта, и здесь уже медицинская ассоциация будет судить о целесообразности его действий. Но во втором случае процедура должна быть четко прописана, иначе это будет еще один механизм наказания, а врачу будет проще не отступать от стандарта. Но большинство стандартов не рассчитано на коморбидную патологию, и не только на неё. Например, про сопутствующее наличие токсических веществ там и речи нет, хотя это существенно затрудняет диагностику основного заболевания. А эта проблема становится достаточно актуальной. Так по данным судебно-медицинской экспертизы у умерших от заболеваний системы кровообращения в 36,4% в крови имелся этиловый алкоголь, а у скончавшихся от болезней органов пищеварения его находили в – в 37,2% [5]. Анализ случаев смерти за период времени с 2015 г. по 2019 г. в Смоленской области показал, что при проведении судебно-медицинских аутопсий этиловый спирт в крови был выявлен в 40,8% случаев. При этом отмечался и рост частоты алкогольных опьянений на 6,6% при ненасильственной смерти [28]. А ведь это обстоятельство существенно затрудняет диагностику большинства патологических состояний.

Необходимы программы обучения населения медицинским знаниям (программы на телевидении, в газетах, школы пациентов и т.д.), что и делается сейчас в России. Ведь незнание порождает страх, причем взаимный. Желательно и увеличение государственного финансирования по данным вопросам. Надо продолжать усиливать контроль за применением лекарственных средств без назначения врача. Но при этом, не надо считать, что пациенты абсолютно ничего не знают о своих болезнях. Эти знания необходимы не только для помощи врачу, но и для того, чтобы у населения не было ложных иллюзий, что любое заболевание в любом возрасте можно вылечить. Лучше будет, если больной задаст врачу грамотные вопросы относительно своего здоровья. Это будет положительно сказываться и на здоровье пациента, и на квалификации врача. Необходимо расширять профилактическое направление в медицине не только пропагандой здорового образа жизни, но и с помощью финансовых инструментов. Например, путем введения системы индивидуальных счетов за медицинские услуги, что активно финансово будет стимулировать самого человека бережно относиться к собственному здоровью.

Еще одним направлением минимизации потерь от ятрогений является страхование ответственности медицинских работников. Этот инструмент широко используется за рубежом в виде гражданских исков пациентов с требованиями выплаты к врачам за причиненный ущерб. Страхование необходимо, т.к. суммы бывают огромные, и врач не может их выплатить. Применяют разные формы страхования профессиональной ответственности медицинских работников. Это может быть не только страховая компания, но и общества взаимного страхования врачей и т.д. В Англии с 1990 г. функционирует система страхования для врачей государственной системы здравоохранения. Это привело к усилению контроля за работой персонала со стороны руководства медицинских организаций учреждений. Почему стороне, отвечающей за дефект оказания МП, выгодно досудебное урегулирование конфликта? Все просто, ведь если разбирательство выходит из клиники на уровень суда, то финансовые затраты увеличиваются кратно. При этом отвлекаются на годы (время расследования с поиском виновных лиц, длительное рассмотрение в суде) врачи, администрация, юристы. И это без учета моральных издержек. Поэтому в ряде стран используется методика, когда не надо искать виновника ятрогении и доказывать его вину. Так называемая система ответственности без вины (no fault liability system). Она применяется, например, в Финляндии с 1987 г. и подразумевает, что ошибка врача была (но не по причине небрежности, халатности или невежества), а по ряду других причин, часто не зависящих от медицинских работников. Это своего рода несчастный случай в медицине. И если досудебный орган признает жалобу правомерной, то пациенту или его родственникам компенсируют все расходы, включая затраты на похороны и моральный вред. При этом врач, конечно, должен быть застрахован. Если же досудебный орган отклоняет жалобу пациента, то пациент имеет право обратиться в суд [32].

В вопросе улучшения качества МП есть предложения о совершенствовании института частной врачебной практики для увеличения личной ответственности врача перед пациентом при условии свободы его деятельности врача и снижением доли наемного труда врачей [18]. Процесс в России идет, но больше путем создания частных медицинских компаний. При этом широкое распространение офисов отдельного врача с частной практикой, если и будет возможно, то не в ближайшие годы по ряду причин.

Никто не возражает, что нужна система управления качеством медицинской деятельности. Она есть в каждом лечебном учреждении России и в ряде из них неплохо функционирует [15, 17]. Но вот как работающая на практике всеобъемлющая система, обеспеченная грамотной законодательной базой, организационными мероприятиями, кадрами и адекватным финансированием – имеет место далеко не везде. При этом в рамках обратной связи очень важна

организация функционирования существующей в настоящее время многоуровневой проверки контроля качества МП. В ней участвуют государственные учреждения (сотрудники ФОМС, Росздравнадзора, Роспотребнадзора и т.д.) плюс эксперты частных страховых компаний. Но мы не обойдемся без грамотных аудиторов, работающих в общественных организациях пациентов совместно с врачебными общественными организациями. Возможно не менее важно, чтобы этот процесс был строго регламентирован между этими структурами, чтобы лечебное учреждение не «лихорадило» от постоянных проверок, отвлекая от его главного предназначения, т.е. лечебно-диагностической работы.

Нужна и дальнейшая разработка компьютерных программ для стационаров, поликлиник, аптек и т.д., но с финансовым и кадровым обеспечением их работы на местах. Ведь если программа не поддерживается и не трансформируется по потребностям каждого ЛПУ, она только существенно тормозит его работу и дискредитирует саму идею компьютеризации. При этом у главного врача в режиме онлайн должна быть информация не только по каждому отделению, но и по каждому больному, в автоматическом режиме сигнализирующая о выявленных дефектах МП. Эти программы в некоторых лечебных учреждениях давно существуют, но вот с повсеместным внедрением их есть проблемы.

Для снижения количества ятрогений высокая положительная мотивация медицинских работников к результатам своей работы должна быть одной из приоритетных целей деятельности любого учреждения здравоохранения. Для мотивации сотрудников лечебного учреждения в методическом плане могут использоваться теории Маккеланна и Врума, которые охватывают все аспекты деятельности сотрудников медицинской организации [13]. В медицинской сфере на мотивацию отрицательно влияют жесткий срок выполнения работ; цели, значение которых исполнители не понимают; неусыпный контроль со стороны руководства и проверяющих извне вместе с непрерывной критикой и штрафами. Персонал устает от этих воздействий, и его интерес к работе пропадает полностью. Не менее пагубны отсутствие публичного поощрения; возможностей карьерного роста; принятие решений без участия персонала, когда идеи даже не выслушиваются.

Очень существенно отношение общества в целом к системе здравоохранения. Важно понимать, что здравоохранение является такой же отраслью народного хозяйства, как и все остальные, причем часто более эффективной. Ведь оно возвращает в строй трудовые ресурсы. Один работающий производит в год валовой внутренний продукт примерно на 1,5 млн руб. [2]. А ведь этот работающий при отсутствии своевременного лечения может никогда и не вернуться на работу.

Это же касается и отношения населения к нарушениям при оказании МП. Оно не может быть положительным и это правильно. Но при этом не надо огульно обвинять всех людей в белых халатах, а желательно детально разбираться в причинах ошибок в каждом конкретном случае для их предотвращения в дальнейшем. К сожалению, средства массовой информации достаточно поверхностно подходят к этим вопросам. Однако этому способствует как закрытость медицинского сообщества к этим вопросам, так и особенности законодательства. При этом пропасть между врачами и пациентами только углубляется. А отсутствие понимания глубинных причин нарушений при оказании МП, будет только приводить к увеличению их количества.

Все вышеперечисленные мероприятия требуют финансового обеспечения. В России расходы на здравоохранение в 2019 г. составили 5,6% ВВП, в т. ч. 3,5% ВВП – расходы из федерального, регионального бюджета, средств ФОМС, и 2,1 % ВВП – из частного сектора, т. е. разовых расходов граждан и приобретения полисов ДМС. В мире по расходам на частное здравоохранение в 2018 г. лидировали США (17% от ВВП), за ним следовали Швейцария, Франция и Германия. Объем финансирования в нашей стране (в среднем по России оно составляет 2,1 прожиточных минимума) напрямую коррелирует с продолжительностью жизни населения. В субъектах РФ, где финансирование было выше 2,1 смертность составляла 103 человек на 10000. Если финансирование было ниже 1,5, смертность была – 146 человек на 10 000, т.е. в полтора раза выше [3]. Сейчас в России реализуются Национальный проект «Здравоохранение» (2019-2024) и Государственная программа РФ «Развитие здравоохранения» (2018-2025). По прогнозу в 2023 г., государственные расходы на здравоохранение по сравнению с 2022 г. в текущих ценах возрастут на 8% (422,8 млрд руб.). В постоянных ценах 2019 г. (т.е. с поправкой на инфляцию) они возрастут только на 2% (при условии, что инфляция будет 6%). Этот рост будет меньше, если инфляция будет выше. В 2023 г. по сравнению с 2022 г. расходы бюджета ФОМС в текущих ценах возрастут на 14% (382,7 млрд руб.), а в постоянных ценах – только на 7% (с 2019 г. рост составит тоже 7%). На оказание МП субвенции субъектам РФ увеличатся на 11% по сравнению с 2022 г. в текущих ценах и 5% в постоянных ценах. Доля государственного финансирования здравоохранения с 2021 по 2023 г. уменьшится в валовом внутреннем продукте – с 3,9 до 3,8%. Для решения насущных проблем государственные расходы на здравоохранение в 2024 г. должны быть не менее 4,5%

валового внутреннего продукта (7,1 трл. руб.) [4]. Исходя из этих данных, вероятно, стоит подумать о изменении объема и структуры финансирования здравоохранения как в целом, так и профилактики нарушений при оказании МП. Возможно, стоит вернуться к бюджетно-сметной модели финансирования. И придется прежде всего определиться, сколько общество готово потратить на эти цели разных видов ресурсов. А далее при адекватном финансировании отрасли для улучшения качества МП необходима научная разработка концепции по этой проблеме с системными мероприятиями и утверждением её на государственном уровне. На основе этой концепции, после широкого обсуждения в общественных, государственных и частных организациях, желательно принять государственную комплексную национальную стратегию по обеспечению качества МП. Для её реализации необходимо создание отдельного государственного учреждения по управлению качеством МП, напрямую подчиняющегося Председателю Правительства РФ. Данная структура с учетом мнения ассоциаций пациентов, врачей, страховых компаний, производителей медицинской техники и т.д. сможет своевременно вносить обоснованные законодательные предложения и контролировать их выполнение в масштабах всей страны, обеспечив здоровую конкуренцию медицинских учреждений именно по показателям качества МП. На данную структуру следует возложить координацию и основную ответственность за качество МП в стране с публикацией подробных ежегодных отчетов по этой проблеме. Учитывая масштаб проблемы, эта новая структура окупит себя.

На качество оказания МП влияет огромное количество факторов. Одни из реформаторов считают главными определённые направления и продвигают их в виде приоритетных проектов. Их оппоненты говорят, что необходимо избрать другие методы и способы реформирования здравоохранения. Вероятно, проблема в другом. Целевые программы – это хорошо, но система здравоохранения называется системой, потому что подобна цепи. Можно, конечно, усилить отдельные звенья цепи, но это приводит к повышенной нагрузке на другие элементы и разрыву цепи в области слабого звена с падением всего того, что эта цепь должна постоянно поддерживать, т.е. здоровье конкретного пациента. Поэтому для появления качественной МП в масштабах всей России изменения должны затронуть все аспекты жизнедеятельности общества. Возможно, стоит задуматься и о восстановлении вертикали здравоохранения во главе с Минздравом РФ. При этом в основе реформ в данной сфере должны лежать сострадание, милосердие, осознанная преданность Отчизне.

## **Заключение**

Представленные выше данные свидетельствуют, что преимущественное использование административных и уголовно-правовых методов снижения количества нарушений при оказании МП дает недостаточный эффект. Вероятно, в решении этой проблемы может помочь научно проработанная концепция, которая должна быть утверждена на государственном уровне. В рамках разработки этой концепции можно предложить ряд мероприятий: 1) изменение объема и структуры финансирования здравоохранения как в целом, так и профилактики случаев причинения вреда здоровью пациента при оказании медицинской помощи (МП); 2) увеличение количества общественных организаций врачей, пациентов и т.д.; 3) проведение научных разработок по проблеме качества МП; 4) изменение программ и методов подготовки медицинских кадров; 5) совершенствование мотивации медицинских работников к высокому качеству их работы; 6) введение открытой отчетности о случаях причинения вреда здоровью пациента при оказании МП; 7) формирование систем независимого рейтинга лечебных учреждений и врачей; 8) введение страхования профессиональной медицинской деятельности, в том числе применение системы ответственности без вины; 9) введение систем поощрения для медицинских работников и лечебных учреждений за самостоятельную публикацию о своих случаях причинения вреда здоровью пациента при оказании МП; 10) оптимизация цифровизации здравоохранения, в том числе и для контроля за случаями причинения вреда здоровью пациента при оказании МП; 11) создание специализированного государственного учреждения по управлению качеством МП, напрямую подчиняющегося Председателю Правительства РФ.

Необходимо продолжать и совершенствование законодательства по отношению к случаям причинения вреда здоровью пациента при оказании МП. В частности, для более дифференцированного подхода все случаи причинения вреда здоровью пациента при оказании МП желательно разделить на четыре вида: несчастный случай; ошибка медицинского работника; ятрогения и дефект оказания МП, закрепив эти понятия в законодательстве.

Возможно, вышеперечисленные мероприятия, при соответствующем финансировании отрасли, позволят уменьшить количество нарушений при оказании МП. Однако для существенного их снижения нужна длительная кропотливая работа всех заинтересованных сторон. В этой работе

особенно важно взаимопонимание медицинских работников и пациентов. Ведь у них одна цель – это сохранение здоровья.

## Литература (references)

1. Авдеев А.И., Дьяченко В.Г., Дьяченко С.В. Экспертиза ятрогении. – Хабаровск: Лидер, 2015. – 660 с. [Avdeev A. I., D'jachenko V. G., D'jachenko S. V. Jekspertiza jatrogenii. Examination of iatrogeny. – Khabarovsk: Leader, 2015. – 660 p. (in Russian)]
2. Аганбегян А.Г. Демографическая драма на пути перспективного развития России // Народнонаселение. – 2017. – Т.77, №3. – С. 4-22. [Aganbegjan A.G. Narodonaselenie. Population.– 2017. – V.77, N3. – P. 4-22. (in Russian)]
3. Аксенова Е.И., Бессчетнова О.В. Показатели доступности и качества медицинской помощи, обеспечивающие удовлетворенность населения медицинской помощью в различных странах мира. Экспертный обзор. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 40 с. [Aksenova E. I., Besschetnova O. V. Pokazateli dostupnosti i kachestva medicinskoj pomoshhi, obespechivajushhie udovletvorennost' naselenija medicinskoj pomoshhi v razlichnyh stranah mira. Jekspertnyj obzor. Indicators of accessibility and quality of medical care, ensuring the satisfaction of the population with medical care in various countries of the world. Expert review. – Moscow: GBU «NIOZMM DZM», 2021. – 40 p. (in Russian)]
4. Анализ расходов бюджетов бюджетной системы РФ (Фонд обязательного медицинского страхования, федеральный и региональные бюджеты) по разделу «Здравоохранение» на 2023 г. и на плановый период 2024 и 2025 гг. // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2022. – Т.8, №3. – С. 4-9. [ORGZDRAV: Novosti. Mnenija. Obuchenie. Vestnik VShOUZ. ORGZDRAV: News. Opinions. Training. Bulletin of the VSHOUZ. – 2022. – V.8, N3. – P. 4-9. (in Russian)]
5. Андрейкин А.Б., Ануфриев А.Г. Анализ структуры и причин смерти в смоленской области по материалам бюро судебно-медицинской экспертизы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – №2. – С. 35-41. [Andrejkin A.B., Anufriev A.G. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – N2. – P. 35-41. (in Russian)]
6. Антипов В.В., Антипова С.И. Ятрогения как неизбежное явление в медицине XXI века. Часть I. От врачебных ошибок к ятрогении // Медицинские новости. – 2017. – №4. – С. 25-32. [Antipov V.V., Antipova S.I. Medicinskie novosti. Medical News. – 2017. – N4. – P. 25-32. (in Russian)]
7. Багмет А. М., Петрова Т. Н.О необходимости включения в Уголовный кодекс РФ ятрогенных преступлений // Российский следователь. – 2016. – №7. – С. 27-32. [Bagmet A. M., Petrova T. N. Rossijskij sledovatel'. Russian investigator. – 2016. – N7. – P. 27-32. (in Russian)]
8. Гебрейесус Т.А. ВОЗ призывает к принятию неотложных мер для снижения вреда, наносимого пациентам при оказании МП. Всемирная организация здравоохранения // Информационный бюллетень. – 13.09.2019. URL:<http://www.who.int/ru/news/item/13-09-2019-who-calls-for-urgent-action-to-reduce-patient-harm-in-healthcare> [Gebrejesus T.A. Informacionnyj bjulleten'. Newsletter. – 13.09.2019 URL:<http://www.who.int/ru/news/item/13-09-2019-who-calls-for-urgent-action-to-reduce-patient-harm-in-healthcare> (in Russian)]
9. Давыдовский И.В. Врачебные ошибки // Советская медицина. – 1941. – №3. – С. 3-10. [Davydovskij I.V. Sovetskaja medicina. Soviet medicine – 1941. – N3. – P. 3-10. (in Russian)]
10. Дмитриев И.В., Доросевич А.Е. О целесообразности использования существующей системы категорий расхождения диагнозов // Социальные аспекты здоровья населения: научный интернет-журнал 2019. – Т. 65, № 5 –11.04.2023 URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/o-tselesoobraznosti-ispolzovaniya-suschestvuyushey-sistemy-kategoriy-rashozhdeniya-diagnozov> [Dmitriev I.V., Dorosevich A.E.: Nauchnyj internet-zhurnal. Science Internet Journal. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/o-tselesoobraznosti-ispolzovaniya-suschestvuyushey-sistemy-kategoriy-rashozhdeniya-diagnozov>11.04.23. (in Russian)]
11. Забозлаев Ф.Г., Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. и др. Методические рекомендации по сопоставлению заключительного клинического и патологоанатомического / судебно-медицинского диагнозов // Судебная медицина. – 2019. – №4. – С. 48-56. [Zabozlaev F.G., Zajrat'janc O.V., Kakturskij L.V. i dr. Sudebnaja medicina. Russian Journal of Forensic Medicine. – 2019. – N4. – P. 48-56. (in Russian)]
12. Клевно В.А., Веселкина О.В., Обухова Ю.Д. Мониторинг дефектов оказания медицинской помощи по материалам Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области в 2014 году: ежегодный доклад / Под ред. В.А. Клевно. – М.: Ассоциация СМЭ, 2015. – 98 с. [Klevno V.A., Veselkina O.V., Obuhova Ju.D. Monitoring defektov okazaniya medicinskoj pomoshhi po materialam Bjuro sudebno-medicinskoj jekspertizy Moskovskoj oblasti v 2014 godu: ezhegodnyj doklad. Monitoring of defects in the provision of medical care

- based on the materials of the Bureau of Forensic Medical Examination of the Moscow region in 2014: annual report. – Moscow: The Association of SME, 2015. – 98 p. (in Russian)].
13. Костикова А.Ю., Черкасов С.Н. Теоретические основы мотивации медицинского персонала // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2015. – №6. – С. 70-81. [Kostikova A.Ju., Cherkasov S.N. Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja imeni N.A. Semashko. Bulletin of the National Research Institute for Public Health –2015. – N6. – P. 70-81. (in Russian)]
  14. Кушнарев А.П. Типичные способы сокрытия профессиональных преступлений и их следов медицинскими работниками // Общественные науки. – 2016. – №2-2. – С. 33-44. [Kushnarev A.P. Obshhestvennyye nauki. Social sciences. – 2016. – N2-2. – P. 33-44. (in Russian)]
  15. Линденбратен А.Л., Лудупова Е.Ю., Гришина Н.К., Сердюковский С.М. Методические принципы управления качеством медицинской деятельности на территории // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т.28, № 5.– С. 959-963. [Lindenbraten A.L., Ludupova E.Ju., Grishina N.K., Serdjukovskij S.M. Problemy social'noj gigeny, zdravooohraneniya i istorii mediciny. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine – 2020. – V.28, N5. – P. 959-963. (in Russian)]
  16. Михалева Л.М., Полянко Н.И. Основные результаты работы патологоанатомической службы ДЗ г. Москвы в 2013 году и задачи на 2014 год: интернет. – 27.03.2023. URL:[http://www.patolog.ru/sites/default/files/moscow\\_2013.pptx](http://www.patolog.ru/sites/default/files/moscow_2013.pptx) [Mihaleva L.M., Poljanko N.I. internet. Internet27.03.2023. URL:[http://www.patolog.ru/sites/default/files/moscow\\_2013.pptx](http://www.patolog.ru/sites/default/files/moscow_2013.pptx)(in Russian)]
  17. Мухтасарова Т.Р., Погонин А.В., Тяжелников А.А. и др. Внедрение системы менеджмента качества в амбулаторно-поликлиническом объединении // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – №6. – С. 39-46. [Muhtasarova T.R., Pogonin A.V., Tjazhel'nikov A.A. i dr. Vestnik Roszdravnadzora. Bulletin of Roszdravnadzor. – 2013. – N6. – P. 39-46. (in Russian)]
  18. Назаренко Г.Б. Качество оказания медицинской помощи в России // Клиническая медицина. – 2021.– Т.99, №5-6. – 383-387. [Nazarenko G.B. Klinicheskaja medicina. Clinical Medicine, Russian journal. – 2021. – V.99, N5-6. – P. 383-387. (in Russian)]
  19. Назарова В.В., Борисенкова К.А. Оценка эффективности системы здравоохранения в России // Народнонаселение. – 2017. – №4. – С. 119-134. [Nazarova V.V., Borisenkova K.A. Narodonaselenie. Population. – 2017. – N4. – P. 119-134. (in Russian)]
  20. Некачалов В.В. Ятрогении (Патология, диагностика и лечение): Пособие для врачей. – СПб.: Питер, 1998. – 42 с. [Nekachalov V. V. Jatrogenija (Patologija diagnostiki i lechenija): posobie dlja vrachej. The Iatrogeny (Diagnostics and Treatment Pathology). A handbook for physicians. – St. Petersburg, Piter Publ., 1998. – 42 p. (in Russian)]
  21. Николаев К.Д. Содержание понятия «состав преступления» // Вестник Сибирского института бизнеса и информационных технологий. – 2018. – Т.28, №4. – С. 79-84. [Nikolaev K.D. Vestnik Sibirskogo instituta biznesa i informacionnyh tehnologij. Bulletin of the Siberian Institute of Business and Information Technologies. – 2018. – V.28, 4. – P. 79-84. (in Russian)]
  22. Петрова Н.Г. О нерешенных проблемах обеспечения качества медицинской помощи // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2018. – Т.13, №1. – С. 83-90. [Petrova N.G. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. – 2018. – V.13, N1. – P. 83-90. (in Russian)]
  23. Пирогов Н.И. Собрание сочинений в 8 томах / Т.2. – М.: Медгиз, 1959. – С.13–14. [Pirogov N.I. Sobranie sochinenij. Collected works in 8 vols / V.2.– Moscow: Medgiz, 1959. – P. 13-14. (in Russian)]
  24. Повзун С.А., Повзун А.С. Прозекторская работа и анализ летальных исходов в условиях правовой неопределенности // Медицинское право. – 2019. – N 4. – С. 30-35. [Povzun S.A., Povzun A.S. Medicinskoe pravo. Medical law. – 2019. – N4. – P. 30-35. (in Russian)]
  25. Поцелуев Е. Л., Горбунов А. Е. «Медицинская услуга» и «Медицинская помощь» по законодательству российской федерации: тождественные или различные понятия? // Наука. Общество. Государство: научный интернет-журнал. – 2016. – Т.15, №3. – 11.04.2023 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskaya-usluga-i-meditsinskaya-pomosch-po-zakonodatelstvu-rossijskoj-federatsii-tozhdestvennye-ili-razlichnye-ponyatiya/viewer> [Poceluev E. L., Gorbunov A. E.: Nauchnyj internet-zhurnal. Science Internet Journal. 11.04.23. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskaya-usluga-i-meditsinskaya-pomosch-po-zakonodatelstvu-rossijskoj-federatsii-tozhdestvennye-ili-razlichnye-ponyatiya/viewer> (in Russian)]
  26. Решетников А.В., Стадченко Н.Н., Соболев К.Э. Удовлетворенность россиян качеством МП в системе обязательного медицинского страхования // Социология медицины. – 2015. – Т.14, №1. – С. 19-25. [Reshetnikov A.V., Stadchenko N.N., Sobolev K..Je. Sociologija mediciny. Sociology of Medicine. – 2015. – V.14, N1. – P. 19-25. (in Russian)]
  27. Русских Т.Н., Сироткина Н.В., Тинякова В.И. Формирование рейтинговых оценок эффективности деятельности региональных систем здравоохранения и обязательного медицинского страхования //

- Экономика региона. – 2015. – №4. – С. 197-213. [Russkih T. N., Sirotkina N. V., Tinjakova V. I. Jekonomika regiona. The economy of the region. – 2015. – N4. – P. 197-213. (in Russian)]
28. Семенов А.М., Ляхов А.О., Макаров А.В. Аналитическая оценка количества летальных исходов в состоянии алкогольного опьянения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – №2. – С. 35-41. [Semenov A.M., Ljahov A.O., Makarov A.V. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – N2. – P.35-41. (in Russian)]
29. Спиридонов В.А., Анисимов А.А. Судебно-экспертный центр Следственного комитета Российской Федерации – новый субъект в отечественной системе судебно-медицинской деятельности // Медицинский вестник МВД. – 2023. – Т.122, №1. – С. 71-74. [Spiridonov V.A., Anisimov A.A. Medicinskij vestnik MVD. MIA Medical Bulletin. – 2023. – V.122, N1. – P. 71-74. (in Russian)]
30. Тузлукова М.В. Использование специальных знаний при расследовании ятрогенных преступлений: Дис. ... канд. юрид. наук. – КЮИ МВД России, 2017. – 201 с. [Tuzlukova M.V. Ispol'zovanie special'nyh znanij pri rassledovanii jatrogennyh prestuplenij (dissertacija kand.). The use of special knowledge in the investigation of iatrogenic crimes (Candidate Dis.). – CUI of the Ministry of Internal Affairs of Russia, 2017. – 201 p. (in Russian)]
31. Тузлукова М.В. Способы сокрытия ятрогенных преступлений, следов их совершения и криминалистические методы их установления // Теория и практика судебной экспертизы. – 2019. – Т.14, № 4. – С. 32-42. [Tuzlukova M.V. Teorija i praktika sudebnoj jekspertizy. Theory and practice of forensic examination. – 2019. – V.14, N4. – P. 32-42. (in Russian)]
32. Шарабчиев Ю.Т. Врачебные ошибки и дефекты оказания медицинской помощи: социально-экономические аспекты и потери общественного здоровья // Медицинские новости. – 2007. – №13. – С. 32-39. [Sharabchiev Ju.T. Medicinskie novosti. Medical News. – 2007. – N3. – P. 32-39. (in Russian)]
33. Шишкин С.В., Понкратова О.Ф., Потапчик Е.Г., Сажина С.В. Рейтинг доступности и качества медицинской помощи в субъектах Российской Федерации. – М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2019. – 96 с. [Shishkin S.V., Ponkratova O.F., Potapchik E.G., Sazhina S.V. Rejting dostupnosti i kachestva medicinskoj pomoshhi v subektah Rossijskoj Federacii. Rating of accessibility and quality of medical care in the subjects of the Russian Federation. – Moscow: Publishing House of the Higher School of Economics, 2019. – 96 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

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

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

*Абросимов Сергей Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: abrosimovsu@yandex.ru

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

Поступила 17.07.2023

Принята к печати 28.09.2023

---

**МАТЕРИАЛЫ**  
**конференции в рамках празднования 60-летия стоматологического**  
**факультета Смоленского государственного медицинского университета**

---

УДК 616.31(09)

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3. 30 EDN: NZDTTO

**КАФЕДРА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА: ИСТОРИЯ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ**

**Цепов Л.М., Николаев А.И., Петрова Е.В., Тургенева Л.Б., Левченкова Н.С., Нестерова М.М., Орехова Н.С., Галанова Т.А., Щербакова Т.Е., Бунакова Н.А.**

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

*Резюме*

Юбилейная статья, посвящена 60-летию стоматологического факультета Смоленского государственного медицинского университета. Описана история кафедры терапевтической стоматологии. Освещены основные направления учебно-методической, научно-исследовательской и лечебно-консультативной работы сотрудников кафедры. Проведен анализ современного состояния материально-технического и методического обеспечения учебного процесса и лечебно-консультативной работы. Описаны перспективы развития кафедры.

*Ключевые слова:* кафедра терапевтической стоматологии, история, учебно-методическая работа, научно-исследовательская работа, лечебно-консультативная работа

DEPARTMENT OF THERAPEUTIC DENTISTRY OF SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY:  
HISTORY, ACHIEVEMENTS, PROSPECTS

Tsepov L.M., Nikolaev A.I., Petrova E.V., Turgeneva L.B., Levchenkova N.S., Nesterova M.M.,  
Orekhova N.S., Galanova T.A., Shcherbakova T.E., Bunakova N.A.

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

*Abstract*

The anniversary article dedicated to the 60th anniversary of the Faculty of Dentistry of the Smolensk State Medical University. The history of the Department of Therapeutic Dentistry is described. The main directions of educational-methodical, scientific-research and medical-consultation activities of the staff of the department are highlighted. An analysis of the current state of the material, technical and methodological support of the educational process and medical-consultation activities was carried out. The prospects for the development of the department are described.

*Keywords:* Department of Therapeutic Dentistry, history, educational and methodological activities, research activities, medical and advisory activities

Кафедра терапевтической стоматологии в Смоленском государственном медицинском институте была основана в 1967 г. С момента основания до 1978 г. кафедру возглавляла доктор медицинских наук, профессор М.В. Бусыгина, внесшая значительный вклад в становление кафедры и развитие стоматологического образования на Смоленщине (рис. 1, а).



Рис. 1. Заведующие кафедрой терапевтической стоматологии: слева направо – проф. М.В. Бусыгина (1967-1978 гг.); проф. Л.М. Цепов (1979-2012 гг.); проф. А.И. Николаев (с 2012 г.)

Затем, в течение 33 лет, с 1979 года по 2012 год заведующим кафедрой являлся член-корреспондент РАЕН, доктор медицинских наук, профессор Л.М. Цепов (рис. 1, б). Благодаря его организаторским способностям, целеустремленности, медицинской эрудиции и огромной трудоспособности, при активном участии всего коллектива кафедры систематически проводилась учебно-методическая, лечебная и научная работа, расширились учебно-лечебная база кафедры, значительно увеличился штат преподавателей. Научная школа профессора Л.М. Цепова разрабатывает актуальные направления современной пародонтологии.

С 2012 года заведующим кафедрой терапевтической стоматологии избран доктор медицинских наук А.И. Николаев (рис. 1, в). Основное направление его научной деятельности – повышение эффективности лечения кариеса и некариозных поражений твердых тканей зубов, совершенствование методик, технологий, инструментального обеспечения, медико-технологических алгоритмов диагностики и лечения основных стоматологических заболеваний.

В разное время на кафедре терапевтической стоматологии работали профессор Молоканов Н.Я., доценты Каргин В.К., Котомин Б.В., Загороднова В.П., Федосеев А.В., Купреева И.В., Морозов В.Г., Лозбенев С.Н., Ковалева О.В., кандидаты медицинских наук Лебедева Г.В., Афанасьева А.В., Усольцева Н.Н., Хромченков А.П., Лобовкина Л.А., Михеева Е.А., Николаев Д.А., Наконечный Д.А., ассистенты Журов А.С., Терешкина Л.В., Тевянская М.Я., Голубцов Ф.И., Саленков В.А., Степанов В.Н., Автушенко И.Д., Новикова В.А., Вуймина Е.А.

Кафедра проводит подготовку студентов-стоматологов и клинических ординаторов, обучение их современным методам диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний, новейшим методикам эстетической реставрации зубов, эндодонтического лечения, профессиональной гигиены полости рта и другим высокотехнологичным стоматологическим манипуляциям.

Основным направлением деятельности кафедры терапевтической стоматологии является теоретическая и практическая подготовка студентов по специальности «Стоматология терапевтическая». Проводится обучение студентов 3-5 курсов стоматологического факультета по разделам «Кариесология и некариозные поражения твердых тканей зубов», «Эндодонтия», «Пародонтология», «Медицинская реабилитация и физиотерапия стоматологических заболеваний», «Геронтостоматология и заболевания слизистой оболочки рта», «Клиническая стоматология». На кафедре студентов обучают основам эстетико-функциональной и художественной реставрации зубов светоотверждаемыми композитными материалами, новейшим методикам эндодонтического лечения, современным технологиям медицинского отбеливания зубов, высокотехнологичным методам профессиональной гигиены рта и профилактики стоматологических заболеваний у взрослых пациентов.

Сотрудниками кафедры издано 12 монографий и 15 учебников и учебно-методических пособий, в том числе, учебное пособие «Практическая терапевтическая стоматология» (11 изданий), учебники для студентов «Фантомный курс терапевтической стоматологии», «Профилактика стоматологических заболеваний», монографии и руководства «Восстановление зубов светоотверждаемыми композитными материалами», «Препарирование кариозных полостей:

современные инструменты, методики, критерии качества», «Критерии оценки композитных реставраций зубов», «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта», «Клинико-лабораторная диагностика заболеваний пародонта», «Комплексное лечение заболеваний пародонта в условиях амбулаторного стоматологического приема», «Санитарно-эпидемиологический режим в терапевтических стоматологических кабинетах (отделениях)», «Профессиональная и индивидуальная гигиена полости рта у взрослых» и др. (рис. 2).



Рис. 2. Учебники, учебные пособия, монографии, подготовленные сотрудниками кафедры терапевтической стоматологии

Учебниками, учебными пособиями и руководствами, подготовленными преподавателями кафедры, широко пользуются специалисты-стоматологи и студенты стоматологических факультетов во многих регионах России и ближнего зарубежья.

Практическое обучение студентов-стоматологов проходит в учебно-лечебных кабинетах кафедры, оборудованных в соответствии с современными требованиями (рис. 3, 4). В учебно-лечебный процесс внедрены новейшие реставрационные материалы, широкополосные фотополимеризационные лампы, метод профилактического пломбирования при лечении кариеса зубов, способы машинной обработки корневых каналов и трехмерной obturation их термопластифицированной гуттаперчей, медицинское отбеливание зубов, обучение навыкам фотографирования в условиях полости рта, компьютерные технологии регистрации клинических симптомов и диагностики заболеваний пародонта, лазерная флуометрия, энзимный гидролизный тест BANA, аква-пневмо-кинетический способ обработки над- и поддесневой поверхности корней зубов и препарирования твердых тканей, ультразвуковые способы удаления зубных отложений, системы Vector и Perio-Flow, фотодинамическая терапия, оптимизированная медикаментозная терапия с учетом пародонтального и общесоматического статуса пациента, другие высокоэффективные методики и технологии.

Научные разработки сотрудников кафедры направлены на совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний, в первую очередь – заболеваний твердых тканей зубов и хронических воспалительных заболеваний пародонта.

Важнейшим направлением научной работы кафедры, проводимой на протяжении нескольких десятилетий под руководством члена-корреспондента РАЕН, доктора медицинских наук, профессора Л.М. Цева, является совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики хронических воспалительных заболеваний пародонта [1-19]. Результаты этих исследований, а также опыт практической работы позволили изменить методологический подход к классификации дополнительных методов исследования (диагностики) в пародонтологии, повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий при хронических

воспалительных заболеваниях пародонта, разработать и внедрить в практику новые методы диагностики и лечения данного вида патологии. Была разработана концепция планирования лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, предусматривающая поэтапное выполнение определенного обязательного минимума диагностических, лечебных и профилактических манипуляций. Доказана высокая клиническая эффективность такого подхода.



Рис. 3. Учебно-лечебный кабинет кафедры терапевтической стоматологии для практических занятий студентов 3-5 курсов



Рис. 4. На практических занятиях студенты осваивают технику работы «в четыре руки при горизонтальном положении пациента»

Основным направлением научных исследований и практических разработок, проводимых под руководством доктора медицинских наук, профессора А.И. Николаева, является оптимизация и совершенствование методик и технологий лечения заболеваний твердых тканей зубов, пульпы и пародонта, разработка медико-технологических алгоритмов диагностики и лечения основных стоматологических заболеваний [20-26]. Научно-практические разработки активно внедряются в производство и в практическую стоматологию.

На кафедре подготовлено и защищено 4 докторских и более 30 кандидатских диссертаций, посвященных актуальным проблемам современной стоматологии. В настоящее время выполняется 5 кандидатских диссертаций. Результаты научных исследований сотрудников кафедры регулярно публикуются в ведущих российских стоматологических журналах: «Пародонтология»,

«Российский стоматологический журнал», «Эндодонтия Today», «Институт стоматологии», «Cathedra. Кафедра – Стоматологическое образование» и др.

По результатам проведенных исследований издан ряд монографий и учебных пособий для врачей-стоматологов. Научно-практические разработки сотрудников кафедры внедрены в производство компаниями – производителями стоматологических инструментов и оборудования «ТОР ВМ» (Россия), «Технодент» (Россия) (рис. 5), «Geosoft Dent» (Россия), «Frank Dental» (Германия), «NTI» (Германия).



Рис. 5. Сотрудники кафедры терапевтической стоматологии СГМУ проводят лабораторные исследования композитных материалов в лаборатории компании «Технодент» (Белгород)

Сотрудники кафедры (рис. 6) являются высококвалифицированными врачами-стоматологами, регулярно проходят профессиональное обучение и внедряют в практику новейшие методики диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний, владеют данными технологиями на уровне специалистов эксперт-класса. Преподаватели кафедры совместно со студентами и клиническими ординаторами проводят лечение некариозных поражений твердых тканей зубов, кариеса, заболеваний пульпы и верхушечного периодонта, патологии пародонта и слизистой оболочки рта, осуществляют профилактику стоматологических заболеваний у взрослых пациентов, профессиональную чистку и медицинское отбеливание зубов. Коллектив кафедры тесно сотрудничает с органами практического здравоохранения, внедряет в практику новейшие достижения современной стоматологии, проводит большую работу по обучению практических врачей современным высокоэффективным методам диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний. Сотрудники кафедры активно сотрудничают со Стоматологической ассоциацией России (СтАР), являются членами секций пародонтологии, эндодонтии, эстетической стоматологии.

Большое место в профессиональной деятельности кафедры занимает обмен опытом, участие в работе конференций и проведение обучающих мероприятий для врачей-стоматологов различных регионов Российской Федерации и других стран.



Рис. 6. Коллектив кафедры терапевтической стоматологии СГМУ (2017 г.)

Сотрудники кафедры А.И. Николаев, Л.М. Цепов, Н.С. Левченкова, Т.А. Галанова, Е.А. Михеева, Л.А. Лобовкина, Д.А. Николаев, Д.А. Наконечный, М.М. Нестерова выступили более чем на 250 конференциях, семинарах и мастер-классах в Москве, Ташкенте, Алматы, Минске, Киеве, Баку, Тбилиси, Батуми, Витебске, Полтаве, Будапеште, Ханау (Германия), Зеефельде (Германия), Вене (Австрия), Санкт-Петербурге, Смоленске, Гагарине, Вязме, Рославле, Рудне, Калининграде, Пскове, Твери, Брянске, Калуге, Орле, Курске, Белгороде, Рязани, Липецке, Пензе, Воронеже, Ельце, Мурманске, Петрозаводске (рис. 7), Архангельске, Северодвинске, Вологде, Череповце, Кирове, Сыктывкаре, Владимире, Ярославле, Костроме, Иваново, Нижнем Новгороде, Йошкар-Оле, Чебоксарах, Казани, Самаре, Саратове, Волгограде, Ростове-на-Дону, Краснодаре, Сочи, Ставрополе, Грозном, Симферополе, Ижевске, Перми, Уфе, Екатеринбурге, Шадринске, Кургане, Челябинске, Тюмени, Ханты-Мансийске, Нижневартовске, Нефтеюганске, Сургуте, Нягани, Ноябрьске, Омске, Новосибирске, Томске, Кемерово, Новокузнецке, Красноярске, Иркутске, Чите, Хабаровске, Владивостоке...



Рис. 7. Мастер-класс проф. А.И. Николаева в г. Петрозаводске

Анализ состояния и перспектив учебно-методической и научной работы, кадрового потенциала и материально-технического обеспечения кафедры терапевтической стоматологии позволяет ее коллективу планировать мероприятия по повышению качества подготовки студентов стоматологического факультета и клинических ординаторов по специальности «Стоматология терапевтическая», по улучшению материально-технического обеспечения учебного процесса и лечебно-консультативной работы, по повышению педагогической и медицинской квалификации сотрудников кафедры.

## Литература (references)

1. Цепов Л.М. Воспалительные заболевания челюстей, околочелюстных тканей и их комплексная терапия с учетом реактивности организма: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 1982. – 268с.
2. Лебедева Г.В. Состояние зубов и тканей пародонта у рабочих современного ртутного производства: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1985. – 133 с.
3. Морозов В.Г. Комплексная терапия генерализованного пародонтита средней и тяжелой степени с применением препаратов низкомолекулярного поливинилпирролидона (ПВП-н) (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. – Тверь, 1992. – 168 с.
4. Петрова Е.В. Аппликационные сорбенты в комплексном лечении пародонтита: Дис. ... канд. мед. наук. – Тверь, 1993. – 134 с.
5. Тургенева Л.Б. Антиоксиданты и антигипоксанты в комплексном лечении пародонтита: Дис. ... канд. мед. наук. – Тверь, 1994. – 155 с.
6. Левченкова Н.С. Электрокинетическая подвижность ядер клеток буккального эпителия при генерализованном пародонтите: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 1996. – 137с.
7. Николаев А.И. Особенности развития и лечения кариеса и пародонтита у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 1998. – 158 с.
8. Лозбенев С.Н. Воспалительные заболевания пародонта у студентов в условиях хронического психоэмоционального напряжения: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 1999. – 149 с.
9. Жажков Е.Н. Комплексное лечение хронического катарального гингивита и пародонтита легкой степени с использованием плазменного потока аргона: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2000. – 128 с.
10. Усольцева Н.Н. Особенности комплексного лечения хронического пародонтита у женщин после овариэктомии: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2000. – 146 с.
11. Хромченков А.П. Заболевания пародонта у больных мочекаменной болезнью: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2001. – 154 с.
12. Михеева Е.А. Применение ксидифона в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом 2 типа: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 137 с.
13. Ковалева О.В. Применение куриозина в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2007. – 131 с.
14. Орехова Н.С. Медико-социальные особенности гингивита у беременных: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2007. – 189 с.
15. Сорокина Н.В. Эндодонтические вмешательства у больных пародонтитом: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2007. – 161 с.
16. Голева Н.А. Оптимизация лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у студентов: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2011. – 136 с.
17. Нестерова М.М. Комплексное лечение больных пародонтитом, ассоциированным с патогенным минералообразованием: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2013. – 123 с.
18. Щербакова Т.Е. Оптимизация стоматологической терапевтической помощи в условиях стоматологической поликлиники: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2013. – 157 с.
19. Наконечный Д.А. Консервативные методы в профилактике и комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний пародонта: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2016. – 158 с.
20. Николаев А.И. Системный подход к диагностике и комплексному лечению кариозных и пришеечных некариозных поражений твердых тканей зубов (клинико-лабораторное исследование): Дис. ... докт. мед. наук. – Смоленск, 2012. – 284 с.
21. Рутковская Л.В. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения кариеса постоянных зубов у детей младшего школьного возраста в условиях школьного стоматологического кабинета: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 146 с.
22. Галанова Т.А. Обоснование применения средств медикаментозной терапии хронического гранулирующего пародонтита: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2009. – 158 с.

23. Степанова Т.С. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики кариеса в области фиссур постоянных зубов у детей: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2011. – 168 с.
24. Медведева Т.М. Влияние методики пластической обработки материала на клинические и эстетические характеристики композитной реставрации: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2015. – 154 с.
25. Николаев Д.А. Диагностика и лечение кариеса контактных поверхностей жевательных зубов (клинико-лабораторное исследование): Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2015. – 176 с.
26. Гинали А.Н. Формирование контактных поверхностей боковых зубов с учетом возрастных особенностей методом прямой композитной реставрации (клинико-лабораторное исследование): Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2021. – 165 с.

Поступила 01.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 616.31(09)

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3. 31 EDN: PBNAUV

**ЛЕОНИД МАКАРОВИЧ ЦЕПОВ: 55 ЛЕТ РАБОТЫ В СМОЛЕНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ (ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК)**

**Николаев А.И., Левченкова Н.С., Нестерова М.М., Петрова Е.В.**

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

*Резюме*

Юбилейная статья посвящена 60-летию стоматологического факультета Смоленского государственного медицинского университета. Описана биография, учебно-методическая, научно-исследовательская и лечебно-консультативная работа профессора Леонида Макаровича Цепова. Проведен анализ его вклада в развитие кафедры терапевтической стоматологии, научных работ и достижений в области пародонтологии, роли в подготовке высококвалифицированных врачей-стоматологов. Перечислены награды и почетные звания, полученные Л.М. Цеповым.

*Ключевые слова:* кафедра терапевтической стоматологии, история, Цепов Л.М., учебно-методическая работа, научно-исследовательская работа, лечебно-консультативная работа

**LEONID MAKAROVICH TSEPOV: 55 YEARS OF WORK AT THE SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (HISTORICAL ESSAY)**

**Nikolaev A.I., Levchenkova N.S., Nesterova M.M., Petrova E.V.**

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

*Abstract*

Anniversary article dedicated to the 60th anniversary of the Faculty of Dentistry of the Smolensk State Medical University. The biography, educational-methodical, scientific-research and medical-advisory activities of professor Leonid Makarovich Tsepov is described. The analysis of his contribution to the development of the Department of Therapeutic Dentistry, scientific activities and achievements in periodontology, role in the leaning of highly qualified dentists was carried out. The awards and honorary titles received by L.M. Tsepov are listed.

*Keywords:* Department of Therapeutic Dentistry, history, Tsepov L.M., educational and methodological activities, research activities, medical and advisory activities



Профессор Леонид Макарович Цепов

Одной из ведущих личностей, принявших участие в становлении и развитии стоматологического

факультета Смоленского государственного медицинского института (академии, университета), является профессор Леонид Макарович Цепов – талантливый ученый и прекрасный педагог, в течение 33 лет возглавлявший кафедру терапевтической стоматологии.

Леонид Макарович Цепов родился в 1936 году в многодетной крестьянской семье в деревне Жанвиль Смоленской области. После успешного окончания семилетки поступил в Смоленскую фельдшерско-акушерскую школу, которую окончил с отличием. В 1955 году поступил в Смоленский государственный медицинский институт (СГМИ), который также окончил с отличием. Будучи студентом, являлся активным членом научных кружков кафедр хирургического профиля. После окончания института три года работал по распределению в поселке Чихачёво Псковской области, где получил бесценный клинический опыт, являясь единственным в районе оперирующим хирургом широкого профиля.



Цепов Л.М. – студент 1 курса Смоленского государственного медицинского института (1956 г.)

С 1964 по 1967 год Леонид Макарович обучался в целевой аспирантуре по хирургической стоматологии в Калининском медицинском институте (ныне – Тверском государственном медицинском университете). После успешной защиты кандидатской диссертации он работал ассистентом, затем доцентом на кафедре хирургической стоматологии СГМИ. С 1968 года в течение 16 лет был заместителем декана стоматологического факультета. В 1982 году им успешно защищена докторская диссертация на тему: «Воспалительные заболевания челюстей, околочелюстных тканей и их комплексная терапия с учетом реактивности организма».



Цепов Л.М. проводит исследования по теме докторской диссертации (1975 г.)

В 1979 г. Леонид Макарович Цепов становится во главе кафедры терапевтической стоматологии Смоленского медицинского института. Благодаря его организаторским способностям, целеустремленности, медицинской эрудиции и огромной трудоспособности, при активном участии всего коллектива кафедры, систематически проводилась активная учебно-методическая,

лечебная и научная работа; расширились учебная и лечебная базы кафедры, значительно увеличился штат преподавателей, начала работу клиническая ординатура.



Сотрудники кафедры терапевтической стоматологии СГМИ (1981 г.)

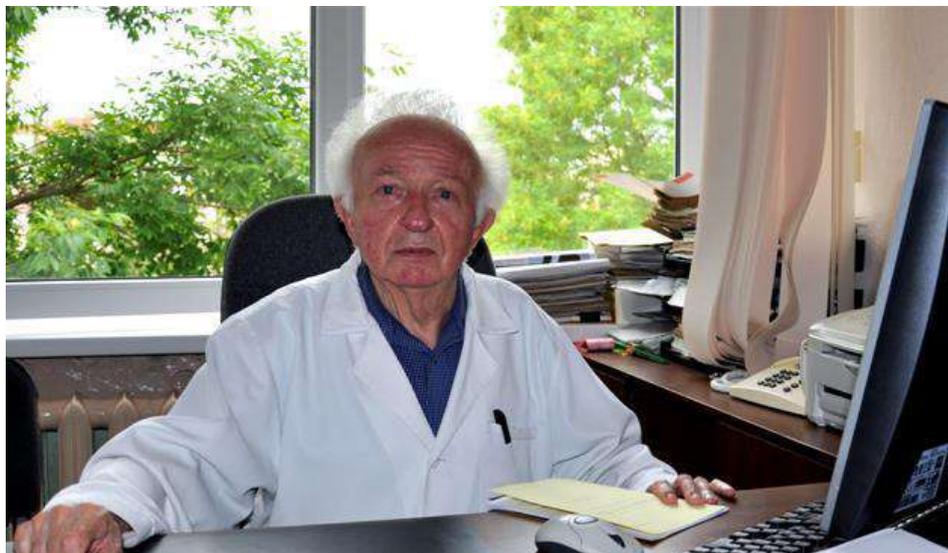
Постоянное стремление Леонида Макаровича к новому определило возможность внедрения в учебном процессе и в клинике с последующим использованием в практической работе современных стоматологических технологий. Под его руководством кафедра терапевтической стоматологии выросла, оснащалась современным оборудованием, расширила свои контакты внутри страны и за ее пределами. Во многом, благодаря Л.М. Цепову и его помощникам, союзниками и проводниками его идей являются бывшие выпускники, часть из которых теперь сами стали известными и востребованными стоматологами, руководителями кафедр и учреждений практического здравоохранения, частных клиник. Специалисты, прошедшие обучение на кафедре, охотно востребованы практическим здравоохранением и успешно работают в ведущих стоматологических клиниках разных городов России и зарубежья.



Профессор Л.М. Цепов с благодарными учениками

Профессор Л.М. Цепов является основателем собственной научной школы, которая разрабатывает актуальные направления современной пародонтологии. Проведенные под его руководством и при его непосредственном участии научные исследования позволили дополнить, а со временем и переосмыслить целый комплекс вопросов, связанных с этиологией и патогенезом воспалительных генерализованных заболеваний пародонта, лечением больных с данной формой патологии. Под руководством Л.М. Цепова выполнены 1 докторская и 23 кандидатские диссертации. При его активном участии получены 13 свидетельств и патентов на изобретения и промышленные

образцы, изданы монографии, учебники, учебные пособия и руководства, часть из которых выдержала по несколько изданий, опубликовано более 600 научных работ по актуальным вопросам стоматологии. Результаты научных исследований Л.М. Цепова охотно и регулярно публикуют ведущие научные журналы: «Стоматология», «Пародонтология», «Клиническая стоматология», «Институт стоматологии», «Маэстро стоматологии» и др.



Профессор Л.М. Цепов в рабочем кабинете (2018 г.)

Л.М. Цепов избран членом-корреспондентом Российской академии естественных наук (РАЕН), награжден нагрудным знаком «Почетный работник высшего образования России», знаком «Отличнику здравоохранения», знаком «Трудовая доблесть». Ему присвоено звание Стоматологической ассоциации России (СтАР) «Заслуженный стоматолог». Он удостоен звания «Почетный профессор Смоленской государственной медицинской академии», награжден многими почетными грамотами администрации Смоленской области, города Смоленска и Смоленского государственного медицинского университета.

Леонида Макаровича Цепова знают и любят многие поколения выпускников стоматологического факультета Смоленского государственного медицинского университета. На протяжении всех лет работы Леонид Макарович является примером преданного служения здравоохранению и делу подготовки новых поколений врачей-стоматологов.

Поступила 01.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 616.31(09)

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3. 32 EDN: PPIVJ

## **К ЮБИЛЕЮ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА: ОБ ИСТОРИИ КАФЕДРЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ, СВЯЗИ ВРЕМЕН И ПОКОЛЕНИЙ**

**Андрюшенкова Н.А., Костюченкова Я.А., Андрюшенкова М.Е.**

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

### *Резюме*

В статье рассказывается об истории кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Смоленского государственного медицинского университета. О сотрудниках кафедры, которые внесли огромный вклад в развитие и становление данного структурного подразделения; о сотрудниках, работающих на кафедре в настоящее время; о связи времен и поколений преподавателей медицинского ВУЗа.

*Ключевые слова:* кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, преподаватель ВУЗа, высшее образование

## **TO THE ANNIVERSARY OF STOMATOLOGICAL FACULTY: THE HISTORY OF THE ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY DEPARTMENT, THE CONNECTION OF TIMES AND GENERATIONS**

**Andryushenkova N.A., Kostyuchenkova Y.A., Andryushenkova M.Y.**

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Smolensk region, Russia.*

### *Abstract*

The article is devoted to the history of the oral and maxillofacial surgery department of Smolensk State Medical University. This article is about the employees and coworkers of the department who have made a huge contribution to the development and formation of this structural unit, about the colleagues currently working at the department, about the connection of times and generations of teachers of the medical university.

*Keywords:* oral and maxillofacial surgery department, university teacher, coworkers, higher education

**«Преподавание – очень благородная профессия, формирующая характер, масштаб и будущее человека. Если люди будут помнить меня как хорошего учителя, это будет самой большой честью»**

***Абдул Калам***

Как известно, историю делают люди. Процессов, которые происходили бы «сами по себе», в человеческом обществе не бывает. Полотно истории соткано из множества составляющих – повседневность будней, события, юбилеи, судьбы людей, их научные успехи и заблуждения. Не является исключением и наш университет. В его стенах нашли своё призвание многие достойные представители медицинского сообщества. Неотъемлемой частью родного учебного заведения является стоматологический факультет, 60-летие которого – прекрасный повод осмыслить пройденный путь. Невозможно представить становление и развитие факультета без кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, а также людей, чьи судьбы неразрывно связаны с ней. Это те, кто заложил фундамент кафедры и определил путь её развития. В настоящее время на смену «старожилам» пришла плеяда молодых энергичных преподавателей. Произошла смена поколений. Преемственность поколений – это нить, которую нельзя разрывать, это связь, которую надо поддерживать. Надо уметь хранить то, что было заложено, и хорошо знать свою историю и историю своих учителей.

В 1952 г. молодой выпускник Московского медицинского стоматологического института Аркадий Григорьевич Шаргородский был направлен по распределению в Смоленскую область, где был назначен штатным Главным стоматологом областного отдела здравоохранения. С этого времени начинающий специалист направляет огромные усилия на развитие стоматологической службы области. Вскоре начинает функционировать областная стоматологическая поликлиника, строятся и вводятся в эксплуатацию 10 стоматологических поликлиник, открывается зубоврачебное

отделение Смоленского медицинского училища. В 1960 году Шаргородский А.Г. успешно защищает кандидатскую диссертацию на тему: «Нарушения в зубочелюстной системе при радикальных операциях на верхнечелюстных пазухах», и его приглашают в медицинский институт для преподавательской работы. Будучи ассистентом, затем доцентом кафедры госпитальной хирургии, он читает курс лекций по стоматологии для студентов лечебного факультета, ведет с ними практические занятия.

В то время в Смоленской области не хватало специалистов с высшим стоматологическим образованием. В 1963 году по инициативе А.Г. Шаргородского в Смоленском медицинском институте открывается стоматологический факультет. С 1965 года он заведует кафедрой стоматологии, с 1967 по 2000 годы – кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. В 1966 году А.Г. Шаргородский защищает докторскую диссертацию на тему: «Функциональные и морфологические изменения в системе тройничного нерва при переломах челюстей». В 1967 году ему присваивается ученое звание профессор.

Профессор А.Г. Шаргородский с момента организации стоматологического факультета огромное внимание уделял развитию учебной базы и подготовке преподавательских кадров. За многие годы работы Аркадий Григорьевич подготовил команду прекрасных специалистов – коллектив кафедры хирургической стоматологии, который под его руководством взрастил не одно поколение врачей стоматологов. Давайте вспомним их имена: д.м.н., профессор Локтев Николай Иванович; д.м.н., профессор Забелин Александр Сергеевич; д.м.н., профессор Цепов Леонид Макарович; к.м.н., ассистент Макаренкова Лидия Васильевна; к.м.н., ассистент Дружинина Светлана Николаевна; к.м.н., ассистент Воронин Владимир Сергеевич; к.м.н., доцент Стефанцов Николай Матвеевич; к.м.н., доцент Руцкий Николай Федорович; к.м.н., доцент Родионов Николай Тимофеевич; к.м.н., доцент Полякова Валентина Васильевна; к.м.н., ассистент Владыченкова Татьяна Николаевна; к.м.н., ассистент Карпухина Лариса Ивановна; лаборанты кафедры Вислобокова Валентина Михайловна, Рыбаков Виктор Дмитриевич. К сожалению, некоторых замечательных людей из этого списка уже нет рядом с нами, однако мы храним добрую память о них.



Коллектив кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (1999 год).  
Верхний ряд: доцент Стефанцов Н.М., доцент Полякова В.В., ассистент Райнаули Л.В., ст. лаборант Куфтырева И.А., инженер Быстрова А.В., доцент Руцкий Н.Ф., лаборант Рыбаков В.Д.  
Нижний ряд: ассистент Кузьмина Е.В., профессор Забелин А.С., зав. кафедрой, профессор Шаргородский А.Г., ассистент Карпухина Л.И., ассистент Владыченкова Т.Н.

В преддверии 60-летнего юбилея стоматологического факультета мы провели интервьюирование преподавателей кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии разных поколений, что позволило нам поближе познакомиться с сотрудниками кафедры, их размышлениями и суждениями, а также выделить характерные черты обучения того или иного временного периода.

Одним из ярких представителей старшего поколения преподавателей является доктор медицинских наук, Заслуженный врач РФ, профессор Александр Сергеевич Забелин. Александр Сергеевич окончил стоматологический факультет Смоленского медицинского института в 1972 г. Затем два года обучался в клинической ординатуре на кафедре хирургической стоматологии. С августа 1974 года по июнь 1975 года – врач стоматологического отделения Смоленской областной клинической больницы, с июля 1975 года по октябрь 1978 года – заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии Брянской городской больницы №4. В октябре 1978 г. Александр Сергеевич Забелин был избран по конкурсу на должность ассистента кафедры хирургической стоматологии Смоленского медицинского института. В 1985 году им защищена кандидатская диссертация на тему: «Клинико-иммунологическая характеристика и лечение одонтогенного остеомиелита нижней челюсти». В 1989 г. он избирается на должность доцента кафедры. В 1997 г. Александр Сергеевич Забелин защитил докторскую диссертацию на тему: «Особенности клиники и комплексного лечения больных с флегмонами лица и шеи в зависимости от выраженности синдрома эндогенной интоксикации». С 2000 по 2010 гг. занимал должность заведующего кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

**– Александр Сергеевич, расскажите, пожалуйста, о вашем профессиональном пути.**

– Я всегда хотел заниматься прежде всего наукой. Когда я получил предложение от профессора Шаргородского А.Г. о работе у него на кафедре, то сразу согласился, хотя в то время уже работал хирургом в отделении челюстно-лицевой хирургии Брянской клинической больницы. В те годы быть преподавателем в ВУЗе было очень престижно. Я оказался в коллективе опытных врачей и педагогов. Мне пришлось многому учиться у них. Особенно хочется вспомнить теплыми словами к.м.н., ассистента Дружинину Светлану Николаевну, которая была воспитанным, интеллигентным и высоко эрудированным преподавателем. Она всегда умела найти общий язык со студентами, относилась к ним с пониманием. Нельзя не вспомнить к.м.н., доцента Лидию Васильевну Макаренко, к.м.н., ассистента Владимира Сергеевича Воронина. Они много оперировали, особенно онкологических больных, и многому меня научили. Особый тон на кафедре задавал всегда д.м.н., профессор Леонид Макарович Цепов. Я учился у всех. И, конечно, у руководителя, профессора Аркадия Григорьевича Шаргородского. У нас сформировался коллектив увлеченных и влюбленных в свою профессию людей. Уйти работать в другое место уже просто не представлялось возможным. Так постепенно я защитил кандидатскую и позднее докторскую диссертации. Прошел путь от ассистента кафедры до заведующего кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

**– Александр Сергеевич, имея такой опыт работы со студентами, что, по-вашему мнению, является главным в работе преподавателя в высшей школе сегодня?**

– Сегодня другое время, другие студенты, они более развитые и требовательные. Следовательно, к преподавателю также должны предъявляться более высокие требования. И, прежде всего, это профессионализм в своей специальности. Необходим высокий уровень культуры, умение общаться с самыми разными людьми с соблюдением этики и деонтологии. Необходимо любить свою профессию самому и постараться привить эту любовь своим студентам. Постоянно заниматься научно-исследовательской деятельностью, вести научный поиск, привлекать к нему пытливых студентов, думать, мыслить, рассуждать. Сегодня много возможностей печатать свои работы в разных изданиях не только внутри ВУЗа, но и за рубежом.

Я знаю, что на сегодняшний день, конечно, есть проблемы в высшем образовании, но мое глубокое убеждение состоит в том, что качество преподавания в медицинском ВУЗе сегодня, да и всегда, зависит от трех составляющих: во-первых, это профессорско-преподавательский состав, т.е. кадры; во-вторых, наличие клинической базы с современным оборудованием и возможность работы студентов с пациентами; в-третьих, мотивация и желание учиться самого обучающегося. При наличии всех составляющих на выходе мы получим грамотных врачей и повышение качества оказания медицинской помощи населению.

**– Накануне 60-летнего юбилея стоматологического факультета что Вы можете пожелать ветеранам нашей кафедры, молодым преподавателям?**

– Ветеранам я пожелаю здоровья! Молодым преподавателям кафедры - не забывать своих учителей. Кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии - развиваться и быть в числе передовых на стоматологическом факультете.

Много лет трудилась на нашей кафедре кандидат медицинских наук, доцент Полякова Валентина Васильевна. Окончив с отличием 1983 г. стоматологический факультет Смоленского государственного медицинского института, она пришла на кафедру для обучения в клинической ординатуре. Затем с 1985 по 1988 гг. училась в очной аспирантуре на кафедре хирургической

стоматологии, после окончания которой с успехом защитила кандидатскую диссертацию под руководством Аркадия Григорьевича Шаргородского на тему: «Применение углекислотного и гелий-неонового лазерного излучения в комплексном лечении больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области». В 1988 г. принята на кафедру хирургической стоматологии ассистентом, в 2001 г. избрана по конкурсу на должность доцента кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии СГМА. Работала в этой должности до 2017 г. По семейным обстоятельствам переехала жить в город Орел. В настоящее время продолжает работать доцентом на кафедре стоматологии ФГБОУ ВО Орловского государственного университета имени И. С. Тургенева. Нам удалось связаться с Валентиной Васильевной и взять у нее интервью.

**– Валентина Васильевна, расскажите нам о своем педагогическом и профессиональном пути.**

– После школы я окончила медицинское училище и несколько лет работала медицинской сестрой. Но мечта стать врачом-анестезиологом заставляла идти учиться дальше. Так сложилось, что стала я врачом стоматологом-хирургом, о чем ни разу не пожалела. У меня были очень хорошие наставники и учителя. Я помню лекции Аркадия Григорьевича Шаргородского. Лекции он читал замечательно, доходчиво. Почти на каждую лекцию он приглашал 2-3 пациентов из отделения челюстно-лицевой хирургии, беседовал с ними, подробно рассказывал о клинической картине изучаемых заболеваний, о современных методах лечения. Такие лекции надолго оставались в памяти студентов.

Оказавшись в числе сотрудников кафедры хирургической стоматологии, я приступила к очень ответственной, сложной, но интересной работе. Меня окружали опытные и высокопрофессиональные коллеги. Весьма строгим, требовательным к сотрудникам и студентам был профессор Локтев Николай Иванович. Но при этом он давал возможность молодым врачам ассистировать ему на операциях. Оперировал очень аккуратно, я многому научилась. Например, помню одну из сложных операций, где я ему ассистировала: резекция тканей дна полости рта по поводу злокачественной опухоли с одномоментной пластикой сложным лоскутом с включением большой грудной мышцы. Такие операции в те годы только разрабатывались в Советском Союзе. Кроме этого, он проводил пластические операции, используя кивательную мышцу, разработал методики костной пластики.

Профессор Аркадий Григорьевич Шаргородский организовал на нашей кафедре работу таким образом, что все сотрудники: ассистенты и доценты имели лечебную и преподавательскую ставки. Все без исключения много оперировали, дежурили в стационаре, постоянно повышали свою квалификацию. Замечательным грамотным хирургом был Родионов Николай Тимофеевич, также он читал прекрасные лекции по курсу военной стоматологии. Николай Федорович Руцкий и Лариса Ивановна Карпущина оперировали онкологических больных, применяя лазерный скальпель. Большое количество времени проводил в операционной и Александр Сергеевич Забелин, я ассистировала ему при вскрытии флегмон челюстно-лицевой области. Каждый внес свой вклад в развитие кафедры, подготовку научных кадров, обучение нескольких поколений студентов. Я с теплотой вспоминаю и других своих учителей и коллег: Владыченкову Татьяну Николаевну, Стефанцова Николая Матвеевича.

**– Валентина Васильевна, каким на Ваш взгляд, должен быть современный преподаватель?**

– Прежде всего быть профессионалом в своей специальности. Любить свою профессию и обязательно любить студентов. Быть педагогом – это призвание, и никак иначе. Я очень строгий и требовательный преподаватель. Своим студентам я говорю: «Я вас научу любить Россию и хирургическую стоматологию, в частности». Они на меня не обижаются. Воспитание молодежи – это тоже важная составляющая педагогики. Современные студенты продвинуты в технологиях, они более требовательные к своей будущей профессии, к получению практических навыков. Это заставляет преподавателя много читать, много знать и уметь, готовиться к каждому занятию и к каждой лекции. Но мне по-прежнему интересно идти на работу и учить студентов.

**– Валентина Васильевна, что Вы пожелаете нашим ветеранам и молодым преподавателям?**

– Ветеранам – здоровья! Молодым преподавателям – любви к студентам, желания учиться самим и учить других!

Представитель относительно «молодого» поколения преподавателей – кандидат медицинских наук, доцент Сотникова Мария Владимировна. Мария Владимировна с отличием закончила Смоленскую государственную медицинскую академию в 2003 году, затем клиническую ординатуру, очную аспирантуру на кафедре хирургической стоматологии. Сначала работала ассистентом, в настоящее время занимает должность доцента кафедры и имеет стаж преподавательской работы 17 лет.

Рассказывая о своем пути к педагогической деятельности, Мария Владимировна отметила, что на выбор будущей профессии после окончания медицинской академии повлияло несколько факторов. Желание учиться в клинической ординатуре именно на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии было обусловлено интересом к профессии врача стоматолога-хирурга, а также сильным коллективом наставников на кафедре, где, по мнению Марии Владимировны, специальные дисциплины преподавались очень понятно и были структурированы.

– У меня было несколько наставников. Владыченкова Татьяна Николаевна - наставник по методологии преподавания. Она учила меня всему, что знает и умеет сама. Как нужно работать со студентами, найти сильные стороны и подход к каждому из них, вызвать интерес к профессии. Практический учитель – это кандидат медицинский наук, доцент и ныне действующий заведующий кафедрой Кузьмина Елена Владимировна. Это опытный врач стоматолог-хирург, которая научила меня держать в руках щипцы, делать первые шаги в профессии. Хочу отметить воспитательную работу Ларисы Ивановны Карпухиной, грамотного, отзывчивого товарища и учителя, мудрой и доброй женщины. И, конечно, научный руководитель, профессор Александр Сергеевич Забелин, который предложил научное направление, помогал на всех этапах работы над диссертацией, дал возможность учиться бесплатно в ординатуре и аспирантуре.

Мария Владимировна считает, что главными качествами, которыми должен обладать современный преподаватель медицинского ВУЗа являются порядочность, доброта, профессионализм, патриотизм. Педагог должен быть способен к развитию и постоянно самосовершенствоваться, работать над собой. И, конечно, любить свое дело.

– **Мария Владимировна, отличаются ли современные студенты от студентов прежних лет?**

– Конечно, отличаются. Сегодняшние студенты более открытые, беззаботные, доверчивые. На мой взгляд, это и неплохо. Возможностей сегодня у студентов больше, качество жизни лучше, т.е. житейских проблем меньше.

– **Какие современные образовательные технологии вы используете в своей работе?**

– Лучше, чем натуральный череп человека и живое общение студента с пациентом в стоматологическом кресле, технологий нет! (Улыбается). Кредит на доверие – вот что нужно студентам. Доверие, уверенность в поддержке преподавателя, возможность общения с пациентом – вот залог успеха в обучении. А современные технологии мы, конечно, используем по мере необходимости. Возможностей сейчас в нашем университете много.

– **Поделитесь планами на будущее?**

– В планах работать дальше. Больше работать со студентами в поликлинике, заниматься в научном кружке.

– **Какие пожелания есть в адрес ветеранов нашей кафедры?**

– Здоровья прежде всего и позитивного настроения! Без сомнения, наши ветераны могут быть уверены, что мы знаем и помним важный вклад каждого из них в жизнь кафедры.

Прошедшие годы – это объединение опыта разных поколений учёных-преподавателей. Опрошенные нами коллеги являются выпускниками одной медицинской школы, имеют общую профессионально-нравственную базу, знают изнутри всю специфику нелёгкого педагогического труда, и поэтому их взгляды на многие вопросы сходятся.

В толковых словарях слово «наставник» трактуется, как специалист, профессионал, который учит менее опытных в чём-либо; даёт рекомендации, воспитывает. К сожалению, тем «кто хочет зажечь других, нередко приходится сжигать себя». Своё человеческое тепло и свои знания наставники отдают окружающим людям: будь то семья, коллеги, студенты.

Дорогие наши наставники в лице Родионова Н.Т., Владыченковой Т.Н., Карпухиной Л.И., Забелина А.С., Руцкого Н.Ф., Поляковой В.В., коллективу кафедры не хватает слов благодарности, чтобы выразить всю нашу признательность. Огромное спасибо за Ваш труд, терпение, поддержку, отдачу и понимание; за то, что когда-то каждого из нас Вы взяли под своё крыло, помогли раскрыть потенциал! Вы добросовестно трудились, вкладывая в дело не только руки и голову, но и душу. Это не просто работа, это призвание, педагогический дар, отличный образец для подражания. Уважение к заслугам каждого безгранично, а авторитет непоколебим. Искренне желаем Вам долгих лет бодрости и здоровья, неиссякаемого оптимизма; оставайтесь такими же неравнодушными, инициативными, продолжая свою созидательную деятельность. Чудесно, что у нас есть те, к кому можно прийти за ценным советом, идеей, житейской мудростью.

Смена поколений – это закономерный процесс. И сегодня состав кафедры иной. Пришли новые люди, молодые, энергичные, но такие же влюбленные в хирургию, как и их предшественники. Руководит кафедрой ученица Аркадия Григорьевича Шаргородского к.м.н., доцент Кузьмина Елена Владимировна. На кафедре работают 4 доцента: к.м.н. Андриюшенкова Надежда Алексеевна, к.м.н. Сотникова Мария Владимировна, к.м.н. Боровой Владимир Николаевич, к.м.н. Наконечный Дмитрий Александрович. Ассистенты: Федосеева Наталья Николаевна, Костюченкова Янина Александровна, Лис Екатерина Сергеевна, Агулин Александр Викторович, Куфтырев Дмитрий Андреевич, Поляков Павел Сергеевич, Шилкина Валентина Евгеньевна. Старший лаборант кафедры Быстрова Алла Владимировна, лаборант Шуленкова Галина Николаевна. Все они люди на кафедре неслучайные. Действительно, призвание быть учителем дается где-то свыше...



Слева направо: ассистент Коротченкова Н.С., ассистент Костюченкова Я.А., доцент Андриюшенкова Н.А., доцент Сотникова М.В., ст. лаборант Быстрова А.В., ассистент Шилкина В.Е., зав. кафедрой, доцент Кузьмина Е.В. На втором плане: лаборант Янушкевич Н.Н. Преемственность поколений продолжается...

### Литература (references)

1. Андриюшенкова Н.А., Кузьмина Е.В., Сотникова М.В., Коротченкова Н.С. Организация учебного процесса на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: от основателя кафедры профессора Шаргородского А.Г. до наших дней. – Смоленский медицинский альманах. – 2020; 3: 14-16 [Andryushenkova N.A., Kuzmina E.V., Sotnikova M.V., Korotchenkova N.S. Organization of the educational process at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery: from the founder of the department, Professor A.G. Shargorodsky to the present day. – Smolensk Medical Almanac (Russia). – 2020; 3: 14-16 (in Russian)]
2. Родионов Н.Т., Филичкин С.Е. Стоматологическому факультету 40 лет. – Вестник Смоленской медицинской академии. – 2003; 3: 3-7 [Rodionov N.T., Filichkin S.E. The Faculty of Dentistry is 40 years old. – Bulletin of the Smolensk Medical Academy (Russia). – 2003; 3: 3-7 (in Russian)]
3. Руцкий Н.Ф., Родионов Н.Т., Полякова В.В. и др. Роль коллектива кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в становлении стоматологического образования на Смоленщине. – Смоленский медицинский альманах. – 2015; 2: 143-145 [Rutsky N.F., Rodionov N.T., Polyakova V.V. i dr. The role of the staff of the Department of Surgical Dentistry and maxillofacial Surgery in the formation of dental education in the Smolensk region. – Smolensk Medical Almanac (Russia). – 2015; 2: 143-145 (in Russian)]
4. Руцкий Н.Ф. Роль профессора А.Г. Шаргородского в развитии стоматологической службы на Смоленщине. – Вестник Смоленской медицинской академии. – 2007; 2: 3-5. [Rutsky N.F. The role of Professor A.G. Shargorodsky in the development of dental services in the Smolensk region. – Bulletin of the Smolensk Medical Academy (Russia). – 2007; 2: 3-5. (in Russian)]

Поступила 01.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 616.31-053.2(09)

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3. 33 EDN: PУНМКТ

**КАФЕДРА ДЕТСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ С КУРСОМ ОРТОДОНТИИ  
(К 60-ЛЕТИЮ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА)**

**Гинали Н.В., Кузьминская О.Ю.**

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

*Резюме*

Статья посвящена 60-летию стоматологического факультета Смоленского государственного медицинского университета. Изложена история создания кафедры детской стоматологии с курсом ортодонтии. Освещены основные направления деятельности сотрудников кафедры: учебно-методическая и научно-исследовательская. Проведен анализ современного состояния материально-технического и методического обеспечения учебного процесса. Описаны перспективы развития кафедры.

*Ключевые слова:* Смоленский государственный медицинский факультет, кафедра детской стоматологии с курсом ортодонтии, стоматологический факультет, учебно-методическая работа, научно-исследовательская работа

**DEPARTMENT OF PEDIATRIC DENTISTRY WITH ORTHODONTICS COURSE  
(FOR THE 60TH ANNIVERSARY OF THE FACULTY OF DENTISTRY)**

**Ginali N.V., Kuzminskaya O.Yu.**

*Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Abstract*

The article is devoted to the 60th anniversary of the Faculty of Dentistry of the Smolensk State Medical University. The history of creation of the Department of Pediatric Dentistry with Orthodontics course is described. The main activities of the department staff are highlighted: educational and methodological and research ones. Analysis of the current state of the material, technical and methodological support of the educational process is carried out. The prospects for the development of the department are described.

*Keywords:* Smolensk State Medical University, Department of Pediatric Dentistry with Orthodontics course, history, Faculty of Dentistry, educational and methodological activities, research activities

Курс стоматологии детского возраста в Смоленском государственном медицинском институте был организован 26 июня 1977 года. Его возглавил доцент Н.Г. Аболмасов, сотрудники – к.м.н, доцент Б.В.Котомин и к.м.н., доцент Л.В.Макаренкова. В 1978-79 годах коллектив пополнился ассистентами С.Н. Дружининой и А.В. Федосеевым. Коллектив начал выполнять учебную программу в полном объеме со студентами 4 и 5 курсов. В 1980 году он был преобразован в кафедру. Приходилось работать в сложных условиях, создавая все необходимое для процесса обучения, т.к. кафедральных стоматологических кресел, оборудования, технических средств, методических пособий не было. Благодаря усилиям сотрудников кафедры, помощи декана стоматологического факультета С.Е. Филичкина, ректора института Н.Б. Козлова, в 1978 году была открыта первая и единственная на Смоленщине детская стоматологическая поликлиника на 39 врачебных должностей, которая стала организационно-методическим, консультативным и лечебно-диагностическим центром детской стоматологической помощи города и области, а также базой кафедры детской стоматологии. Для работы со студентами организовано отдельное помещение на 8 стоматологических кресел, кабинет для преподавателей, учебную комнату и кабинет профилактики стоматологических заболеваний. С 1984 по 2002 год кафедру стоматологии детского возраста возглавлял заслуженный врач России, к.м.н., доцент Б.В. Котомин, а с 1 июля 2002 года по настоящее время заведующим кафедрой является заслуженный врач России, д.м.н., профессор Н.В. Гинали.

Учебная программа по стоматологии детского возраста включает четыре основных направления – профилактику стоматологических заболеваний, детскую терапевтическую, хирургическую стоматологию и ортодонтию. Помимо перечисленных основных модулей на кафедре ведется

преподавание генетики в стоматологии, техники прямой дуги в ортодонтии, оказание стоматологической помощи детям с ограниченными возможностями. Поэтому подготовка преподавателей проводится с учетом такой профилизации. Кроме студентов-стоматологов на кафедре занимаются студенты 5 курса педиатрического факультета.

В настоящее время на кафедре работают: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Н.В. Гинали; доценты Е.П. Евневич, С.М. Калужская, О.Ю. Кузьминская, Т.С. Степанова, С.А. Василевский, А.В. Доценко, А.Н. Карелина, С.А. Дегтярев, Е.И. Бойкова, ассистенты: Т.В. Тюрина, К.А. Евневич, Е.А. Сойченкова, С.В. Степанов, М.С. Степанова. Нельзя не вспомнить сотрудников, которые работали на кафедре в предыдущие годы и внесли большой вклад в её развитие, становление – проф. Н.Г. Аболмасов, доценты: Б.В. Котомин, А.В. Федосеев, Г.Г. Смердова, Л.В. Макаренко, Л.В. Рутковская, В.Г. Саленков, ассистенты: С.Н. Дружинина, Л.А. Разумовский, Ю.П. Суханов, И.А. Пасевич, А.С. Утюж, О.Л. Мишутина, Т.И. Абликора, Н.Н. Лапина, Г.С. Старовойтова, В.А. Савельев, К.В. Жаворонков, Е.В. Андрущенко, Т.А. Гурина, И.В. Лонченкова.

Значительно расширилась и улучшилась материально-техническая база кафедры в 1994 году в связи с введением в эксплуатацию нового 4-х этажного здания детской стоматологической поликлиники. Возглавил поликлинику к.м.н., доцент В.Г. Саленков. Кафедра получила два терапевтических кабинета на 11 кресел, терапевтический кабинет в школе №33 на 5 кресел, три кабинета на 6 кресел для ортодонтии и 1 кабинет на 3 кресла для хирургии, учебную комнату, методический кабинет, три ассистентские, кабинет доцентов и заведующего кафедрой. С 1987 года в программу обучения студентов введен раздел профилактики основных стоматологических заболеваний. С этого времени учебным процессом охвачены 2, 3, 4, 5 курсы стоматологического и 5 курс педиатрического факультетов.

Кафедра является одной из первых в разработке методик первичной профилактики. Из-за отсутствия учебной литературы сотрудниками кафедры в 1989 году написаны и изданы типографским способом 8 учебно-методических пособий и 15 красочных плакатов по первичной профилактике стоматологических заболеваний. В 2004 году с учетом новых научных данных издан новый комплект из 5 учебно-методических пособий в сочетании с 14 плакатами, утвержденные УМО. В 2022 году издано 18 учебно-методических пособий, утвержденных ЦМК, охватывающих все разделы, преподавание которых ведется на кафедре. При анкетировании студенты отмечают высокий уровень учебного и иллюстративного материала, представленного в данных учебно-методических пособиях.

В 1989 году кафедра заняла первое место в институте по учебно-методической работе. Заведующий кафедрой, д.м.н., профессор Н.В. Гинали неоднократно признан лучшим лектором, является соавтором монографий – «Травма зубов», «Справочник по детской стоматологии», «Искусство рентгенографии зубов», «Техника прямой дуги в ортодонтии». Доцент О.Ю. Кузьминская является соавтором Национального руководства по Детской стоматологии (2010). В настоящее время учебный процесс на кафедре обеспечен всеми необходимыми современными техническими средствами обучения, оборудованием, теле-, видео-, фото- оборудованием, большой видеотекой, презентациями.

На практических занятиях широко используются деловые игры, тестовый контроль, ситуационные задачи. На кафедре регулярно проводятся открытые практические занятия, лекции с их обсуждением на кафедральных совещаниях. Все лекции представлены в виде презентаций. Кафедра стоматологии детского возраста на протяжении 36 лет проводит научные исследования по проблемам «Возрастные особенности зубочелюстной системы у детей в норме и патологии» и «Профилактика основных стоматологических заболеваний у детей», которые являются составной частью государственной программы «Основные стоматологические заболевания, их профилактика и лечение».

Сотрудниками кафедры защищены две диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук (Н.Г. Аболмасов, Н.В. Гинали) и 21 диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (Л.В. Макаренко, С.Н. Дружинина, Б.В. Котомин, Г.Г. Смердова, А.В. Федосеев, Л.А. Разумовский, Ю.П. Суханов, И.А. Пасевич, Е.П. Евневич, А.С. Утюж, С.М. Калужская, В.Г. Саленков, О.Ю. Кузьминская, Л.В. Рутковская, Т.С. Степанова., С.А. Василевский, А.В. Доценко, Е.И. Бойкова А.Н. Карелина, С.А. Дегтярев, Е.А. Малышева). Ассистенты К.А. Евневич, Е.А. Сойченкова, С.В. Степанов занимаются научной работой. В 2012-2013 г. А.В. Доценко признана лучшим молодым преподавателем академии. Преподавателями кафедры стоматологии детского возраста опубликовано 358 статей, издано 4 монографии, имеется 5 изобретений, 22 рационализаторских предложения. По итогам конкурса среди клинических кафедр по количеству рацпредложений в 1978 году кафедра заняла 1 место.

Сделано более 100 научных докладов на конференциях, симпозиумах, международных конгрессах, съездах.

Большое место в подготовке студентов занимает студенческое научное общество. Ежегодно в кружке занимаются от 7 до 15 студентов, которые по 3-4 доклада представляют на итоговую научную конференцию. Кроме того, работа СНО проводится по линии межвузовских связей. Доклады кружковцев были представлены и награждены дипломами I- II степени, грамотами Тбилисского, Читинского, Казанского, Ставропольского, 1-го Ленинградского, Полтавского, Московского институтов. Студенты секции детской терапевтической стоматологии в 2007 году участвовали в конкурсе, объявленной компанией “Colgate-Palmolive” на лучшую работу по теме: «Профилактика стоматологических заболеваний как основа здоровья человека». В 1985-1986 учебном году студенты-кружковцы участвовали во Всесоюзной олимпиаде (Всероссийский тур) в Воронеже и заняли 1 общекомандное место, в 2006, 2011 году – в олимпиаде по детской терапевтической стоматологии, организованной МГМСУ (г. Москва) и вышли в финал. Участие этих студентов отмечено грамотой. Большинство кружковцев продолжало своё обучение в клинической ординатуре. За прошедшие годы в научном кружке занимались сотни студентов, многие из которых продолжили свою научную деятельность, защитили кандидатские и докторские диссертации. Активными членами СНО были д.м.н., профессор Н.В. Гинали, д.м.н. А.И. Николаев, доценты: О.Ю. Кузьминская, Е.П. Евневич, Л.В. Рутковская, Т.С. Степанова, С.А. Василевский, ассистент: Л.А. Разумовский, Ю.П. Суханов, С.В. Степанов и многие другие.

Кафедра детской стоматологии с курсом ортодонтии тесно работает с практическим здравоохранением. В связи с внедрением последиplomного обучения на базе кафедры ежегодно проходили первичную специализацию и усовершенствование 10-15 врачей-стоматологов детских. За время существования кафедры прошли специализацию и усовершенствование более 150 врачей из различных регионов России. Более 150 выпускников смоленского и других университетов закончили клиническую ординатуру по детской стоматологии и ортодонтии. Внедрено в практику более 40 новых методов диагностики и лечения стоматологических заболеваний. На протяжении более 15 лет кафедра осуществляет санитарно-просветительскую работу на базе социально-реабилитационного центра для несовершеннолетних детей, находящихся в трудной жизненной ситуации «Феникс» (директор к.м.н., доцент, Н.В. Сулимова). За это время более 2500 детям была оказана лечебно-профилактическая помощь.

Кафедра является региональным координатором общероссийской программы «Ослепительная улыбка на всю жизнь», направленной на профилактику стоматологических заболеваний у первоклассников, которая ежегодно проводится при поддержке компании «Колгейт». Смоленская область является регионом с высокой распространенностью кариеса среди детей и подростков, с низким содержанием фтора в питьевой воде.

В связи с этим сотрудники ведут исследования по проблемам профилактики и оптимизации лечения кариеса зубов, пародонта у детей и подростков. Так, анализ результатов «Комплексной программы профилактики кариеса зубов у детей и болезней пародонта для населения Смоленской области», которая включает использование в детском питании фторированного молока, проведен в кандидатской диссертации доцента кафедры О.Ю. Кузьминской (рук. доц. Б.В. Котомин). Положительные результаты применения такого продукта позволили увеличить объём производства и использовать его в дошкольных учреждениях. Результаты диссертационных исследований асс. А.С. Утюжа, доц. Е.П. Евневич, С.А. Василевского (рук. д.м.н., проф. Н.В. Гинали), доц. Л.В. Рутковской (рук. д.м.н., проф. А.И. Николаев), доц. А.В. Доценко (рук. К.м.н., доц. О.Ю. Кузьминская), внедрены и также используются для профилактики и лечения кариеса и болезней пародонта.

Педагогический коллектив кафедры, используя свой опыт исследовательской и практической работы, стремится внести достойный вклад в развитие детской стоматологии, совершенствование теоретической и практической подготовки врача-стоматолога детского.

## Литература (references)

1. Дегтярев С.А. Оптимизация лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями и деформациями путем использования ортодонтических имплантатов: Дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2017. - 110 с.
2. Карелина А.Н. Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: клинико-психологические аспекты, диагностика и лечение: Дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2017. - 141 с.

3. Гинали Н.В. Кариес зубов. Этиология и патогенез [Электронный ресурс]: учебное пособие / Н.В. Гинали, О.Ю. Кузьминская, Т.С. Степанова; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии – Смоленск: Изд-во СГМУ, 2021 – 59с. –<URL:http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=f0a69f45d926c730de09ce17496047a4&cleannname=1225-97&ext=pdf>.
4. Гинали Н.В. Профилактика заболеваний пародонта у детей [Электронный ресурс] : учебное пособие / Н. В. Гинали, О.Ю. Кузьминская, Т.С. Степанова ; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии . – Смоленск : Изд-во СГМУ, 2021 . – 77с. –<URL:http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=7742f8f126590a56e447094154917e6a&cleannname=1222-B9&ext=pdf>.
5. Гинали Н.В. Заболевания слизистой оболочки рта у детей и их связь с соматической патологией [Электронный ресурс] : учебное пособие / Н.В. Гинали, О.Ю. Кузьминская, Т.С. Степанова ; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии . – Смоленск : Изд-во СГМУ, 2021 . – 35с.–<URL:http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=e777a04f62e9e702dd3f2c78cdc2d712&cleannname=1224-A0&ext=pdf>.
6. Гинали Н.В. Управление поведением ребенка на стоматологическом приеме [Электронный ресурс] : учебное пособие / Н.В. Гинали, А.В. Доценко ; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии – Смоленск : Изд-во СГМУ, 2021 – 35с. –<URL:http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=a6ec2a80efa03f25bad7a28d8ef50652&cleannname=1226-95&ext=pdf>.
7. Гинали Н.В. Неотложные состояния в детской стоматологической практике [Электронный ресурс] : учебное пособие / Н.В. Гинали, С.М. Калужская ; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии . – Смоленск : Изд-во СГМУ, 2021 . – 58с. –<URL:http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=80a3f4c9cce2edfcb593165b020c7078&cleannname=1229-95&ext=pdf>.
8. Профилактика кариеса зубов у детей [Электронный ресурс] : учебное пособие / Н.В. Гинали, Т.С. Степанова, О.Ю. Кузьминская, С.В. Степанов ; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии . – Смоленск : Изд-во СГМУ, 2021 . – 114с. –<URL:http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=5cb159d51e14f7efa9bdb73189a28505&cleannname=1233-B9&ext=pdf>.
9. Гинали Н.В. Рентгенологическое обследование в клинике детской стоматологии [Электронный ресурс] : учебное пособие / Н.В. Гинали, Е.Н. Сойченкова ; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии. – Смоленск : Изд-во СГМУ, 2021 . – 51с. –<URL:http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=eb7506e2cb47090271d3f6d75798a1f6&cleannname=1234-98&ext=pdf>.
10. Гинали Н.В. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области у детей. Клиника. Диагностика. Лечение. Профилактика [Электронный ресурс] : учебное пособие / Н.В. Гинали, С.М. Калужская ; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии . – Смоленск : Изд-во СГМУ, 2021 – 67с. –<URL:http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=a78a72726654c4db356fc752fc40e725&cleannname=1220-9E&ext=pdf>.
11. Врожденные пороки развития челюстно-лицевой области [Электронный ресурс] : учебное пособие / Н.В. Гинали, С.А. Дегтярев, А.Н. Карелина, С.М. Калужская ; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии . – Смоленск : Изд-во СГМУ, 2021 . – 41с. –<URL:http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=165535360754cc228701ec6604afc6a8&cleannname=1221-8B&ext=pdf>.
12. Гинали Н.В. Функциональные методы профилактики и лечения зубочелюстных аномалий и деформаций [Электронный ресурс]: учебное пособие / Н. В. Гинали, С. А. Василевский, Е. П. Евневич ; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии . – Смоленск : Изд-во СГМУ, 2021. – 79 с. –<URL:http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download& path=0&filename =3e43cca1145acc44afad81609c089e99&cleannname=1228-99&ext=pdf>.
13. Основные этапы развития зубо-челюстной системы ребенка в ante- и постнатальном периодах [Электронный ресурс] : учебное пособие / Н. В. Гинали, Т. С. Степанова, О. Ю. Кузьминская, С. А. Василевский ; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии . – Смоленск: Изд-во СГМУ, 2021 – 39с. –<URL:http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=d3c3d752a210d2cb4f2f1b6174074249&cleannname=1231-90&ext=pdf>.
14. Признаки правильного формирования прикуса в различные возрастные периоды жизни ребенка [Электронный ресурс]: учебное пособие / Н. В. Гинали, Е. П. Евневич, К. А. Евневич, Е. И. Бойкова; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. стоматологии детского возраста с курсом ортодонтии – Смоленск : Изд-во СГМУ, 2021 – 39с. –<URL:http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=5c4a5d3093984eb36d05b2b230299a5b&cleannname=1232-90&ext=pdf>.

15. Факторы риска возникновения зубо-челюстных аномалий и деформаций [Электронный ресурс]: учебное пособие / Н.В. Гинали, Е.П. Евневич, Е.И. Бойкова, К.А. Евневич; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии – Смоленск: Изд-во СГМУ, 2021 – 38с. – <URL:[http://old.smolgm.ru/index.php?page\[common\]=download&path=0&filename=2107a285d0175cfd0ffe5172f24fa46d&cleanname=1236-99&ext=pdf](http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=2107a285d0175cfd0ffe5172f24fa46d&cleanname=1236-99&ext=pdf)>.
16. Гинали Н.В. Этика и деонтология в детской стоматологии. Санпросвет работа. Мотивация и формы обучения детей гигиене рта. Уроки здоровья. Профилактика стоматологических заболеваний у беременных женщин и детей раннего возраста [Электронный ресурс]: учебное пособие / Н.В. Гинали, Т.В. Тюрина, Е.Н. Сойченкова ; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии – Смоленск: Изд-во СГМУ, 2021 – 75с. –<URL:[http://old.smolgm.ru/index.php?page\[common\]=download&path=0&filename=c3a00c74f7b77cffe2c38a2ca6639b84&cleanname=1237-98&ext=pdf](http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=c3a00c74f7b77cffe2c38a2ca6639b84&cleanname=1237-98&ext=pdf)>.
17. Оказание стоматологической помощи детям с ограниченными возможностями [Электронный ресурс]: учебное пособие / Н.В. Гинали, Т.С. Степанова, О.Ю. Кузьминская [и др.]; Смоленский гос. мед. ун-т, Каф. детской стоматологии с курсом ортодонтии – Смоленск: Изд-во СГМУ, 2021 – 59с. – <URL:[http://old.smolgm.ru/index.php?page\[common\]=download&path=0&filename=630234122b14be34cb01120facdd0c66&cleanname=1230-B8&ext=pdf](http://old.smolgm.ru/index.php?page[common]=download&path=0&filename=630234122b14be34cb01120facdd0c66&cleanname=1230-B8&ext=pdf)>.

Поступила 01.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 61(092)

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3. 34 EDN: QMVZNW

**ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА НИКОЛАЯ ГАВРИЛОВИЧА АБОЛМАСОВА  
Адаева И.А., Ковалева И.А., Чеботаренко О.Ю.**

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

*Резюме*

В статье описывается жизненный, научный, педагогический путь доктора медицинских наук, академика РАЕН, профессора кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии, заслуженного врача России Аболмасова Николая Гавриловича, одного из основателей Смоленской школы стоматологов-ортопедов, 56 лет жизни которого были связаны с подготовкой врачей-стоматологов в Смоленском медицинском институте (в последующем академии, ныне университете). За время работы под руководством Николая Гавриловича были защищены 7 кандидатских диссертаций, получены патенты на изобретения, опубликовано более 300 научных работ разного уровня, среди которых 2 монографии, 11 изданий учебника «Ортопедическая стоматология», 2 учебных пособия «Пропедевтика стоматологических заболеваний» и «Ортодонтия». Его жизненный и научный путь может служить примером для студентов и молодых врачей стоматологов.

*Ключевые слова:* Смоленский медицинский университет, история стоматологии, ортопедическая стоматология, подготовка врачей-стоматологов, профессор Н.Г. Аболмасов

IN MEMORY OF PROFESSOR NIKOLAI GAVRILOVICH ABOLMASOV

Adaeva I.A., Kovaleva I.A., Chebotarenko O.Yu.

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

*Abstract*

This Article is devoted to lifejourney, scientific and teaching path of RAEN Academician, professor of Smolensk State Medical University prothetic and orthodontic dentistry, Honored Doctor of Russia, M.D. Abolmasov Nikolai Gavrilovich. He was one of the founders of Smolensk school of prothetic dentistry, whose 56 years of life were associated with training of doctors Dentists at the Smolensk Medical Institute (later Academy, now the University). Supervision of Nikolai Gavrilovich resulted in 7 candidate dissertations were protected, patents for inventions were obtained, more than 300 scientific works of various levels were published, including 2 monographs, 11 editions of the textbook "Orthopedic Dentistry", 2 textbooks "Propaedeutics of Dental Diseases" and "Orthodontniya". His life and scientific path can serve as an example for students and young dentists.

*Keywords:* Smolensk State Medical University, history of dentistry, prothetic dentistry, dentistry study, professor N.G. Abolmasov

**«Врач должен быть профессионалом, сострадающим пациенту,  
помнить своих учителей, малую родину, Россию  
и быть патриотом нашей страны»  
Аболмасов Н.Г.**

Заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор Николай Гаврилович Аболмасов родился 25 апреля 1938 г. в селе Вязовое, Щигровского района, Курской области, в крестьянской многодетной семье, где было восемь детей. За его рождение, а он стал седьмым ребенком, мать получила медаль материнской славы 3-й степени. Босоногое, голодное, послевоенное детство. Из нищеты семью вытаскивал старший брат Алексей. Вернувшись с войны, он смог получить высшее юридическое образование и в 1949 г. переехал в г. Елец Липецкой области, куда вскоре перевез и всю семью.

В 1954 г., окончив 8 классов средней школы, Николай Аболмасов поступил на фельдшерско-акушерское отделение Елецкого медицинского училища. Он хорошо учился, получал стипендию. Деньги небольшие, но и это была какая-то помощь многодетной семье.



Профессор Аболмасов Н.Г.

В 1956 г. Н.Г. Аболмасов успешно окончил училище, получив диплом с отличием, и начал свою трудовую деятельность фельдшером-акушером в здравпункте Донских каменных разработок на станции Дон, Липецкой области, а потом в городе Канске Красноярского края. Николай познакомился и подружился с коллегами – врачами, профессионалами своего дела и понял, что хочет учиться дальше. В 1957 г. он, не зная еще в то время, что такое стоматология, поступил на стоматологический факультет Калининского медицинского института (ныне Тверской государственный медицинский университет). В студенческие годы Н.Г. Аболмасов отличался трудолюбием и целеустремленностью, учился на «хорошо» и «отлично», занимался легкой атлетикой (бег на короткие дистанции: 100 м, 200 и 400 м), вел активную комсомольскую и общественную работу: был заведующим спортивным сектором в профкоме института, работал на целине по уборке урожая в колхозе «Путь к коммунизму», в деревне Сабунды Акмолинской области (ныне Астанинская) в Казахстане, за что был награжден медалью «За освоение целинных земель».

После окончания вуза в 1962 г. Николай Гаврилович попал по распределению в Ржевскую ЦРБ Калининской области, где работал врачом-стоматологом в течение двух лет. В 1963 г. во вновь открывшемся Смоленском медицинском институте, была объявлена целевая аспирантура для будущих стоматологических кафедр. По ортопедической стоматологии для поступления в аспирантуру деканом Калининского мединститута, Екатериной Александровной Абакумовой был рекомендован выпускник КГМИ Аболмасов Николай.

С 1964 по 1967 гг. целевой аспирант Аболмасов Николай Гаврилович учился в своей Alma Mater, где его научным руководителем по кандидатской диссертации был талантливый стоматолог-ортопед с большим практическим опытом, доктор медицинских наук, профессор Евгений Иванович Гаврилов, о котором Николай Гаврилович всю свою жизнь отзывался с теплотой и уважением. В 1967 году Н.Г. Аболмасов успешно защитил кандидатскую диссертацию по теме «Зоны безопасности в твердых тканях передних зубов и их клиническое значение», которая признана профессиональным сообществом фундаментальным трудом в стоматологии.

С этого, знакового для молодого ассистента 1967 г. и до последних дней своей жизни научно-педагогическая и лечебная деятельность Николая Гавриловича Аболмасова была связана со Смоленским государственным медицинским институтом (в последующем – академией, ныне – университетом), где он прошел путь от ассистента кафедры до заведующего кафедрой ортопедической стоматологии.



Аспирант Аболмасов Николай

В 1977 году в Смоленском медицинском институте по распоряжению ректора СГМИ проф. Старикова Г.М. и инициативе доцента Аболмасова Н.Г. были организованы сначала курсы, а потом кафедра детской стоматологии, которой он затем руководил 7 лет. Во время руководства вновь организованной кафедрой в 1981 году Николаем Гавриловичем была защищена докторская диссертация на тему: «Этиология, патогенез, диагностика, клиника и лечение прогении», которая была отмечена не только на уровне Всесоюзного профессионального сообщества, но и за пределами СССР, о чем свидетельствуют многочисленные обращения с приглашением выступить на международных стоматологических форумах.



Консультация доцента, заведующего кафедрой детской стоматологии Аболмасова Н.Г.

На фото: доценты Котомин Б.В., Макаренко Л.В., студенты

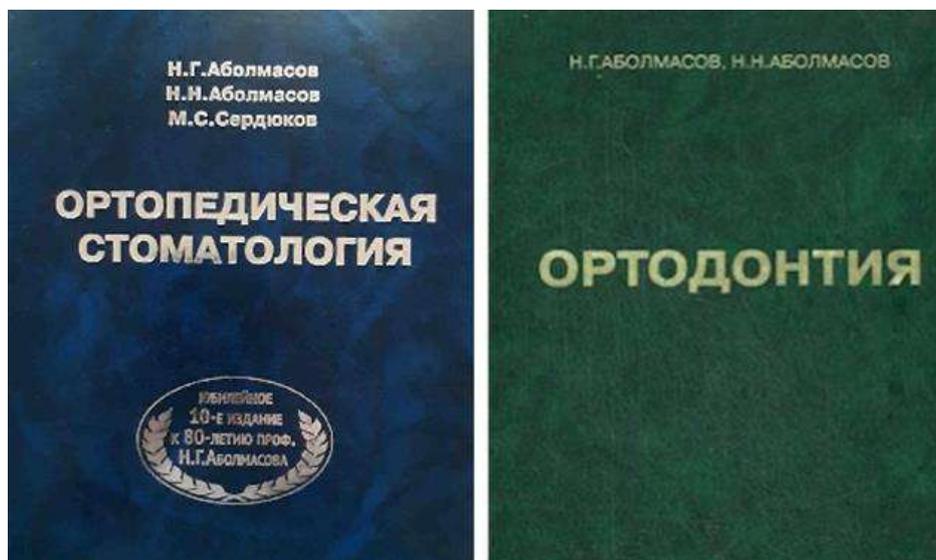
В 1984 году Н.Г. Аболмасов был избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой ортопедической стоматологии. В сферу научных интересов профессора и возглавляемого им коллектива входило изучение основных стоматологических заболеваний, их профилактика и методы ортопедического лечения. За время руководства кафедрой Николай Гаврилович подготовил 7 кандидатов медицинских наук, им опубликовано более 300 научных работ разного уровня, среди которых 2 монографии, учебник «Ортопедическая стоматология», выдержавший 11 изданий, 2 учебных пособия «Пропедевтика стоматологических заболеваний» и «Ортодонтия», 2-е издание которого профессор посвятил 100-летию родного вуза. Профессор Н.Г. Аболмасов

являлся автором одного патента, 9 изобретений и 17 рационализаторских предложений в соавторстве, был отмечен нагрудным значком «Изобретатель СССР».



Коллектив кафедры ортопедической стоматологии 1990 г., верхний ряд слева: Л.Д. Баранова, О.К. Тарасенков, Л.В. Рябцева, Л.А. Кириллова, Н.Н. Фролов., В.К. Котков, Т.И. Бадебкина, В.А. Бычков, В.К. Ковальков; нижний ряд слева: А.М. Ермашкевич, Н.Г. Аболмасов.

За время работы в вузе Николай Гаврилович вел активную общественную деятельность, много лет возглавлял партийную организацию стоматологического факультета, был Главным детским стоматологом Смоленской области, избирался депутатом Смоленского областного совета народных депутатов. В 2004 г. Николай Гаврилович был удостоен почетного звания Заслуженный врач Российской Федерации, также он являлся действительным членом РАЕН.



Основные труды: «Ортопедическая стоматология» и «Ортодонтия»



Профессора отец Аболмасов Н.Г, сын Аболмасов Н.Н.

В 2007 году по инициативе профессора к кафедре ортопедической стоматологии был присоединен курс ортодонтии. Николай Гаврилович Аболмасов был высококвалифицированным педагогом, требующим от студентов знание своего предмета. При опросах студентов нашего вуза его регулярно называли одним из лучших лекторов среди сотрудников клинических кафедр. Николай Гаврилович щедро делится со студентами и молодыми специалистами своим богатым профессиональным опытом. Он воспитал не одно поколение стоматологов-ортопедов, работающих не только в г. Смоленске и области, но и далеко за их пределами.



Консультация профессора Аболмасова Н.Г. (2017 г.)

С 2011 по 2017 гг. профессор Н.Г. Аболмасов являлся председателем Ассоциации стоматологов Смоленской области (АССО). В этот период ассоциация плодотворно и активно работала: организовывались семинары, лекции, конференции для стоматологической общественности г. Смоленска и области; стали регулярно проводиться апробации результатов исследований, кандидатских диссертаций аспирантов и соискателей; были расширены профессиональные связи АССО с другими стоматологическими ассоциациями России.

Николай Гаврилович поражал нас своей работоспособностью, умением и желанием работать. Долголетняя безупречная трудовая деятельность профессора Н. Г. Аболмасова была оценена по достоинству. Он награжден значком «Отличник здравоохранения» (1976), медалью «Ветеран труда» (2001) и орденом «Георгий Победоносец» II степени (2005), орденом «За заслуги перед

стоматологией», многочисленными грамотами и благодарственными письмами. Свидетельством большого авторитета профессора Н. Г. Аболмасова явилось избрание его в 2013 году Почетным профессором Смоленского государственного медицинского университета. Последние годы жизни Николай Гаврилович работал в должности профессора кафедры и до последнего дня оставался на рабочем месте, руководя аспирантами, проводя научные конференции, выпуская новые учебники, и не смотря на болезнь, с открытым сердцем делился своим богатым научным и практическим опытом. Двери его кабинета всегда были открыты для бывших учеников, которые не забывали дорого профессора, ценили его заслуги и умение «зажигать» любовью к профессии новые сердца. Многие из выпускников передали это желание свои детям и даже внукам, с которыми Николай Гаврилович также бескорыстно делился своим знаниями, не забывая при этом про воспитание не только врача, но и Человека.



Свободное от работы время Николай Гаврилович любил проводить на даче, расположенной на берегу Днепра, увлекался чтением книг (собрал хорошую библиотеку художественной и профессиональной литературы). Свою любовь к медицине и стоматологии профессор передал не только своим многочисленным ученикам, но и членам семьи. В медицинской сфере, больше всего в стоматологии, работали и продолжают работать больше трех десятков многочисленных родственников, для которых профессиональный путь Николая Гавриловича стал примером для подражания. Сын и внук профессора продолжают реализовывать его научные исследования и связали свою жизнь именно с ортопедической стоматологией и ортодонтией.

Трудовой путь нашего Учителя и Наставника заслуживает глубокого уважения и признания. В 2023 году состоится 60-летний юбилей стоматологического факультета СГМУ. В этом же году исполнилось 85 лет со дня рождения профессора Николая Гавриловича Аболмасова, 56 лет жизни которого были связаны с подготовкой врачей-стоматологов на Смоленской земле.

Светлая память.

## Литература (references)

1. Аболмасов Н.Н., Гинали Н.Н., Забелин А.С., Цепов Л.М. Стоматология как основное звено интеграции специалистов различного профиля (к 90-летию Смоленской государственной медицинской академии) // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2010. – № 2. – С. 5–7. [Abolmasov N.N., Ginali N.N., Zabelin A.S., Cepov L.M. Stomatologiya kak osnovnoe zveno integracii specialistov razlichnogo profilya (k 90-

- letiyu Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii // Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii. Vestnik of Smolensk State Medical Academy – 2010. – № 2. – S. 5–7. (in Russian)]
2. Аболмасов Н.Г. Зоны безопасности в твердых тканях передних зубов и их клиническое значение: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Калинин, 1967. – 19 с. [Abolmasov N.G. Zony bezopasnosti v tverdyh tkanyah perednih zubov i ih klinicheskoe znachenie: (kand. dis.). Safe areas of teeth' hard tissues and their clinical relevance (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Kalinin, 1967. – 19 s. . (in Russian)]
  3. Аболмасов Н.Г. Этиология, патогенез, диагностика и лечение прогении: Дис. ...докт. мед. наук. - М., 1982. - 360 с. . [Abolmasov N.G. Etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie progenii: (doctoral dis.) Aethioogy, pathogenesis and diagnosis of progenia (Doctoral Thesis). - M., 1982. - 36 s. (in Russian)]
  4. Аболмасов, Н.Г., Аболмасов Н.Н., Сердюков М.С. Ортодонтия: учебное пособие/ – М. : Строфа, 2020 . – 400с. [Abolmasov, N.G., Abolmasov N.N., Serdyukov M.S. Ortodontiya: uchebnoe posobie. Orthodontics (Text book)/– М. : Strofa, 2020 . – 400s. (in Russian)]
  5. Аболмасов Н.Г., Аболмасов Н.Н., Сердюков М.С. Ортопедическая стоматология: учебник для студентов /. – 11-е изд., – М. : МЕДпресс, 2020 . – 556 с. . [Abolmasov Abolmasov, N.G., Abolmasov N.N., Serdyukov M.S. Ortopedicheskaya stomatologiya: uchebnik dlya studentov /. – 11-e izd., Prothetic dentistry – student's text book – М. : MEDpress, 2020 . – 556 s. (in Russian)]
  6. Аболмасов Н.Г. Интервью «К 55 – летию стоматологического факультета СГМУ». [Abolmasov N.G. Interv'yuy «K 55 – letiyu stomatologicheskogo fakul'teta SGMU» Interview «55th anniversary of Smolensk State Medica University' Dental Faculty.(in Russian)]

### Сведения об авторах

*Адаева И.А.* – доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии Смоленского государственного медицинского университета. Эл. адрес: [adaeva73@mail.ru](mailto:adaeva73@mail.ru)

*Ковалева И.А.* – доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии Смоленского государственного медицинского университета. Эл. почта: [irina.kovaleva.050977@gmail.com](mailto:irina.kovaleva.050977@gmail.com)

*Чеботаренко О.Ю.* – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии Смоленсклго государственного медицинского университета. Эл.почта: [che-olga@bk.ru](mailto:che-olga@bk.ru)

Поступила 01.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 616-001.3

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.35 EDN: QZEEMW

**КАФЕДРА ПРОПЕДЕВТИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ  
(К 60-ЛЕТИЮ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА)**

**© Морозов В.Г., Ковалева О.В., Гелетин П.Н., Лозбенев С.Н., Массарский И.Г.,  
Верховский А.Е., Семёнова Ю.А., Ковальчук Я.О., Лопутнёва П.В.**

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

*Резюме*

Статья посвящена 60-летию стоматологического факультета Смоленского государственного медицинского университета. Изложена история создания самой «молодой» кафедры факультета – кафедры пропедевтической стоматологии. Освещены основные направления деятельности сотрудников кафедры: учебно-методическая и научно-исследовательская. Проведен анализ современного состояния материально-технического и методического обеспечения учебного процесса. Описаны перспективы развития кафедры.

*Ключевые слова:* Смоленский государственный медицинский факультет, кафедра пропедевтической стоматологии, стоматологический факультет, учебно-методическая работа, научно-исследовательская работа

**DEPARTMENT OF PROPAEDEUTIC DENTISTRY (FOR THE 60TH ANNIVERSARY OF THE FACULTY OF DENTISTRY)**

**Morozov V.G., Kovaleva O.V., Geletin P.N., Lozbenev S.N., Massarskii I.G., Verhovskii A.E.,  
Semenova Y.A., Kovalchuk Y.O., Loputneva P.V.**

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

*Abstract*

The article is devoted to the 60th anniversary of the Faculty of Dentistry of the Smolensk State Medical University. The history of creation of the "youngest" department of the faculty – the Department of Propaedeutic Dentistry is described. The main activities of the department staff are highlighted: educational and methodological and research ones. Analysis of the current state of the material, technical and methodological support of the educational process is carried out. The prospects for the development of the department are described.

*Keywords:* Smolensk State Medical University, Department of Propaedeutic Dentistry, history, Faculty of Dentistry, educational and methodological activities, research activities.

Самая «молодая» кафедра стоматологического факультета, которая начала свою деятельность 10 января 2011 г. на основании решения ученого совета СГМА от 30 июня 2010 г. и приказа по ректорату от 2 июля 2010 г. «Об открытии кафедры пропедевтической стоматологии». Клинической базой кафедры стали помещения административного 2-х этажного здания, общей площадью 726,4 кв. м. по адресу г. Смоленск, ул. Кашена, д.2, переданного в безвозмездное пользование фондом государственного имущества Смоленской области Государственному образовательному учреждению высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Основанием для передачи данного объекта в безвозмездное пользование СГМА послужило распоряжение губернатора Смоленской области от 31.12.2009 г. № 1847.



Торжественное открытие кафедры.

Управлением капитального строительства Смоленской области в первом полугодии 2010 г. был проведен капитальный ремонт помещений здания и СГМА начала закупать мебель, стоматологические установки и другое оборудование для учебных и лечебных кабинетов кафедры.



Вид помещений здания кафедры перед началом ремонта



Вид помещений после ремонта перед началом учебного процесса кафедры

После ремонта все кабинеты кафедры были оборудованы современным стоматологическим оборудованием: стоматологическими установками, аппаратами для профессиональной гигиены полости рта, аппаратами для диагностики стоматологических заболеваний, зуботехническими столами с электрошпателями для проведения практических занятий по пропедевтической ортопедической стоматологии. И в январе 2011 г. кафедрой терапевтической стоматологии были

переданы на баланс кафедре пропедевтической стоматологии оборудование и мебель фантомных классов на 12 рабочих мест, находящиеся в двух учебных комнатах общей площадью 98 кв. м.



«Работа в четыре руки», практическое занятие в фантомных классах кафедры

В соответствии с учебным планом часы, выделяемые ранее профильным кафедрам факультета на изучение пропедевтической терапевтической стоматологии, пропедевтической ортопедической стоматологии, пропедевтической хирургической стоматологии, перешли на кафедру пропедевтической стоматологии в дисциплины «Материаловедение» и «Пропедевтика». Кроме этих дисциплин, на кафедре было запланировано изучение части дисциплин «Кариесология» (раздел «Некариозные поражения зубов») и «Местное обезболивание и анестезиология в стоматологии». А также новые дисциплины «Этика, право и менеджмент в стоматологии» и «Современные методы коррекции дисколоритов зубов».

Как известно, целью пропедевтической стоматологии является обучение студентов основам врачебной деонтологии, общим принципам диагностики, семиотике заболеваний органов и тканей полости рта, начальным общепрофессиональным навыкам врача-стоматолога общей практики, что является базисом для освоения клинических дисциплин.

Для выполнения этой цели кафедре требовались преподаватели с сертификатами специалиста «Стоматология общей практики», «Стоматология терапевтическая», «Стоматология ортопедическая», «Стоматология хирургическая».

С 10 января 2011 г. исполняющим обязанности заведующего кафедрой был назначен доцент В.Г. Морозов, избранный на должность заведующего кафедрой в марте 2011 г. Вместе с ним к работе на новой кафедре приступили доцент С.Н. Лозбенев, ассистент к.м.н. О.В. Ковалева, ассистент к.м.н. П.Н. Гелетин, ассистент О.В. Андросова, ассистент В.И. Исаченков. Документооборот, ведение журналов успеваемости студентов, ликвидации текущей задолженности обеспечивала старший лаборант Н.Н. Гордеева. С 2015 г. преподавателем кафедры является ассистент П.В. Лопутнёва, окончившая ординатуру по специальности «Стоматология ортопедическая» в 2014 г. В дальнейшем, коллектив кафедры претерпевал незначительные изменения: бывший ординатор кафедры М.А. Анпилов некоторое время исполнял обязанности ассистента вместо уволившегося В.И. Исаченкова. Вместо ассистента О.В. Андросовой в 2019 г. пришла на должность ассистента Я.О. Ковальчук, окончившая в 2018 г. ординатуру по специальности «Стоматология ортопедическая». В январе 2019 г. в качестве внешнего совместителя на должность доцента была принята к.м.н. Ю.А. Семенова. В 2021 г. переводом с кафедры ортопедической стоматологии принят в штат к.м.н. доцент И.Г. Массарский, а с марта 2023 г. в штат кафедры принят к.м.н. доцент А.Е. Верховский, который стал докторантом в РУДН с мая 2023 г.

На сегодняшний день коллектив кафедры представлен заведующим кафедрой, заслуженным врачом РФ, отличником здравоохранения, к.м.н. доцентом В.Г. Морозовым; профессором кафедры, д.м.н. доцентом П.Н. Гелетиним; отличником здравоохранения, к.м.н. доцентом С.Н. Лозбеневым; к.м.н. доцентом О.В. Ковалевой; к.м.н. доцентом А.Е. Верховским, к.м.н. доцентом

И.Г. Массарским; к.м.н. доцентом Ю.А. Семеновой; ассистентом П.В. Лопутнёвой; ассистентом Я.О. Ковальчук, старшим лаборантом О.В. Буклановой.



Сотрудники кафедры (июнь 2023 г.)

Коллектив кафедры успешно осуществил переход на обучение студентов по ФГОС 2016 г., и по ФГОС 3++ 2020 г. Преподаватели кафедры неоднократно отмечались в номинациях «Лучший преподаватель клинической кафедры» (доцент Лозбенев С.Н. - 2012 г., ассистент Андросова О.В.- 2016 г.), «Лучший лектор клинических кафедр» (доцент В.Г. Морозов – 2017 г.), «Лучший молодой преподаватель» (асс. Гелетин П.Н.- 2012г.).

Параллельно с обучением студентов кафедра осуществляла подготовку ординаторов. За прошедшее десятилетие подготовлен 31 ординатор, два из которых в дальнейшем окончили аспирантуру (Мишутин Е.А., Романов А.С.) и успешно защитили кандидатские диссертации под научным руководством доцента П.Н. Гелетина (2018 г.) и доцента В.Г. Морозова (2021 г.). Многие бывшие ординаторы кафедры работают в практическом здравоохранении Смоленской, Брянской, Калужской областей. Доцент П.Н. Гелетин в ноябре 2016 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава: этиология, патогенез и оптимизация терапии (клинико-экспериментальное исследование)». Под его руководством в 2017 г. была защищена кандидатская диссертация соискателем Карелиной А.Н., ассистентом кафедры детской стоматологии с курсом ортодонтии. В 2017 г. П.Н. Гелетин избран на должность профессора кафедры пропедевтической стоматологии.

Научно-педагогическая деятельность сотрудников кафедры с 2011 г. и по настоящее время представлена публикациями в различных сборниках научных работ, научных журналах, патентами на изобретения и свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ. Всего научно-педагогические работники кафедры направили в печать 56 научных публикаций, из них в журналы, рекомендованные ВАК Минобрнауки России – 22 статьи. Ими опубликовано 28 методических указаний, разработок и других учебно-методических пособий, получено 5 патентов РФ на изобретения и 1 рационализаторское предложение.

С момента открытия кафедры на ней начал функционировать студенческий научно – практический кружок, которым руководили П.Н. Гелетин, О.В. Андросова, а с 2015 г. научным руководителем кружка является ассистент П.В. Лопутнева. Руководителями НИР студентов являются доцент О.В. Ковалева, доцент С.Н. Лозбенев, доцент Ю.А. Семенова, ассистент Я.О. Ковальчук. Студенты кружка под руководством доцента О. В. Ковалевой сделали 10 докладов на различных студенческих конференциях в России, Германии, Голландии. В 2018 г. подготовленные О.В. Ковалевой студенты заняли 1-е место на Олимпиаде «Первые шаги в стоматологии», которая проходила в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова. В 2019-2020 гг. студенты под руководством доцента О.В. Ковалевой участвовали в открытом

конкурсе студенческих работ по пропаганде здорового образа жизни «Будь здоров», проводимом Советом Федерации Федерального Собрания Российской Федерации. В 2019 г. они победили с работой «Здоровый образ жизни как стиль», а в 2020 г. уже 2 работы были признаны одними из лучших и вошли в тройку лидеров.

В 2023 г. руководимые доцентом О.В. Ковалевой студенты заняли 1-е и 3-е места во Всероссийских научно-практических конференциях, проводимых в городах Смоленск и Санкт-Петербург.



### Награды активных кружковцев

Доцент к.м.н. Ю.А. Семенова, главный врач Центра челюстно-лицевой дентальной имплантологии «I.R.I.S.», является разработчиком авторской программы медицинского профессионального мониторинга стоматологических больных, автором и преподавателем серии циклов повышения квалификации врачей-стоматологов и врачей челюстно-лицевых хирургов, победителем конкурса «Лидер высоких технологий» в номинации «Технология живых систем в медицине» 2020 г. Ю.А. Семенова с 2022 г. руководит секцией пропедевтики хирургической стоматологии кафедрального студенческого научного кружка для студентов 2-3 курсов.

Доцент С.Н. Лозбенев, кроме руководства студенческими научными работами, принимает активное участие в общественной жизни нашего университета, является членом постоянно действующей комиссии ФГБОУ ВО СГМУ по коллективному трудовому договору, а также членом профкома сотрудников СГМУ. Он разработал и внедрил в учебный процесс кафедры мастер-класс «Особенности формирования и восстановления кариозных полостей II-класса».

Сотрудники кафедры О.В. Ковалева, П.В. Лопутнёва, Я.О. Ковальчук, Ю.А. Семенова, И.Г. Массарский, А.Е. Верховский являются врачами ряда стоматологических клиник, что позволяет укреплять связь кафедры с практическим здравоохранением, потенциальными работодателями наших студентов. Также преподаватели активно сотрудничают с другими кафедрами нашего Вуза, участвуя в научно-практических конференциях, совместных написаниях научных статей.



Доцент С.Н. Лозбенеv во время проведения мастер-класса

В 2018 г. в честь 55-летия стоматологического факультета СГМУ, кафедра провела на своей базе областной конкурс стоматологического мастерства. Выпускники факультета продемонстрировали на стоматологических симуляторах свои мануальные навыки авторитетному жюри, в состав которого входили как заведующие профильными кафедрами, так и руководители стоматологических ЛПУ, давшие высокую оценку выполнению ряда стоматологических манипуляций практикующими врачами-стоматологами.



Перспективы развития кафедры неразрывно связаны с перспективами развития стоматологического факультета и университета. В связи с переходом на обучение по ФГОС 3++ кафедра подготовила к изучению две новые рабочие программы по дисциплине «Основы эстетической стоматологии» для студентов 2 курса и по производственной практике «Научно-исследовательская работа (стационарная)», которая будет преподаваться у студентов 5 курса. Согласно учебному плану 2023-2028 гг. на кафедре также будут преподаваться следующие дисциплины: «Пропедевтическая стоматология», «Пропедевтика хирургической стоматологии», «Учебная практика по получению первичных профессиональных умений и навыков, в том числе умений и навыков научно-исследовательской деятельности (стационарная)».

Все сказанное предъявляет повышенные требования к профессорско-преподавательскому составу кафедры, значительному улучшению материально-технической базы кафедры, широкому внедрению в педагогический процесс Интернет-ресурсов и интерактивных практических занятий и семинаров. На сегодняшний день все учебные аудитории кафедры оснащены теле-и видеоаппаратурой, современными стоматологическими установками, дополнительным

оборудованием, инструментами и аксессуарами, позволяющими преподавателям кафедры проводить практические занятия с обучающимися на высоком уровне, помогая в освоении универсальных, общепрофессиональных и профессиональных компетенций.



Работа конкурсанта и членов жюри

Несмотря на некоторые имеющиеся трудности, коллектив кафедры пропедевтической стоматологии с оптимизмом смотрит в будущее и готов к решению предстоящих задач.

### Литература (references)

1. Гелетин П.Н. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава: этиология, патогенез и оптимизация терапии (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... докт. мед. наук. - Саратов, 2016. - 326 с.
2. Карелина А.Н. Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: клинико-психологические аспекты, диагностика и лечение: Дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2017. - 141 с.
3. Мишутин Е.А. Оптимизация ранней диагностики внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава: Дис. ... канд. мед. наук. - Саратов, 2018. - 162 с.
4. Романов А.С. Оптимизация лечения пациентов с повышенным стиранием зубов на основании функционального состояния зубочелюстной системы и постурального статуса: Дис. ... канд. мед. наук. - Саратов, 2021. - 118 с.

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

Поступила 13.03.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 614.23 + 378.048.2

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3. 36 EDN: RBWXEF

## **ИСТОРИЯ И БУДУЩЕЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

**Шашмурина В.Р., Мишутина О.Л., Васильцова О.А.**

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

### *Резюме*

Смоленский государственный медицинский университет реализует программы дополнительного профессионального образования (ДПО) медицинских работников, основанные на принципах модульного обучения, внедрении стажировки, дистанционных и симуляционных образовательных технологий.

*Ключевые слова:* дополнительное профессиональное образование, непрерывное медицинское образование

## **HISTORY AND FUTURE OF ADDITIONAL PROFESSIONAL EDUCATION OF MEDICAL WORKERS**

**Shashmurina V.R., Mishutina O.L., Vasiltsova O.A.**

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

### *Abstract*

Smolensk State Medical University implements programs of additional professional education (DPO) for medical workers based on the principles of modular training, the introduction of internships, distance and simulation educational technologies.

*Keywords:* additional professional education, continuing medical education

Дополнительное профессиональное образование медицинских работников имеет отличительные особенности: практико-ориентированность, постоянная актуализация программ в соответствии с быстро внедряющимися новыми технологиями, особая система допуска работников к медицинской деятельности [1, 2, 6, 7]. Повышение качества медицинской помощи обуславливают возросшие требования к подготовке медицинских кадров, обеспечивающих действенность и результативность всей сферы здравоохранения. В инновационном опыте высшей школы находят применение такие современные формы, методы и приемы обучения, как: «перевернутое обучение», мозговой штурм, мини-исследования, кейсы, игровые, проектные формы и методы, самостоятельная работа в малых группах, синергия учебного и внеучебного пространства [4].

Основным направлением является развитие системы непрерывного медицинского образования с применением дистанционных образовательных технологий и широких возможностей электронного обучения, общее направление развития которых с использованием телемедицинских технологий было дано в Приказе Министерства здравоохранения РФ и Российской академии медицинских наук №344/76 от 27.08.2001 «Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации» [3, 5]. В приказе отмечается, что Web-серверы учреждений, занимающихся вопросами повышения квалификации, должны содержать научно-методическую литературу и тестирующие программы, обеспечивающие подготовку врачей. Дистанционное образование в дополнительном профессиональном образовании включает: повышение квалификации и переподготовку врачей/медицинских сестер; теленаставничество (непосредственная помощь учителя своему ученику, например, бывшему ординатору, аспиранту) или преподавателя слушателю; работу с аспирантами и докторантами; научно-практические семинары для оперативного обмена информацией о новых методах диагностики и лечения, доступной в настоящее время только специализированным учреждениям здравоохранения; тренинг пользователей при освоении новых медицинских методов и информационных технологий [5]. Организация учебного процесса строится в соответствии с моделями профессиональной деятельности, опираясь на профессиональный опыт, групповую

учебную деятельность, с учетом психофизиологических характеристик. Все эти факторы должны определять выбор, разработку и пути адаптации технологий процессу в системе дополнительного профессионального образования [9].

В 1858 году при Петербургской военной академии был организован факультет усовершенствования врачей, с 1884 года в академию ежегодно принимали 56 военных врачей. Первый в мире Клинический институт для усовершенствования врачей был открыт в Петербурге в 1885 году. В 1907 году были организованы курсы усовершенствования врачей при губернских больницах. Значительная роль принадлежала организованному при клиническом институте Обществу содействия совершенствования врачей. Государственная система усовершенствования врачей в России (СССР) была создана после революции [9].

Правовые основы системы усовершенствования врачей были сформулированы в 1927 году Постановлением СНК РСФСР «О научных командировках врачей» и подтверждены рядом законодательных актов. В соответствии с решением Правительства РСФСР 1 декабря 1930 года был открыт Центральный институт усовершенствования и специализации врачей и организаторов здравоохранения. В 1931 году Наркомздравом РСФСР закреплена его головная роль в государственной системе усовершенствования врачей.

Директивами XXIV съезда КПСС по пятилетнему плану развития народного хозяйства СССР на 1971-1975 гг. предусмотрено осуществить меры, направленные на повышение качества специализированной медицинской помощи и уровня подготовки медицинского персонала. В 1971 г. Минздравом СССР издаётся приказ №810 «Об улучшении организации и качества специализации и совершенствования профессиональных знаний медицинских и фармацевтических работников с высшим образованием в институтах усовершенствования врачей и других соответствующих учреждениях здравоохранения». В этот период была налажено эффективное взаимодействие между ВУЗами, открыто 70 новых кафедр, значительно укрепилась и расширилась методическая и материально-техническая база институтов усовершенствования врачей. В 1975 году повышение квалификации медицинских и фармацевтических кадров проводилось в 13 институтах усовершенствования врачей и на 23-х факультетах усовершенствования при медицинских факультетах. В 1994 году на базе ЦОЛИУВ была создана Российская медицинская академия последиplomного образования (РМАПО), ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования РМАНПО.

В 80-х годах прошлого столетия возникла необходимость в увеличении количества факультетов усовершенствования врачей в медицинских ВУЗах. В Смоленском государственном медицинском институте (ректор – Козлов Николай Борисович) факультет усовершенствования врачей (ФУВ) открыт на основании приказа Минздрава РСФСР (№115 от 11.03.84). Первые врачи были приняты на учёбу в сентябре 1984 года. Усовершенствование врачей проводилось на кафедрах, проводящих обучение студентов. Однако, согласно действующему законодательству, факультеты усовершенствования врачей «должны были иметь самостоятельные кафедры и доцентские курсы». Не допускалось проведение занятий со слушателями и студентами силами одних и тех же преподавателей, а также одновременное преподавание слушателям и студентам. Для повышения эффективности преподавания в 1985 году по приказу Минздрава РСФСР №458 от 06.06.85 «Об организации и реорганизации кафедр и курсов на факультетах усовершенствования врачей в медицинских и фармацевтических учебных заведениях МЗ РСФСР» в Смоленском государственном медицинском институте организованы кафедры терапии, стоматологии, педиатрии, неврологии и психиатрии, а также курс хирургии, в обязанности которых входило повышение квалификации медицинских работников. Деканом факультета усовершенствования врачей на протяжении семнадцати лет стал фронтовик, кандидат медицинских наук, доцент Николай Васильевич Спиридонов.

В 1997 году Минздравом РФ издаётся важнейший организационный документ: Приказ №148 «Об утверждении Типового положения о факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов». В связи с этим в 1997 году приказом ректора Смоленской государственной медицинской академии Владимира Григорьевича Плешкова (№55 от 29.08.97) структурное подразделение академии «факультет усовершенствования врачей» переименован в «факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов».

С 2001 по 2008 гг. руководство факультетом было возложено на Анатолия Васильевича Овсянкина (кандидат медицинских наук, доцент). Важный вклад А.В. Овсянкин внес в развитие внебюджетной деятельности факультета и увеличении количества организуемых выездных сертификационных курсов повышения квалификации в регионах. За это время ежегодное количество слушателей, прошедших обучение на факультете, увеличилось в 1,5 раза.

В настоящее время в состав факультета входят кафедры: терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики (и.о. зав. кафедрой – профессор В.М. Царева); кафедра педиатрии (зав. кафедрой – профессор А.А. Яйленко); кафедра стоматологии с курсом организации медицинской помощи (зав. кафедрой – профессор В.Р. Шашмурина); кафедра неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии (зав. кафедрой – профессор Н.П. Грибова); психиатрии, наркологии и психотерапии (зав. кафедрой – профессор С.В. Ваулин); кафедра акушерства и гинекологии (зав. кафедрой – профессор Т.А. Густоварова); курс хирургии в составе кафедры общей хирургии лечебного факультета (зав. кафедрой – профессор В.Г. Плешков). Непосредственное руководство работой осуществляет доктор медицинских наук, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения Наталья Николаевна Дехнич, и декан факультета ДПО, доктор медицинских наук, профессор Виктория Рудольфовна Шашмурина. Факультет ДПО как структурное подразделение университета находится в административном подчинении, определённом Уставом СГМУ. Принятие решений о деятельности факультета ДПО осуществляет выборный представительный орган – совет факультета ДПО. В реализации обучения по дополнительным профессиональным программам принимают участие другие подразделения СГМУ: кафедры (лечебного, педиатрического, психолого-социального, стоматологического факультетов, факультета медико-биологического и гуманитарного образования), научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии, проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», методический отдел. Вклад данных структурных подразделений составляет ежегодно около 20 – 30% от общего количества слушателей по программам ДПО.

Направлениями деятельности факультета ДПО являются: обучение медицинских работников по программам дополнительного профессионального образования; методическое обеспечение и контроль качества образовательного процесса; совместная работа с Департаментами (Министерствами) здравоохранения регионов; научная и инновационная деятельность; проведение сертификационного экзамена и экзамена для лиц, получивших медицинскую и фармацевтическую подготовку в иностранных государствах и претендующих на право заниматься медицинской и фармацевтической деятельностью в РФ.

Факультет на протяжении многих лет сохраняет традиции и внедряет современные образовательные технологии, проводит повышение квалификации и профессиональную переподготовку медицинских и фармацевтических работников по 68-и специальностям. Содержание дополнительного профессионального образования определяется образовательными программами, разработанными и утвержденными СГМУ с учетом типовых образовательных программ, профессиональных стандартов, квалификационных требований, современных достижений медицинской науки; потребностей лица (организации), по инициативе которого осуществляется дополнительное профессиональное образование. Современные тенденции дополнительного профессионального образования подразумевают деятельность в рамках национальной системы квалификаций (профессиональных стандартов, квалификационный требований), модульное обучение, выбор индивидуальной траектории профессионального развития специалиста, интерактивное взаимодействие специалиста с образовательной организацией, практическую ориентированность и соответствие программ клиническим рекомендациям. В соответствии с пожеланиями обучающихся и работодателей в дополнительные профессиональные программы включаются стажировка и симуляционное обучение.

Созданы условия для дистанционного обучения и применения электронных образовательных технологий с использованием порталов [smolgm.ru](http://smolgm.ru) и [sdo.smolgm.ru](http://sdo.smolgm.ru). В 2013 г. стартовал пилотный проект: непрерывное медицинское образование (НМО), медицинский университет одним из первых образовательных учреждений принял участие в реализации проекта НМО. На портале [edu.gosminzdrav.ru](http://edu.gosminzdrav.ru) создан личный кабинет СГМУ, размещены около 120 дополнительных профессиональных программ с модулями электронного обучения, возможностью их реализации с применением образовательного сертификата и формирования портфолио для аккредитации специалиста [6-8].

Важным разделом работы является внедрение в практическое здравоохранение новых методов диагностики, лечения, профилактики заболеваний; анализ эффективности лечебно-диагностических мероприятий. Ежегодно факультет ДПО проводит международные, межобластные, областные конференции, симпозиумы и семинары. Миссия факультета ДПО неизменна: оказание образовательных услуг на высоком уровне, преумножение опыта медицинской науки и практики, преемственность обучения, реализация государственной политики в обеспечении здоровья нации, прогрессивное развитие, интеграция в межвузовское образовательное и медицинское сообщество.

## Литература (references)

1. Ахмадуллина Г.Х. Управление эффективностью обучения медицинских работников в современных условиях // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27418>.
2. Владимирцев В.А. Перспективы развития дополнительного профессионального образования врачей в негосударственных образовательных учреждениях // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал), Modern Research of Social Problems. – 2015. – №10(54).URL: <http://www.sisp.mkras.ru>.
3. Глыбочко П.В. Концепция развития профессионального медицинского и фармацевтического образования // Медицинское образование и вузовская наука. – 2013. – № 1. – С. 4–8.
4. Ибрагимов В.И., Ибрагимова Е.М. Проблемно-ориентированное обучение в современном высшем образовании / Высшее и среднее профессиональное образование России в начале 21-го века: состояние, проблемы, перспективы развития Материалы 12-ой Международной научно-практической конференции (г. Казань, 17 мая 2018 года). С.7–14.
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ и Российской академии медицинских наук №344/76 от 27.08.2001 «Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации».
6. Шашмурина В.Р., Волченкова Г.В., Мишутина О.Л., Девликанова Л.И. Особенности преподавания на кафедре стоматологии ФДПО у курсантов старших возрастных групп // Медицинский альманах. – 2018. – С.16–24.
7. Шашмурина В.Р., Волченкова Г.В., Мишутина О.Л., Загороднова В.П., Ковалева Н.С., Девликанова Л.И. Реализация принципов непрерывного профессионального образования в стоматологии // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 2. – С.124–128.
8. Шашмурина В.Р., Мишутина О.Л., Ковалева Н.С. Компетентностный подход в непрерывном медицинском образовании врачей-стоматологов // Медицинское образование XXI века: компетентностный подход и его реализация в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования. – Витебск, ВГМИ. – 2017. – С.45–48.
9. Шестак Н.В. Дополнительное образование медицинских кадров в России: история, развитие, перспективы//Проблемы педагогики и психологии. –2010. –№1. –С. 167–173. URL: [http://www.zpujournal.ru/zpu/contents/2010/1/Shestak/25\\_2010\\_1.pdf](http://www.zpujournal.ru/zpu/contents/2010/1/Shestak/25_2010_1.pdf)

## Информация об авторах

*Шашмурина Виктория Рудольфовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета ДПО с курсом организации медицинской помощи факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail – [shahmurina@yandex.ru](mailto:shahmurina@yandex.ru).

*Мишутина Ольга Леонидовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета ДПО с курсом организации медицинской помощи факультета дополнительного профессионального образования «Смоленский государственный медицинский университет». E-mail – [mishuti@yandex.ru](mailto:mishuti@yandex.ru).

*Васильцова Ольга Анатольевна* – ассистент кафедры стоматологии факультета ДПО с курсом организации медицинской помощи факультета дополнительного профессионального образования. E-mail – [fpk-stomat@mail.ru](mailto:fpk-stomat@mail.ru)

Поступила 01.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 616.314-089.87

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3. 37 EDN: RUDOCB

## **АНАЛИЗ ПРИЧИН УДАЛЕНИЯ И СРОКОВ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЗУБОВ, ПОКРЫТЫХ ИСКУССТВЕННЫМИ КОРОНКАМИ**

**Худалева К.А., Аболмасов Н.Н., Массарский И.Г.**

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

### *Резюме*

**Цель.** Изучение сроков функционирования и причин удаления зубов, покрытых искусственными коронками.

**Методика.** В общей сложности были проанализированы причины удаления 320 зубов и корней, покрытых искусственными коронками, у 185 пациентов.

**Результаты.** Вследствие кариозного разрушения твердых тканей зубов были удалены 76 зубов, из них эндодонтически леченных 74, в результате апикального периодонтита – 89 зубов, из них эндодонтически леченных - 76, у 155 зубов причиной удаления явились заболевания пародонта, из них 77 были без следов эндодонтических вмешательств. Сроки функционирования покрытых коронками зубов составили: до 1 года – 1 зуб (0,3%), от 1 года до 5 лет – 24 зуба (7,5%), от 5 до 10 лет – 183 (57,2%), 10 – 15 лет – 72 зуба (22,5%), более 15 лет – 40 зубов (12,5%).

**Заключение.** Средний срок службы зубов, покрытых искусственными коронками, от момента протезирования до удаления составляет 5-10 лет, в то время как больший срок службы (более 15 лет) выявлен у зубов без следов эндодонтических вмешательств.

**Ключевые слова:** твердые ткани зуба, срок службы несъемных протезов, искусственные коронки, причины удаления зубов

## **ANALYSIS OF THE CAUSES OF REMOVAL AND THE TIMING OF THE FUNCTIONING OF TEETH COVERED WITH ARTIFICIAL CROWNS**

**Khudaleeva K.A., Abolmasov N.N., Massarsky I.G.**

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

### *Abstract*

**Objective.** Study of the terms of functioning and the reasons for the removal of teeth covered with artificial crowns.

**Methods.** In total, the reasons for the removal of 320 teeth and roots covered with artificial crowns were analyzed in 185 patients.

**Results.** As a result of carious destruction of the hard tissues of the teeth, 76 teeth were removed, 74 of them endodontically treated, 89 teeth as a result of apical periodontitis, 76 of them endodontically treated, 155 teeth had periodontal diseases, 77 of them were without traces of endodontic interventions. The terms of functioning of the teeth covered with crowns were: up to 1 year – 1 tooth (0.3%), from 1 year to 5 years – 24 teeth (7.5%), from 5 to 10 years – 183 (57.2%), 10 – 15 years -72 teeth (22.5%), more than 15 years – 40 teeth (12.5%).

**Conclusion.** The average lifespan of teeth covered with artificial crowns from the moment of prosthetics to extraction is 5-10 years, while a longer lifespan (more than 15 years) was found in teeth without traces of endodontic interventions.

**Keywords:** tooth hard tissue, life span of fixed dentures, artificial crowns, reasons for tooth extraction

## **Введение**

В течение последних десятилетий, благодаря научно-техническому прогрессу, в ортопедической стоматологии был накоплен богатый практический опыт, позволяющий улучшить прогноз и отдаленные результаты протезирования несъемными конструкциями, произошло значительное улучшение свойств основных и вспомогательных материалов, разработаны передовые методики

изготовления ортопедических конструкций и способов их фиксации [9]. Однако, несмотря на это, в отдаленные сроки после протезирования наблюдается высокий процент осложнений, достигающий 73% [3].

Среди наиболее часто встречающихся осложнений, приводящих к снятию искусственных коронок, авторы выделяют вторичный кариес [2, 5, 6]. С.Д. Lynch [6] из самых распространённых причин повторного ортопедического лечения также выделил вторичный и/или рецидивирующий кариес, приводящий к снятию искусственных коронок или удалению зубов в 20% случаев вне зависимости от срока пользования. Ali Alenezi и соавт. [5] выявили вторичный кариес в 8,4% случаев. Особой группой осложнений, приводящих к потере зуба с искусственной короной и/или повторному протезированию, является осложнения, связанные с депульпацией зубов, которая, по мнению многих авторов, должна проводиться по строгим показаниям [1, 2].

Несмотря на наличие таких показаний, большинство интактных зубов не всегда обосновано депульпируется перед протезированием различными видами коронок, но преимущественно - эстетическими. На основании анкетирования врачей-стоматологов, было установлено, что 99% опрошенных перед протезированием проводят эндодонтическое лечение, включающее первичное (депульпация) и повторное (лечение периодонтитов ранее депульпированных зубов) [2]. По мнению Зиновенко О.Г. [2], необоснованное удаление сосудисто-нервного пучка из интактного зуба является лишением органа жизнеспособности, и не может быть правомерным как с этической, так и с юридической точки зрения.

Ряд исследователей отмечают возникновение воспалительных заболеваний пародонта в области зубов, покрытых искусственными коронками [7, 8, 10]. А. Al-Sinaidi и соавт. [4] отметили в таких зубах более высокие показатели индекса зубного налета, десневого индекса и увеличение глубины зондирования в области.

Таким образом, ортопедическое лечение дефектов зубов и зубных рядов с использованием искусственных коронок требует взвешенного подхода, как при планировании лечения, так и при его реализации. Кроме этого, необходимо проводить оценку отдаленных результатов протезирования для выявления причин и ошибок, приводящих к удалению зубов, покрытых искусственными коронками.

Целью исследования явилось изучение сроков функционирования и причин удаления зубов, покрытых искусственными коронками.

## Методика

Для выявления наиболее значимых причин, приводящих к потере зубов, покрытых искусственными коронками мы провели обследование пациентов отделения хирургической стоматологии Смоленской областной клинической стоматологической поликлиники (СОКСП), обратившихся по поводу удаления зубов.

Было обследовано 185 пациентов, которым в общей сложности удалили 320 зубов, покрытых искусственными коронками. Всем пациентам проводили сбор анамнеза с целью выяснения жалоб, вида несъемного протеза и времени, прошедшего после его фиксации. При осмотре отмечали состояние твердых тканей зубов, степень их подвижности, форму препарирования культи, следы проведения эндодонтических вмешательств, при наличии рентгенограммы – состояние периапикальных тканей. Все данные заносили в диагностическую карту.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона на уровне значимости  $\alpha=0,05$ .

## Результаты исследования

Сроки функционирования удалённых зубов, покрытых искусственными коронками зубов, составили: до 1 года – 1 зуб (0,3%), от 1 года до 5 лет – 24 зуба (7,5%), от 5 до 10 лет – 183 зуба (57,2%), 10 – 15 лет – 72 зуба (22,5%), более 15 лет – 40 зубов (12,5%) (табл. 1).

Таблица 1. Интервальная выживаемость удалённых зубов.

№	Срок службы	Количество зубов, N=320 (100%)
1	До 1 года	1 (0,3%)
2	1-5 лет	24 (7,5%)
3	5-10 лет	183 (57,2%)
4	10-15 лет	72 (22,5%)
5	Более 15 лет	40 (12,5%)

Большая часть зубов, 183 (57,2%), оказалась в группе 5-10 лет, что соответствует центральной тенденции (медиане) данной выборочной совокупности (рис. 1).

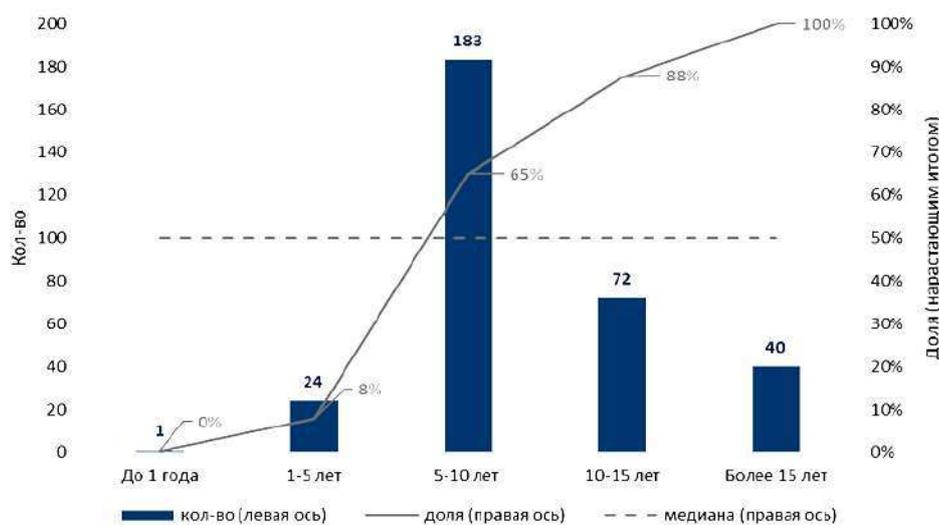


Рис. 1. Центральная тенденция (медиана) сроков службы удалённых зубов, покрытых искусственными коронками

Функциональная принадлежность удалённых зубов оказалась следующей: резцов – 93 зуба, клыков – 38, премоляров – 86, моляров – 103. По видам протезов данные распределились следующим образом: штампованными коронками были покрыты 110 зубов, литыми – 102, металлокерамическими – 93, металлопластмассовыми – 9, пластмассовыми – 6. По форме препарирования культи было выявлено, что 145 зубов отпрепарированы с уступом и 175 – без уступа. При клиническом обследовании и анализе рентгенограмм были выявлены следы эндодонтических вмешательств в 228 зубах, а 92 удалённых зуба были без следов эндодонтических вмешательств (табл. 2).

При статистической обработке данных удалось установить, что в группе «более 15 лет» значимо чаще встречаются зубы без следов эндодонтических вмешательств ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Распределение удалённых зубов в зависимости от эндодонтического статуса и срока службы.

№	Срок службы	Эндодонтический статус	Без эндодонтических вмешательств (N=92) (100%)	Эндодонтически леченные (N=228) (100%)
1	До 1 года		0 (0%)	1 (0,4%)
2	1-5 лет		9 (9,8%)	15 (6,6%)
3	5-10 лет		49 (53,3%)	134 (58,8%)
4	10-15 лет		14 (15,2%)	58 (25,4%)
5	Более 15 лет		20 (21,7%)	20 (8,8%)

При анализе причин удаления было установлено, что из-за разрушения зуба вследствие кариеса было удалено 76 зубов, 89 зубов было удалено по причине апикального периодонтита, 155 зубов –

по причине заболеваний пародонта. В каждой из трёх выборок определяли количество зубов без эндодонтических вмешательств и эндодонтически леченных (табл. 3).

Таблица 3. Распределение удалённых зубов в зависимости от причины удаления и эндодонтического статуса.

Эндо статус \ Причина удаления	Разрушение зуба вследствие кариеса	Апикальный периодонтит	Заболевания пародонта	Всего зубов
Эндодонтически леченные	74 (32,5%)	76 (33,3%)	78 (34,2%)	228 (100%)
Без следов эндодонтических вмешательств	2 (2,2%)	13 (14,1%)	77 (83,7%)	92 (100%)

Среди всех наблюдений в группе «эндодонтически леченных зубов» доля удалений по причине разрушения твёрдых тканей составила 32,5%, в то время для в группе «без следов эндодонтических вмешательств» – 2,2% (табл. 3). Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Таким образом, обоснованно можно считать, что эндодонтически леченные зубы чаще разрушаются вследствие кариеса по сравнению с зубами без эндодонтических вмешательств ( $\alpha = 0,05$ ; ДИ: 5,2-90,2).

Апикальный периодонтит являлся причиной удаления депульпированных зубов в 76 обращениях (33,3%), а в зубах, в которых эндодонтическое лечение не проводилось, – в 13 (14,1%). В ходе статистического анализа установлено, что в эндодонтически леченых зубах чаще развивается такое осложнение, как апикальный периодонтит. Различия показателей достоверно ( $p < 0,05$ ), ( $\alpha = 0,05$ ; ДИ: 1,6-5,8).

Третьей группой осложнений, приводящих к удалению зубов с искусственными коронками, являются заболевания пародонта. По этой причине было удалено 155 зубов. Среди эндодонтически леченных зубов доля удалений по причине пародонтита составила 34,2%, а в эндодонтически не леченных зубах – 83,7%. Статистическая сопряжённость признаков значимая ( $p < 0,05$ ). Зубы, в которых не проводилось эндодонтическое лечение, удалялись по причине заболеваний пародонта в 9,9 раз чаще, чем депульпированные ( $\alpha = 0,05$ ; ДИ: 5,3-18,3).

### Обсуждение результатов исследования

Согласно полученным в исследовании данным, удаление зубов по причине кариеса особенно характерно для эндодонтически леченных зубов. Это связано с тем, что кариозное поражение долгое время протекает бессимптомно (пациент не испытывает боль, как в случае с витальными зубами), что ведет к значительному разрушению твердых тканей под искусственной коронкой. Из-за обширности кариозного поражения, распространяющегося на цемент корня, такой зуб в итоге не может подлежать повторному протезированию. Нам удалось выявить, что по причине разрушения культи зуба под искусственной коронкой вследствие кариеса депульпированные зубы удалялись в 21,6 раз чаще, чем витальные. Также удалось установить, что в группе «более 15 лет» статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) встречаются зубы без следов эндодонтических вмешательств. Последнее свидетельствует о том, что витальные зубы под искусственными коронками функционируют значительно дольше.

Бессимптомность протекания кариеса депульпированных зубов под искусственной коронкой ведёт к несвоевременному его обнаружению и инфицированию корневых каналов, что обуславливает возникновение такого распространённого осложнения, как апикальный периодонтит. По нашим данным, значимо больший процент удалённых по поводу апикального периодонтита зубов приходится на долю эндодонтически леченных: 33,3% из всех депульпированных зубов были удалены по поводу апикального периодонтита, в то время, как из всех зубов, которые не подвергались эндодонтическим вмешательствам по поводу апикального периодонтита удалено всего 14,1% ( $p < 0,05$ ).

В ходе исследования установлено, что зубы без следов эндодонтических вмешательств служат дольше и удаляются значимо чаще по причине заболеваний пародонта, когда исчерпаны резервные силы пародонта, что происходит значительно позже, чем кариозное разрушение зуба. При этом твердые ткани зуба и искусственная коронка остаются в сохранности, страдает лишь связочный аппарат.

## Выводы

1. Средний срок службы зубов, покрытых искусственными коронками, от момента протезирования до удаления составляет 5-10 лет, в то время как больший срок службы (более 15 лет) зависит от эндодонтического статуса зуба ( $p < 0,05$ ).
2. Наиболее значимыми причинами удаления депульпированных зубов во все сроки функционирования являются кариес (32,5%) и периодонтит (33,3%), в то время как зубов без следов эндодонтических вмешательств – пародонтит (83,7%) ( $p < 0,05$ ).

## Литература (references)

1. Аболмасов Н.Н. Анализ сроков функционирования и причин удаления опорных зубов при изготовлении искусственных коронок / Н.Н. Аболмасов, И.А. Адаева, А.В. Хачатрян, О.Ю. Чеботаренко, О.А. Лукин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. - №1. – С. 167-170. [Abolmasov, N.N. Analiz srokov funkcionirovanija i prichin udalenija opornyh zubov pri izgotovlenii iskusstvennyh koronok / N.N. Abolmasov, I.A. Adaeva, A.V. Nachatryan, O.Ju. Chebotarenko, O.A. Lukin // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. – 2018. - №1. – S. 167-170 (in Russian)]
2. Зиновенко О.Г. Депульпирование зубов перед протезированием / О.Г. Зиновенко // Современная стоматология. – 2016. - №1. – С. 60-65. [Zinovenko, O.G. Depul'pирование zubov pered protezirovanijem / O.G. Zinovenko // Sovremennaja stomatologija. – 2016. - №1. – S. 60-65 (in Russian)]
3. Пархоменко, А.Н. Изучение влияния различных алгоритмов препарирования зубов под коронки на исход ортопедического лечения / А.Н. Пархоменко, Т.В. Моторкина, В.И. Шемонаев // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 2018. - №3. - С. 15-21. 3. [Parhomenko, A.N. Izuchenie vlijanija razlichnyh algoritmov preparirovanija zubov pod koronki na ishod ortopedicheskogo lechenija / A.N. Parhomenko, T.V. Motorkina, V.I. Shemonaev // Vestnik novyh medicinskih tehnologij, jelektronnyj zhurnal. – 2018. - №3. - S. 15-21 (in Russian)]
4. Al-Sinaidi A. The effect of fixed partial dentures on periodontal status of abutment teeth / A.Al-Sinaidi, R.S. Preethanath // Saudi J. Dent. Res. - 2014. - N. 5. - P. 104-108.
5. Alenezi A. Long-term survival and complication rates of porcelain laminate veneers in clinical studies: A systematic review / A. Alenezi, M. Alswed, S. Alsdrani, B. R. Chrcanovic // Journal of Clinical Medicine. - 2021. - N. 10 (5). - P. 1074.
6. Lynch C.D. Reasons for placement and replacement of crowns in general dental practice / C.D. Lynch, R. Hale, I.G. Chestnutt, N.H.F. Wilson // Br Dent J. - 2018 Aug 10. - N. 225(3). - P. 229-234.
7. Heboyan, A. Marginal and internal fit of fixed prosthodontic constructions: A literature review / A. Heboyan // International Journal of Dental Research and Reviews. - 2019. - N. 2. - P. 19.
8. León-Martínez, R.; Montiel-Company, J.M.; Bellot-Arcís, C.; Solá-Ruíz, M.F.; Selva-Otaolaurruchi, E.; Agustín-Panadero, R. Periodontal Behavior Around Teeth Prepared with Finishing Line for Restoration with Fixed Prosthesis. A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Clin. Med. - 2020. - N9. - P. 249.
9. Mörig G. Четверть века применения непрямо́й адгезивной техники. Часть 1: Какая технология препарирования самая надежная? / G. Mörig // Новое в стоматологии. – 2014. - №3. – С. 14-19.
10. Suarez M.J. A Randomized Clinical Trial Comparing Zirconia and Metal-Ceramic Three-Unit Posterior Fixed Partial Dentures: A 5-Year Follow-Up /M.J. Suarez, C. Perez, J. Pelaez, C. Lopez-Suarez, E. Gonzalo // J. Prosthodont. - 2019. - V. 28. - P. 750-756.

Поступила 01.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 616.31:614.256

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.38 EDN: SGJVAV

## ЯТРОГЕННЫЙ ДЕЛИКТ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НОРМАЛИЗАЦИИ ОККЛЮЗИОННОАРТИКУЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ЗУБОВ

Верховский А.Е., Морозов В.Г., Лопутнёва П.В.

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

### Резюме

**Цель.** Клинико-правовая квалификация проблемы ятрогенных осложнений этапа нормализации окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений в стоматологической практике.

**Методика.** Обзор выполнен в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary с помощью поиска литературных источников по этой тематике. Из отобранных публикаций для анализа использованы наиболее значимые публикации последних лет.

**Результаты.** В статье раскрыта сущность ятрогенных факторов возникновения травматической окклюзии, проведен анализ предрасполагающих особенностей и природы осложнения, намечены перспективные пути преодоления проблемы.

**Заключение.** Разнообразие современных стоматологических материалов и технологий повышают риск возникновения ятрогенных осложнений в виде окклюзионно-артикуляционных нарушений. В отдельных случаях доказанной вины и противоправности поведения врача возможно квалифицировать ятрогению как медицинский деликт. Во избежание возможных неблагоприятных клинико-правовых результатов лечения и обеспечения юридической защиты врачебного сообщества целесообразно расширять показания к применению современных методик компьютерного мониторинга окклюзии зубных рядов на всех этапах стоматологического лечения включая диспансерное наблюдение.

**Ключевые слова:** ятрогенные заболевания, окклюзионные взаимоотношения, врачебная ошибка, травматическая окклюзия

## IATROGENIC DELICT TO BRING OCCLUSAL AND ARTICULATORY HARMONY OF TEETH IN A DENTAL PRACTICE

Verhovskij A.E., Morozov V.G., Loputneva P.V.

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

### Abstract

**Objective.** Clinical and legal qualification of the problem of iatrogenic complications of the stage to bring occlusal and articulatory harmony in a dental practice.

**Methods.** The review was carried out in the PubMed, Scopus, eLibrary databases by searching for literary sources on this topic. Of the selected publications, the most significant publications of recent years were used for analysis.

**Results.** The article reveals the nature of the iatrogenic factors of traumatic occlusion, analyses predisposing features and the nature of the complication, and outlines promising ways to overcome the problem.

**Conclusions.** The variety of modern dental materials and technologies increases the risk of iatrogenic complications in the form of occlusal and articulation disorders. It is possible to qualify iatrogeny as a medical injurious act in individual cases where the guilt and wrongfulness of the doctor's conduct are proven. In order to avoid possible unfavourable clinical and legal consequences of treatment and to ensure legal protection of the medical community, it is advisable to broaden the indications for the use of modern methods of computer-assisted occlusal monitoring at all stages of dental treatment, including follow-up monitoring.

**Keywords:** iatrogenic diseases, occlusal harmony, medical error, traumatic occlusion

## Введение

Проблема анализа и оценки профессиональных правонарушений в медицинской деятельности представляет одну из неразрешенных задач права, медицины и стоматологии в частности [6, 7, 14]. Сегодня всё большую актуальность приобретают вопросы профилактики профессиональных ошибок и неблагоприятных исходов оказания стоматологической помощи [18, 36].

Традиционным критерием оценки качества стоматологической помощи является исследование её окклюзионной составляющей, как в процессе планирования и проведения, так и после завершения лечения. Ещё в далёком 1984 году, исследуя вопрос протезирования жевательных зубов, В.Ю. Миликевич отмечал его главенствующую роль в профилактике стойких деформаций зубочелюстной системы и болезней пародонта, в том числе у пациентов молодого возраста (15-25 лет). Учитывая комплексный характер лечебно-профилактического воздействия протеза на опорные, подлежащие и окружающие конструкцию ткани, становится очевидным, что ошибка в выборе конструкции протеза способна привести к тотальному разрушению зубочелюстной системы. Таким образом, экспертная оценка качества протезирования зиждется на классическом представлении о том, что зубное протезирование - важнейший этап стоматологической реабилитации пациента, направленный на сохранение и восстановление функции жевательной системы.

Цель обзора – клинично-правовая квалификация проблемы ятрогенных осложнений этапа нормализации окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений в стоматологической практике.

## Методика

Обзор выполнен в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary с помощью поиска литературных источников по этой тематике. Из отобранных публикаций для анализа использованы наиболее значимые публикации последних лет.

### Проблема окклюзии в реконструктивной, эстетической стоматологии

В.Ю. Курляндский, Б.С. Сवादковский (2000) указывают, что помимо традиционного изучения вопроса качества протезирования, прежде всего необходимо дать всестороннюю оценку правильности предортопедического ведения больного, уделив особое внимание качеству терапевтического компонента санации полости рта.

Известно, что дефекты оказания терапевтической стоматологической помощи весьма разнообразны, равно как и причины их вызывающие, однако в настоящий момент единая классификация ошибок терапевтической стоматологической помощи все ещё отсутствует. Чаще всего клиницисты обращают пристальное внимание на инциденты, связанные «выпадением пломбы», «воспалением маргинального пародонта», «изменением цвета коронки зуба», тогда как одним из базовых факторов долгосрочного сохранения стоматологического здоровья пациентов является сбалансированность окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений.

Традиционно проблема окклюзии в стоматологии считается основополагающей, хотя нередки случаи грубой недооценки значения первичной профилактики и невнимания к вопросу нарушения окклюзионного рельефа тканей зуба [10]. Зачастую превышение порога адаптационной способности зубочелюстной системы и пренебрежение биомеханическими аспектами реабилитации вызывает разбалансировку нормальной работы нервно-мышечного аппарата и провоцирует дисгармонию окклюзионных взаимоотношений [32]. Обычно причиной подобных нарушений становятся местные факторы в виде неправильной постановки пломбы или коронки без учета взаимоотношений с антагонизирующими зубами, формирование контактного пункта и краевых гребней, неверного выбора нужного пломбирочного материала, либо нарушение протокола работы с ним, патология прикуса, прорезывание третьих моляров.

Так, при оценке качественных показателей композитных реставраций боковой группы зубов по критерию «форма реставрации», Д.А. Николаевым (2010) выявлено достаточно редкое  $20,9 \pm 2,84\%$  «идеальное» восстановление анатомической формы зуба с превалированием  $64,2 \pm 1,99\%$  реставрации с неточным воспроизведением окклюзионных взаимоотношений, а  $14,9 \pm 3,83\%$  исследованных реставраций подлежали полной замене с проведением повторного лечения. Причем у реставраций имеющих «возраст» более двух лет дефекты были выявлены уже в  $97,4 \pm 1,47\%$  случаев.

Отсутствие множественных фиссурно-бугорковых контактов, а также учёта возрастных особенностей физиологического стирания твёрдых тканей приводит к грубому дисбалансу окклюзии, раннюю диагностику и профилактику которого врач обязан осуществлять уже на подготовительном терапевтическом этапе [26]. Парадоксально, но данный клинический постулат явно противоречит сложившемуся в профессиональной среде ошибочному стереотипу о том, что проверка и коррекция окклюзии исключительная прерогатива врача-стоматолога ортопеда [3, 23].

Использование современных адгезионных систем и сверхпрочных композитных материалов в безудержной погоне за высоким эстетическим и косметическим результатом снижает бдительность клиницистов к вопросам окклюзии.

Так, благодаря совершенствованию адгезивных технологий и появлению новых керамических материалов в настоящее время стало возможным предельно точное воспроизведение биомиметического соответствия реставрационного материала и анатомической структуры естественного зуба.

В современной стоматологии концепция «биомиметики» («биоэмуляции») раскрывает сущность естественной биоинтеграции конструкционных материалов, описывая биологический, биомеханический, функциональный и косметический аспекты в призме нормальной морфологии и физиологии естественных зубов. При выполнении биомиметического протокола особое внимание уделяется интенсификации сил адгезии, модернизации алгоритмов полимеризации, а также максимальному сохранению твердых тканей зуба. Конечной целью реализации данных задач является увеличение долговечности изготавливаемых реставраций и сокращение количества необходимых повторных вмешательств. Таким образом, главенствующим принципом биомиметической имитации становится приватная забота о долговечности и эстетике реставрируемого зуба, зачастую без учета особенностей стоматогнатической системы в целом [20]. Концентрируясь на детальном выполнении реставрационных протоколов, клиницисты неоднократно игнорируют индивидуальные нюансы окклюзионных взаимоотношений, особенностей работы нейромышечных элементов, а также физико-механические свойства применяемых конструкционных материалов.

### **Ятрогенный деликт при реставрации окклюзионной поверхности зубов**

А.Г. Кац и соавт. (2005) провели детальный анализ организации причинно-следственных связей между возникновением синдрома травматической окклюзии и низкопрофессиональными лечебно-профилактическими действиями врачей-стоматологов. Схожей точки зрения о ятрогенном характере окклюзионного дисбаланса придерживаются и другие специалисты, в частности Е.В. Боровский (2003), О.П. Максимова (2002, 2014).

Впервые понятие о «ятрогенных заболеваниях», то есть заболеваниях «порожденных врачом», в медицине сформулировал немецкий психиатр О. Бумке, наблюдавший негативные последствия влияния врача на психику больного. Позднее термин «ятрогения» получил широкое распространение во врачебной среде и обозначил непреднамеренное нанесение вреда здоровью человека в связи с проведением профилактических, диагностических и лечебных мероприятий [1].

По мнению А.В. Шапошникова (1998), в широком смысле слова, ятрогению следует рассматривать прежде всего как негативные прямые и косвенные последствия действий, а также высказываний медицинских работников, обладающих прямыми распорядительными и исполнительными функциями в период и на месте выполнения ими профессиональных и служебных обязанностей, на здорового или больного человека, повлекшие за собой изменения его психического и физического состояния независимо от времени их наступления [31]. Уточняя приведенную формулировку Ю.Д. Сергеев и С.В. Ерофеев (2001) указывают на наличие прямой или косвенной взаимосвязи между явным фактом причинения вреда здоровью пациента, с проведением диагностических, лечебных, профилактических или реабилитационных мероприятий.

И. Конечный и М. Боухал (1983) в специальной литературе оперируют более многозначным и одновременно синонимичным понятием «ятрогения» или «ятропатогения» в качестве способа обследования, лечения или проведения профилактических мероприятий, в результате которых врач причиняет вред здоровью больного. Учитывая динамический характер детерминированного явления «ятрогения», М.А. Винокурова (2017) предлагает рассматривать его как деликт (от лат. *delictum* – «проступок, правонарушение»), то есть неправомерное поведение, частный или гражданско-правовой проступок, влекущий за собой возмещение вреда и ущерба, взыскиваемые по частному праву в пользу потерпевших лиц.

Как известно, состав генерального деликта складывается из четырех составляющих: наличие вреда, противоправное поведение, вина причинителя и причинно-следственная связь между посягательством и вредом. Закон в предусмотренных им случаях противоправного вредообразующего посягательства допускает безвиновную ответственность причинителя и усеченный состав деликта.

Применительно к медицинской деятельности ведущим является усеченный состав деликта. Это обусловлено тем, что: субъектом получения медицинской помощи всегда является физическое лицо, гражданин, медицинская помощь оказывается с применением технических средств, в абсолютном большинстве случаев медицинская помощь оказывается в товарной оболочке медицинской услуги, т.е. в отношении с участием потребителя. Отсюда квалификация правонарушения осуществляется по правилам ст. 1079 (деятельность с источником повышенной опасности) или ст. 1095 (потребительские предоставления с недостатками) ГК РФ – независимо от вины причинителя. Состав генерального деликта (ст. 1064 ГК РФ) относится к оказанию медицинской помощи в порядке действий в чужом интересе без поручения (гл. 50 ГК РФ) или к клиническому эксперименту. Общим для деликтных обязательств, возникших при оказании медицинской помощи, является вред здоровью, дополнительный к происходящему от имеющейся патологии. Величину и характер, а также происхождение (причинно-следственную обусловленность посягательством) телесных повреждений устанавливает судебно-медицинская экспертиза. Квалификацию же телесных повреждений в качестве вреда здоровью под возмещение по правилам ст. 1085 ГК РФ или морального вреда под компенсацию по правилам ст. 151 ГК РФ – осуществляет правоприменитель, суд. Какой бы такая квалификация вреда ни была, его суть – в утрате качества жизни и, в частности, трудоспособности, т.е. совокупности врожденных и приобретенных способностей к действию, направленному на получение социально значимого результата в виде определенного продукта.

Дифференцируют составы медицинского деликта различия посягательств, приводящих к возникновению вреда: потребительский деликт – происходит из недостатка безопасности обслуживания при оказании медицинских услуг, т.е. вследствие отсутствия должной заботливости и осмотрительности во вне медицинской помощи; техногенный деликт – происходит из недостатка безопасности используемой при оказании медицинских услуг аппаратуры и оборудования; ятрогенный деликт – происходит из недостатка безопасности медицинской помощи с причинением недопустимых, а также непредупреждением и/или неустранением допустимых телесных повреждений; информационно-аконсенсуальный деликт – происходит из недостатка информации, необходимой и достаточной для волеизъявления по поводу здоровья, вследствие чего любая, даже надлежащая медицинская помощь, представляет собой противоправное деяние.

Таким образом, посягательством, дифференцирующим составы медицинского деликта, является вредообразующий недостаток товарного или профессионального предоставления или информации о нем.

В соответствии с классификацией В.В. Некачалова (1990) ятрогенные нарушения окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений также можно отнести к 1 и 2 категориям, когда осложнения могут быть как связаны, так и не связаны с основным заболеванием, а проводимые манипуляции могут осуществляться правомерно в соответствии с имеющимися медицинскими показаниями.

Сегодня у преобладающего большинства специалистов не вызывает сомнения, что ятрогения является неблагоприятным последствием для жизни и здоровья, возникшим в результате любого медицинского вмешательства, поэтому весьма важным представляется вопрос доступности на практическом приёме комплекса современных диагностических мероприятий, позволяющих на ранних стадиях заболевания выявлять симптомы первичной травматической окклюзии. По мнению Р. Орджоникидзе (2008), Л.А. Мамедовой, О.И. Ефимович (2014) проведенные клинко-лабораторные научные исследования убедительно доказали острую необходимость и целесообразность применения цифровых методик компьютерного мониторинга окклюзии зубных рядов у пациентов на всех этапах стоматологического исследования. В частности, авторы предлагают эффективные апробированные алгоритмы нормализации и контроля окклюзионных взаимоотношений с помощью компьютерного анализатора окклюзии «Т-scan».

### **Врачебная ошибка этапа нормализации окклюзионных взаимоотношений зубов**

В случаях возникновения первичной окклюзионной травмы так же уместно использование термина «врачебная ошибка», который по мнению В.А. Ойгензихт (1976) является одновременно медицинским и правовым понятием, хотя и относится к специфике медицинской деятельности. В медицине до сих пор классическим определением «врачебной ошибки» является предложенная профессором И.В. Давыдовским (1941) формулировка: «добросовестное заблуждение, основанное

на несовершенстве самой медицинской науки и ее методов, или в результате атипичного течения заболевания или недостаточной подготовки врача, если при этом не обнаруживаются элементов халатности, небрежности, невнимательности или медицинского невежества». В данном контексте под «врачебными ошибками» резонно понимаются неправильные действия при наличии «добросовестного заблуждения».

В свете современных гнатологических принципов и практических зуботехнических концепций процесс функционального оформления окклюзионной поверхности прямых и не прямых реставраций не является существенной проблемой для любого специалиста стоматологического профиля. Совсем иначе обстоит дело с жанровым воссозданием естественной формы зуба. Точное воспроизведение фиссур, бугорков, кромок и выступов предполагает наличие у клинициста совокупности специализированных знаний и искусного практического мастерства. В любом случае свободный выбор методов прикладной реализации намеченного плана лечения является творческим решением и чаще всего, зависит от уровня квалификации конкретного специалиста. Таким образом, современный научный и материально-технический уровень развития стоматологии как науки позволяет врачу-стоматологу сделать самостоятельный выбор в пользу конкретной методики восстановления окклюзионной поверхности зуба с целью специализированной экстраполяции первообраза на высокохудожественную репродукцию. Вполне допустимо, что при нарушении вышеперечисленных принципов моделирования естественной и функциональной анатомии зуба врачебная ошибка должна рассматриваться не как заблуждение, а как неоправданное (неправильное, ошибочное) действие врача или его бездействие [29, 30].

И.Ю. Григорьев (2003, 2012) определяет врачебную ошибку как «отрицательный результат диагностических, лечебных или организационных мероприятий врача, когда врачом оказана медицинская помощь надлежащего объема и содержания, однако пациенту причинен вред, или положительный эффект лечения не достигнут при отсутствии вины врача». При этом подчеркивается, что врачебной ошибкой нельзя назвать действие врача в случае его недостаточных знаний и практических навыков, если он обязан был иметь их в соответствии со своей квалификацией. Хотя, такие понятия как «врачебная ошибка», «несчастье в медицине», считают Ю.Д. Сергеев, С.В. Ерофеев (2001), не имеют должного теоретического обоснования ни с судебно-медицинских, ни с правовых позиций, являются индифферентными к экспертной и правовой практике. В медицинской литературе нередко встречаются другие понятия и термины, обозначающие неблагоприятные исходы медицинской помощи, а также допускаемые медицинскими работниками нарушения профессиональных обязанностей, однако для интерпретации негативных результатов лечения в виде окклюзионно-артикуляционных нарушений требуется надежная доказательная база [2].

Под ошибкой в профессиональной медицинской деятельности А.Г. Блинов (2014) предлагает понимать объективный противоправный неблагоприятный результат, обусловленный объективными и субъективными факторами, что так же согласуется с возможными врачебными причинами возникновения первичной окклюзионной травмы.

В концепции теоретических аспектов проблемы качества оказания медицинской помощи В.Ф. Чавпенцова (1995) любые проявления окклюзионной травмы можно небезосновательно оценивать как ненадлежащее качество оказания медицинской помощи, а именно в виду несоответствия оказанной медицинской помощи общепринятым современным представлениям о ее необходимом уровне и объеме при данном виде патологии с учетом индивидуальных особенностей больного и возможностей конкретного медицинского учреждения. Причем процесс оценки качества медицинской помощи, по мнению указанного автора, включает три основных этапа: выявление врачебных ошибок, обоснование врачебных ошибок, обоснование рекомендаций по предотвращению врачебных ошибок на основе выяснения причин их возникновения. Исходя из этого, экспертиза качества медицинской помощи в случаях ятрогенной окклюзионной травматизации должна основываться на интегративной оценке соответствия комплекса проведенных лечебно-диагностических процедур утвержденному плану лечения, специфике конкретной клинической ситуации, а также материально-техническим возможностям лечебно-профилактического учреждения.

К сожалению, многие клиницисты недооценивают значение ранней профилактики окклюзионной травмы и с пренебрежением относятся к первым симптомам проявляющейся патологии, тогда как лишь тщательное клиническое обследование способно выявить предвестники проблемы, замаскированной под покровом компенсаторных механизмов нейромышечной системы [7]. В свою очередь игнорирование значимости этиопатогенетических факторов первичной окклюзионной травмы может также в определенные сроки онтогенеза зубочелюстной системы

нарушить сбалансированную окклюзию или явиться причиной рецидива ранее проведенного ортодонтического лечения [15, 28].

## Заключение

Таким образом, проблема своевременной диагностики и профилактики окклюзионно-артикуляционных нарушений на всех этапах стоматологического лечения остается по-прежнему актуальной, а вопросы контроля качества оказываемой помощи, в условиях изобилия применяемых материалов и методик, требуют дальнейшего осознанного совершенствования. Разнообразие современных стоматологических материалов и технологий дают специалисту возможность свободного выбора альтернативных путей решения той или иной клинической проблемы, однако вместе с этим повышают риск возникновения ятрогенных осложнений в виде первичной травматической окклюзии. В случаях несоблюдения показаний к применению конструктивных материалов и рекомендуемых технологий их применения ятрогению можно рассматривать как деликт. В данном контексте речь идет о динамическом детерминированном явлении, возникшем вследствие непреднамеренных действий врача-стоматолога. Во избежание возникновения подобных осложнений и обеспечения юридической защиты врачебного сообщества целесообразно расширять показания к применению современных методик компьютерного мониторинга окклюзии зубных рядов (в частности, компьютерного анализатора окклюзии «Т-scan») на всех этапах стоматологического лечения включая диспансерное наблюдение.

## Литература (references)

1. Авдеев А.И., Козлов С.В. Ятрогенные заболевания (медико-правовые аспекты проблемы) // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 113-116. [Avdeev A.I., Kozlov S.V. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. Far Eastern Medical Journal. – 2009. – N3. – P. 113-116. (in Russian)]
2. Баринов Е.Х., Ромодановский П.О. Судебно-медицинская экспертиза в гражданском судопроизводстве по медицинским делам / Под ред. Е.Х. Баринова. – М.: НП ИЦ «ЮрИнфоЗдрав», 2013. – 164 с. [Barinov E.H., Romodanovskij P.O. *Sudebno-medicinskaja jekspertiza v grazhdanskom sudoproizvodstve po medicinskim delam / Pod red. E.H. Barinova*. Forensic medical examination in civil proceedings in medical cases. – Moscow: NP IC "YurInfoZdrav", 2013. – 164 p. (in Russian)]
3. Баринов Е.Х., Ромодановский П.О. Судебно-медицинская экспертиза профессиональных ошибок и дефектов оказания медицинской помощи в стоматологии / Под ред. Е.Х. Баринова. – М.: НП ИЦ «ЮрИнфоЗдрав», 2012. – 204 с. [Barinov E.H., Romodanovskij P.O. *Sudebno-medicinskaja jekspertiza professional'nyh oshibok i defektov okazaniya medicinskoj pomoshhi v stomatologii / Pod red. E.H. Barinova*. Forensic medical examination of professional errors and defects in the provision of medical care in dentistry. – Moscow: NP IC "YurInfoZdrav", 2012. – 204 p. (in Russian)]
4. Блинов А.Г. Учение об уголовно-правовой охране прав и свобод пациента: Автореф. дис. канд. ... мед. наук. – Саратов, 2014. – 50 с. [Blinov A.G. *Uchenie ob ugovolno-pravovoj ohrane prav i svobod pacienta. (kand. dis.)*. The doctrine of the criminal law protection of the rights and freedoms of the patient. (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Saratov, 2014. – 50 p. (in Russian)]
5. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология / Под ред. Е.В. Боровского. – М.: МИА, 2003. – 797 с. [Borovskij E.V. *Terapevticheskaja stomatologija / Pod red. E.V. Borovskogo*. – Moscow: Therapeutic dentistry, 2003. – 797 p. (in Russian)]
6. Бочковская Е.О., Измайлова З.М., Лавренюк Е.А. Законодательные и нормативные правовые акты, регулирующие вопросы контроля качества и безопасности медицинской деятельности // Клиническая стоматология. – 2018. – №2. – С. 90-92. [Bochkovskaya E.O., Izmailova Z.M., Lavrenyuk E.A. *Klinicheskaja stomatologija*. Clinical dentistry. – 2018. – N2. – P. 90-92. (in Russian)]
7. Брагарёва Н.В. Эффективность обследования и лечения пациентов с различными факторами компенсации окклюзионных взаимоотношений при физиологической окклюзии: Дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2014. – 132 с. [Bragareva N.V. *Effectiveness of examination and treatment of patients with various factors of compensation for occlusive relationships in physiological occlusion (kand. dis.)*. The effectiveness of examination and treatment of patients with various factors of compensation of occlusive relationships in physiological occlusion (Candidate Thesis). – Stavropol, 2014. – 132 p. (in Russian)]

8. Вагнер В.Д. Контроль и экспертиза качества стоматологической помощи // Стоматология России. – 2017. – №2. – С. 2. [Vagner V.D., Bulycheva E.A. *Stomatologija Rossii. Dentistry of Russia.* – 2017. – V.96, N1. – P. 23-24. (In Russian)]
9. Винокурова М.А. Иатрогенное поражение: преступление или деликт? // Виктимология. – 2017. – Т.14, №4. – С. 64-70. [Vinokurova M.A. *Viktimologija. Victimology.* – 2017. – V.14, N4. – P. 64-70. (in Russian)]
10. Гринёв А.В. Клинико-лабораторное обоснование выбора композитного материала для пломбирования жевательной группы зубов: Автореф. дис. канд. ... мед. наук. – М., 2003. – 21 с. [Grinjov A.V. *Kliniko-laboratornoe obosnovanie vybora kompozitnogo materiala dlja plombirovanija zhevatel'noj gruppy zubov (kand. dis.)*. The clinical and laboratory justification of the choice of composite material for filling the chewing group of teeth (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2003. – 21 p. (in Russian)]
11. Григорьев И.Ю., Григорьев Ю.И. Юридическая квалификация врачебных ошибок и дефектов медицинской помощи // РПА Минюста России. – 2012. С. 51-65. [Grigor'ev I.Ju., Grigor'ev Ju.I. *RPA Minjusta Rossii. RPA of the Ministry of Justice of Russia.* – 2012. P. 51-65. (in Russian)]
12. Григорьев И.Ю. Юридическая оценка врачебных ошибок и дефектов медицинской помощи // Проблемы управления здравоохранением. – 2003. – №2. – С. 11-20. [Grigor'ev I.Ju. *Problemy upravlenija zdavoohraneniem. Problems of healthcare management.* – 2003. – N2. – P. 11-20. (in Russian)]
13. Давыдовский И.В. Врачебные ошибки // Советская медицина. – 1941. – №3. С. 3-10. [Davydovskij I.V. *Vrachebnye oshibki. Medical errors.* – 1941. – N3. P. 3-10. (in Russian)]
14. Измайлова З.М., Семкин В.А., Бочковская Е.О., Е.А. Лавренюк Состояние вопроса экспертизы качества оказания медицинской помощи // Стоматология. – 2017. – №2. – С. 107-108. [Izmajlova Z.M., Semkin V.A., Bochkovskaja E.O., Lavrenjuk E.A. *Stomatologija. Dentistry.* – 2017. – N2. – P. 107-108. (In Russian)]
15. Иорданашвили А.К. Профессиональные ошибки и дефекты оказания медицинской помощи при стоматологической реабилитации взрослых пациентов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 53, №1. – С. 50-55. [Jordanashvili A.K. *Vestnik Rossijskoj Voенно-medicinskoj akademii. Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* – 2016. – V.53, N1. – P. 50-55. (In Russian)]
16. Кац А.Г., Скородумова И.В., Шевченко М.И. Травматическая зубочелюстная окклюзия и её последствия // Российский стоматологический журнал. – 2005. – №1. – С. 49-53. [Kac A.G., Skorodumova I.V., Shevchenko M.I. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. Russian Dental Journal.* – 2005. – N1. – P. 49-53. (In Russian)]
17. Конечный Р., Боухал М. Психология в медицине. (пер. с чешск.) / Под ред. Г.А. Шевченко. – Прага: Авиценум, 1983. – 405 с. [Konechnyj R., Bouhal M. *Psichologija v medicine. (per. s cheshsk.) / Pod red. G.A. Shevchenko. Psychology in medicine.* – Prague: Avicenum, 1983. – 405 p. (in Russian)]
18. Кулаков А.А., Бутова В.Г., Гветадзе Р.Ш., Андреева С.Н. Нормативная правовая база, регламентирующая контроль качества и безопасности медицинской деятельности // Стоматология. – 2018. – №2. – С. 4-7. [Kulakov A.A., Butova V.G., Gvetadze R.Sh., Andreeva S.N. *Stomatologija. Dentistry.* – 2018. – N2. – P. 4-7. (in Russian)]
19. Курляндский В.Ю., Свадковский Б.С. Аспекты судебно-медицинской экспертизы в ортопедической стоматологии. / Под ред. В.Ю. Курляндского. – Москва: Молодая гвардия, 2001. – 54 с. [Kurljandskij V.Ju., Svadkovskij B.S. *Aspekty sudebno-medicinskoj jekspertizy v ortopedicheskoj stomatologii. / Pod red. V.Ju. Kurljandskogo. The aspects of forensic medical examination in prosthetic dentistry.* – Moscow: Molodaja gvardija, 2001. – 54 p. (in Russian)]
20. Маевски С.В. Стоматологическая гнатофизиология. Нормы окклюзии и функции стоматогнатической системы. (пер. с польск.) / Под ред. О. Заваринской. – Львов: ГалДент, 2008. – 144 с. [Maevski S.V. *Stomatologicheskaja gnatofiziologija. Normy okkluzii i funkcii stomatognaticheskoj sistemy. (per. s pol'sk) / Pod red. O. Zavarinskoj. Dental gnathophysiology. The occlusion norms and functions of the stomatognathic system.* – Lviv: GalDent, 2008. – 144 p. (in Russian)]
21. Максимова О.П. Окклюзионное редактирование реставрируемых зубов // Клиническая стоматология. – 2002. – №1. – С. 22-24. [Maksimova O.P. *Klinicheskaja stomatologija. Clinical dentistry.* – 2002. – N1. – P. 22-24. (in Russian)]
22. Максимова О.П. Улыбайтесь, господа, улыбайтесь! Настольная книга для стоматологов, педиатров, учителей и родителей. Глава 2. Красивые, здоровые, ровные зубы // Клиническая стоматология. – 2014. – №4. – С. 66-87. [Maksimova O.P. *Klinicheskaja stomatologija. Clinical dentistry.* – 2014. – N4. – P. 66-87. (in Russian)]
23. Мамедова Л.А., Ефимович О.И. Сочетанное применение электромиографии и программы T-scan для коррекции окклюзионных нарушений при заболеваниях пародонта и миофасциальном синдроме // Военно-медицинский журнал. – 2014. – №6. – С. 65-67. [Mamedova L.A., Efimovich O.I. *Voенно-medicinskij zhurnal. Military Medical Journal.* – 2014. – N6. – P. 65-67. (in Russian)]
24. Миликевич В.Ю. Профилактика осложнений при дефектах коронок жевательных зубов и зубных рядов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 1998. – 23 с. [Milikevich V.Ju. *Profilaktika oslozhenij pri defektah koronok zhevatel'nyh zubov i zubnyh rjadov (kand. dis.)*. Prevention of complications in defects of

- crowns of chewing teeth and dentition (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Volgograd, 1998. – 23 p. (in Russian)]
25. Некачалов В.В. Ятрогенія (патология диагностики и лечения). / Под ред. В.В. Некачалова. – СПб: СПб, 1998. – 42 с. [Nekachalov V.V. *Jatrogenija (patologija diagnostiki i lechenija)* / Pod red. V.V. Nekachalova. Iatrogenia (pathology of diagnosis and treatment). – Saint-Petersburg: Saint-Petersburg, 1998. – 42 p. (in Russian)]
  26. Николаев Д.А. Диагностика и лечение кариеса контактных поверхностей жевательных зубов (клинико-лабораторное исследование): Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2014. – 176 с. [Nikolaev D.A. *Diagnostika i lechenie kariesa kontaktnyh poverhnoстей zhevatel'nyh zubov (kliniko-laboratornoe issledovanie) (kand. dis.)*. The diagnosis and treatment of caries of the contact surfaces of chewing teeth (clinical and laboratory examination) (Candidate Thesis). – Smolensk, 2014. – 176 p. (in Russian)]
  27. Ойгензиht В.А. Презумпции в советском гражданском праве / Под ред. В.А. Ойгензиht. – Душанбе: Ирфон, 1976. – 190 с. [Ojgenziht V.A. *Prezumpcii v sovetskom grazhdanskom prave* / Pod red. V.A. Ojgenziht. Presumptions in Soviet civil law. Dushanbe: Irfon, 1976. – 190 p. (in Russian)]
  28. Ордзхоникидзе Р. Клинический компьютерный мониторинг окклюзии зубных рядов у пациентов с керамическими реставрациями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2008. – 22 с. [Ordzhonikidze R. *Klinicheskij komp'yuternyj monitoring okkluzii zubnyh rjadov u pacientov s keramicheskimi restavracijami (kand. dis.)*. Clinical computer monitoring of occlusion of dentition in patients with ceramic restorations (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2008. – 22 p. (in Russian)]
  29. Пашинян Г.А., Григорьев Н.Н., Ромодановский П.О. Судебно-медицинская экспертиза в гражданском процессе / Под ред. Г.А. Пашиняна. – М.: ГЭОТАР-МЕД., 2004. – 160 с. [Pashinjan G.A., Grigor'ev N.N., Romodanovskij P.O. *Sudebno-medicinskaja jekspertiza v grazhdanskom processe* / Pod red. G.A. Pashinjana. Forensic medical examination in civil proceedings. – Moscow: GEOTAR-MED., 2004 – 160 p. (in Russian)]
  30. Попов В.Л., Попова Н.П. Правовые основы медицинской деятельности. / Под ред. В.Л. Попова. – СПб: Деан, 1999. – 253 с. [Popov V.L., Popova N.P. *Pravovye osnovy medicinskoj dejatel'nosti*. / Pod red. V.L. Popova. Legal bases of medical activity. – Saint-Petersburg: Dean, 1999. – 253 p. (in Russian)]
  31. Попова Т.Г. Критерии экспертной оценки профессиональных ошибок и дефектов оказания медицинской помощи на всех этапах стоматологического лечения: Дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2008. – 284 с. [Popova T.G. *Kriterii jekspertnoj ocenki professional'nyh oshibok i defektov okazaniya medicinskoj pomoshhi na vseh etapah stomatologicheskogo lechenija (doctoral dis.)*. Criteria for expert evaluation of professional errors and defects in the provision of medical care at all stages of dental treatment (Doctoral Thesis). – Moscow, 2008. – 284 p. (in Russian)]
  32. Семенюк В.М., Ахметов Е.М., Федоров Е.В. и др. Результаты организации, эффективности ортопедического лечения и качества зубных протезов (данные социологического исследования) // Институт стоматологии. – 2017. – №1. – С. 26-29. [Semenjuk V.M., Ahmetov E.M., Fedorov E.V. i dr. *Rezultaty organizacii, effektivnosti ortopedicheskogo lechenija i kachestva zubnyh protezov (dannye sociologicheskogo issledovaniya)* // Institut stomatologii. Institute of Dentistry. – 2017. – N1. – P. 26-29. (in Russian)]
  33. Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. Проблема ненадлежащего оказания медицинской помощи. / Под ред. Ю.Д. Сергеева. – Москва: Иваново, 2001. – 288 с. [Sergeev Ju.D., Erofeev S.V. *Problema nenadlezhashhego okazaniya medicinskoj pomoshhi*. / Pod red. Ju.D. Sergeeva. Problem of inadequate medical care. – Moscow: Ivanovo, 2001. – 288 p. (in Russian)]
  34. Чавпенцов В.Ф., Карачевцев М.А., Михайлов С.М. и др. Современные проблемы качества и пути их решения в здравоохранении // Вестник обязательного медицинского страхования. – 1999. – №3. – С. 33-39. [Chavpencov V.F., Karachevcev M.A., Mihajlov S.M. i dr. *Vestnik objazatel'nogo medicinskogo strahovaniya*. Bulletin of Compulsory medical insurance. – 1999. – N3. – P. 33-39. (in Russian)]
  35. Шапошников А.В. Ятрогенія. Терминологический анализ и конструирование понятия. / Под ред. А.В. Шапошникова. – Ростов-на-Дону: АО КНИГА, 1998. – 167 с. [Shaposhnikov A.V. *Jatrogenija. Terminologicheskij analiz i konstruirovaniye ponjatija*. / Pod red. A.V. Shaposhnikova. Iatrogenia. Terminological analysis and construction of the concept. – Rostov-on-Don: AO BOOK, 1998. – 167 p. (in Russian)]
  36. Янушевич О.О. Судебно-медицинская и медико-правовая оценка неблагоприятных исходов в стоматологической практике. / Под ред. О.О. Янушевича. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 384 с. [Janushevich O.O. *Sudebno-medicinskaja i mediko-pravovaja ocenka neblagoprijatnyh ishodov v stomatologicheskoi praktiki*. / Pod red. O.O. Janushevicha. Forensic and medico-legal assessment of adverse outcomes in dental practice. – Moscow: GEOTAR-Media, 2016. – 384 p. (in Russian)]

Поступила 01.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

### **Информация об авторах**

*Верховский Андрей Евгеньевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.verhovskii@mail.ru

*Морозов Владимир Григорьевич* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: v.g.morozov@yandex.ru

*Лопутнёва Полина Владимировна* – ассистент кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: polina.loputneva.ru

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

Поступила 01.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 616.316-006

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.39 EDN: TNGUBA

## ПРОБЛЕМЫ ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ АДЕНОЛИМФОМЫ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кузьмина Е.В., Сотникова М.В., Наконечный Д.А.

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

### Резюме

**Цель.** Улучшить результаты диагностики аденолимфомы околоушной слюнной железы.

**Методика.** Нами проведен ретроспективный анализ 20 историй болезни пациентов с диагнозом «Аденолимфома околоушной слюнной железы», которые находились на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Смоленской областной клинической больницы. По результатам патогистологического исследования послеоперационного материала проведен анализ точности клинической диагностики, ультразвукового и цитологического исследования.

**Результаты.** Аденолимфомы чаще встречаются у мужчин пожилого возраста и локализуются в околоушной слюнной железе. Из-за разнообразного гистологического строения опухоли может наблюдаться разная клиническая, ультразвуковая и цитологическая картина, поэтому эффективность дооперационной диагностики остаётся низкой.

**Выводы.** Информативность ультразвукового и цитологического исследования при аденолимфомах составила 57% и 44%. Точность постановки диагноза зависит от варианта строения опухоли и квалификации специалистов. Сложность диагностики аденолимфомы требует внедрения новых методик дооперационной верификации для определения правильной тактики лечения. При сомнительных результатах ультразвукового и цитологического исследования рекомендуется проведение биопсии для определения гистологического варианта опухоли.

**Ключевые слова:** аденолимфома, околоушная слюнная железа, диагностика

## PROBLEMS OF PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF ADENOLYMPHOMA OF PAROTID SALIVARY GLAND

Kuz'mina E.V., Sotnikova M.V., Nakonechnyi D.A.

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

### Abstract

**Objective.** To improve the results of diagnosis of parotid salivary gland adenolymphoma.

**Materials and methods.** We conducted a retrospective analysis of 20 case histories of patients diagnosed with parotid salivary gland adenolymphoma who were treated in the department of maxillofacial surgery of the Smolensk Regional Clinical Hospital. Based on the results of the pathohistological examination of the postoperative material an analysis of the accuracy of clinical diagnosis, ultrasound and cytological examination was carried out.

**Results.** Adenolymphomas are more common in elderly men and are localized in the parotid salivary gland. Due to its diverse histological structure, there can be a different clinical, ultrasound and cytological picture, therefore, the effectiveness of preoperative diagnosis is low.

**Conclusions.** The informative value of ultrasound and cytological examination in adenolymphomas was 57% and 44%. It depends on the variant of the tumor structure and the qualifications of specialists. The complexity of the diagnosis of adenolymphoma requires the introduction of new methods of its preoperative verification to determine the correct treatment tactics. In case of doubtful results of cytological and ultrasound examination, a biopsy is recommended to determine the histological variant of the tumor.

**Keywords:** adenolymphoma, the parotid salivary gland, diagnosis

## Введение

Наиболее часто новообразования слюнных желез локализуются в околоушной слюнной железе (ОУСЖ) – до 80% [3, 5, 6] и являются доброкачественными эпителиальными новообразованиями. Среди них второе место по встречаемости занимает аденолимфома (от 1,7 до 30%) [4, 5]. В большинстве случаев дооперационная диагностика опухоли вызывает трудности у врачей разных специальностей, что влияет на тактику и выбор методики хирургического лечения.

Изучение литературы, посвященной данному вопросу, свидетельствует о недостаточном количестве исследований, об отсутствии единого мнения на этиологию, клинику и диагностику аденолимфомы слюнной железы, а иногда и на противоречивость данных в разных регионах [1, 2, 3, 5]. Эта проблема затрагивает интересы не только стоматологов, челюстно-лицевых хирургов и онкологов, но и врачей ультразвуковой диагностики, цитологов, патологоанатомов. Все вышеизложенное делает диагностику аденолимфом актуальной для медицины в целом.

Цель исследования – улучшить результаты диагностики аденолимфом околоушной слюнной железы.

## Методика

Нами был проведен ретроспективный анализ 20 историй болезни пациентов с окончательным диагнозом «Аденолимфома околоушной слюнной железы», которые находились на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) Смоленской областной клинической больницы (СОКБ) за последние 5 лет. Все больные поступали в стационар в плановом порядке, пройдя предварительное обследование в поликлиниках по месту жительства и морфологическое исследование в Смоленском областном онкологическом диспансере (СООД).

Госпитализированным пациентам в отделении ЧЛХ проводилось хирургическое лечение. Операционный материал подвергался патогистологическому исследованию, заключения которого были изучены в ходе данной работы. Нами был проведен анализ точности клинического обследования, ультразвукового и цитологического методов исследования как процент совпадения с патогистологическим диагнозом. Полученные в ходе работы результаты сравнили с данными научной литературы.

## Результаты исследования и их обсуждение

Следует отметить, что большинство пациентов с аденолимфомами ОУСЖ составляли мужчины (12 человек – 60%) (табл. 1). По данным литературы на долю мужчин приходится 87% опухолей, что может свидетельствовать о роли гормональных факторов в патогенезе опухоли. Гистохимические исследования показали наличие прогестеронпозитивных клеток в эпителиальном компоненте аденолимфомы [5].

Средний возраст пациентов составил 60 лет: у мужчин – 58 лет (от 39 до 81 года), у женщин – 63 года (от 49 до 75 лет). Большинство авторов также выделяют преимущественно пожилой возраст пациентов – старше 60 лет [3, 5, 6].

Таблица 1. Распределение больных с аденолимфомой околоушной слюнной железы по полу и возрасту (n=20)

Возраст, пол	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61-70 лет	71-80 лет	81-90 лет	Всего
Мужчины	1	3	1	6	–	1	12 (60%)
Женщины	–	1	3	2	2	–	8 (40%)

Анализ жалоб пациентов свидетельствовал об отсутствии в них каких-либо типичных клинических признаков. В большинстве случаев больных беспокоило наличие образования в околоушной или занижнечелюстной областях и неприятные ощущения. Иногда они отмечали увеличение этого образования и появление болей на фоне простудных заболеваний или переохлаждения. При наличии воспалительных явлений больные обращались за медицинской помощью к терапевту и оториноларингологу, при их отсутствии – к врачу-стоматологу и онкологу. Установить точную длительность заболевания не всегда удавалось, так как оно протекало практически бессимптомно либо затухевывалось симптомами других заболеваний

(ангина, грипп и т.д.). Большинство больных замечало появление образования, когда его размеры достигали 2 см и более. Длительность анамнеза заболевания очень сильно варьировала и составляла от нескольких месяцев до 9 лет.

Зачастую врачи в поликлиниках расценивали патологию как хронический сиалоаденит, слюннокаменную болезнь, хронический лимфаденит и назначали курсы антибактериальной и противовоспалительной терапии по поводу данного заболевания. При этом 7 пациентов с аденолимомами ОУСЖ отмечали эффективность консервативной терапии, купирование болей и уменьшение образования в размерах.

На догоспитальном этапе больные консультировались врачом онкологом в СООД, где для уточнения диагноза проводилась морфологическая верификация образования. Цитологическое исследование было выполнено 18 (90%) пациентам, гистологическое – 2 (10%). Для уточнения диагноза и локализации процесса ультразвуковое исследование (УЗИ) было проведено 14 (70%) больным.

По результатам проведенного комплексного обследования пациенты направлялись на госпитализацию в отделение ЧЛХ СОКБ врачом онкологом со следующими диагнозами: 7 – «аденома околоушной слюнной железы», 4 – «киста околоушной слюнной железы», 3 – «смешанная опухоль околоушной слюнной железы», 3 – «хронический сиалоаденит», 2 – «лимфаденит», 1 – «боковая киста шеи слева с явлениями воспаления». Таким образом, на догоспитальном этапе точный диагноз не был поставлен ни одному пациенту. Ошибки в диагностике наблюдались у 50% больных.

В большинстве медицинских карт стационарных больных, к сожалению, отсутствует информация о возможных причинах заболевания, наличии вредных привычек, профессиональных вредностей, заболеваний у родственников. Это имеет важное значение, так как этиология развития аденолимфом до конца не изучена, что создает трудности в лечении и профилактике этих опухолей слюнных желез.

Анализ имеющихся анамнестических данных показал, что большинство пациентов (13 человек – 65%) с аденолимомами ОУСЖ связывали появление опухоли с недавно перенесенными вирусными заболеваниями (ковид инфекция, грипп, ОРВИ). В литературе имеются данные о связи развития этих опухолей слюнных желез с вирусом Эпштейна-Барр [5]. Под воздействием вируса в эпителиальных клетках слюнных желез происходят изменения в виде лимфоэпителиальной пролиферации и воспалительных изменений, характерных для аденолимфом. По данным литературы в 87% случаев множественных и билатеральных аденолимфом в цитоплазме неопластических клеток был найден измененный геном вируса Эпштейна-Барр [5]. Возможно, что и другие вирусы вызывают аналогичные изменения в структуре слюнных желез. Это требует дальнейших исследований.

Некоторые авторы указывают на связь курения с развитием аденолимфом слюнных желез, особенно у женщин [5]. В результате раздражающего воздействия табака происходит метаплазия эпителия слюнных желез. В историях болезни пациентов указание на длительное курение было лишь у 7 (35%) человек, среди них 5 женщин. Анализ сопутствующей патологии показал, что у 55% пациентов были заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь и др.), у 50% – желудочно-кишечного тракта (чаще желчекаменная болезнь), у 10% – сахарный диабет. 25 % пациентов не указывали у себя соматической патологии (табл. 2).

По данным литературы, аденолимфомы могут сочетаться с аутоиммунными и гормональными заболеваниями [5]. В нашем исследовании такой взаимосвязи выявлено не было. Наличие у большинства пациентов заболеваний сердечно-сосудистой системы не имело связи с аденолимомами ОУСЖ и было обусловлено их возрастными изменениями.

Результаты клинического обследования пациентов в стационаре показали, что чаще аденолимома наблюдалась в ОУСЖ с одной стороны – 18 человек (90%). Двустороннее развитие опухоли диагностировали у 2 (10%) пациентов. По данным разных авторов аденолимома в 5-14% случаев может развиваться билатерально (с двух сторон) и иметь мультицентрический характер роста, что является одной из её особенностей [5, 6].

У всех пациентов аденолимфомы располагались в поверхностной части околоушной слюнной железы в нижней её полюсе (в позадищелюстной области). Как правило, опухоли представляли собой узловое безболезненное подвижное образование округлой формы мягко эластичной консистенции, не спаянное с кожей. При пальпации аденолимфомы определялись ровные или неровные, но всегда четкие контуры. В некоторых наблюдениях (4 пациента) образования были плотно эластичной консистенции, болезненные при пальпации и ограниченно подвижные. У 5 пациентов (25%) определялись увеличенные регионарные лимфатические узлы. Следует отметить,

что клиническая картина аденолимфомы ОУСЖ не имела существенных отличий от других доброкачественных новообразований слюнных желез и часто напоминала плеоморфную аденому и кисту. В то же время при присоединении вторичной инфекции и наличии воспалительных явлений клиника аденолимфомы была похожа на хронический лимфаденит и сиалоаденит, что значительно затрудняло диагностику. При этом в общем анализе крови у пациентов (3 человека) наблюдался умеренный лейкоцитоз  $10-11 \times 10^9$ .

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у больных с аденолимфомой околоушной слюнной железы (n=20)

Сопутствующие заболевания	Абсолютное число	%
Сердечно-сосудистой системы	11	55
Варикозное расширение вен	2	10
Желудочно-кишечного тракта всего:	10	50
из них желчекаменная болезнь	2	10
Сахарный диабет	2	10
Дыхательной системы	1	5
ЛОР-органов	1	5
Онкологические заболевания	1	5
Аллергические заболевания	1	5
Псориаз	1	5
Отсутствие соматической патологии	5	25

УЗИ является алгоритмом обследования пациентов с патологией слюнных желез и одним из наиболее простых и эффективных методов диагностики [2, 3]. Однако при обследовании больных с аденолимфомами ОУСЖ ультразвуковая картина была очень разнообразной и характерной для разных видов патологии. У 8 пациентов (57%) по данным УЗИ определялось объемное гипозоногенное образование неоднородной структуры, что было характерно для доброкачественной опухоли и позволило уточнить её размеры, контуры, локализацию и распространенность. В ряде исследований (у 4 больных) в образованиях определялся жидкостный компонент, который придавал им сходство с кистами и хроническими сиалоаденитами. У 5 пациентов (36%) при УЗИ ОУСЖ опухоль не была диагностирована, так как определялись один или несколько увеличенных лимфатических узлов, поэтому был поставлен диагноз лимфаденит или лимфаденопатия, а у 1 – метастазы в околоушные лимфатические узлы. При этом врачи должны знать, что 2,7% случаев аденолимфома может развиваться в над- и внутрижелезистых лимфатических узлах. Сложности в интерпретации данных были у 2 пациентов с аденолимфомами, так как имелось несколько заключений УЗИ, полностью отличающихся друг от друга, но среди которых присутствовали и достоверные сведения.

Анализ эффективности ультразвуковой диагностики в нашем исследовании показал, что только в 57% случаев (8 заключений) её данные совпали с патогистологическим диагнозом и соответствовали новообразованиям околоушной слюнной железы. Результативность ультразвуковой диагностики, несомненно, зависит от квалификации врача, который должен разбираться в анатомии и патологии слюнных желез. Однако метод не позволяет верифицировать характер опухоли.

Решающее значение в диагностике опухолей имеют морфологические методы исследования [2-6]. В настоящее время пациентам с подозрением на новообразование слюнной железы на дооперационном этапе рекомендуется выполнять тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием материала. Данные об информативности этого метода диагностики у разных авторов значительно отличаются и колеблются от 60 до 98% [1, 4]. Ошибки и трудности в цитологической диагностике аденолимфом обусловлены многообразием вариантов гистологического строения этой опухоли, особенностями забора материала для исследования, квалификацией участвующих специалистов.

Нами было изучено 16 заключений цитологического исследования у больных с аденолимфомами ОУСЖ. При этом цитологическая картина была довольно разнообразной и характерной для разной патологии слюнных желез.

В 7 (44%) заключениях она была типичной для аденолимфомы, так как в ней присутствовали эпителиальные и лимфоидные клетки, иногда среди детрита и лейкоцитов встречались клетки, секретирующие слизь. Однако такая цитологическая картина требовала проведения

дифференциальной диагностики с мономорфной и плеоморфной аденомой. Данные этих цитологических исследований полностью коррелировали с ультразвуковой картиной.

У 4 (25%) пациентов цитограмма напоминала содержимое кистозной полости, в ней определялись слизеподобные массы, лимфоциты, элементы крови, макрофаги. При этом УЗИ показывало наличие жидкостного (анэхогенного) компонента. При этом варианте строения аденолимфомы необходимо было дифференцировать её с кистой слюнной железы. В 3 (19%) случаях цитологическая картина соответствовала сиалоадениту, в 2 (13%) – лимфадениту. При этом данные УЗИ также были малоинформативны и противоречивы.

Таким образом, цитологическая диагностика аденолимфомы вызывала большие трудности и не всегда позволяла дифференцировать её с воспалительным процессом, кистой и другими опухолями слюнных желез. По нашим данным информативность ТАБ составила всего 44%. В связи с этим у 2 пациентов для уточнения диагноза пришлось выполнять эксцизионную биопсию. В одном наблюдении по данным гистологического исследования был поставлен диагноз аденолимфомы. В другом – наличие ткани слюнной железы с кистозно расширенными протоками и массивной лимфоидной инфильтрацией интерпретировали как хронический сиалоаденит. При УЗИ у этого пациента обнаружили изменения поликистозного характера во всех слюнных железах и увеличенные лимфатические узлы.

По данным литературы, совпадение цитологического и гистологического диагноза при аденолимфоме составляет 34,2% [4]. Низкая эффективность цитологического метода объясняется вариантами гистологического строения аденолимфом. При классическом гистологическом строении этой опухоли, когда сочетание эпителиального и лимфоидного компонентов одинаковое (по 50%), цитологический диагноз чаще ставится правильно. В случаях, если количество эпителиального компонента в опухоли 20-30%, то в цитограмме будут преобладать элементы хронического воспаления или лимфатического узла (лимфоциты, лейкоциты, гистиоциты). Помимо этого, гистологическое строение аденолимфомы может характеризоваться экстенсивной плоскоклеточной метаплазией, тогда цитограмма будет содержать бесструктурное вещество с или без элементов воспаления, либо содержать клетки плоского или метаплазированного эпителия с ороговением и атипией. В таких случаях цитологические признаки не будут патогномичными для аденолимфом и могут быть характерны для любых кист или кистозных форм других опухолей слюнных желез, хронического сиалоаденита и лимфаденита. Мы считаем важным учитывать варианты строения опухоли и при отсутствии типичной цитологической картины, но наличии соответствующих клинических признаков, не исключать диагноза аденолимфомы. В случаях расхождения данных клинического, ультразвукового и цитологического обследования для дифференциальной диагностики аденолимфом необходимо проводить гистологическое исследование.

## Выводы

1. Частота диагностических ошибок у пациентов с аденолимфомой околоушной слюнной железы остается высокой. Аденолимфомы чаще встречаются у мужчин пожилого возраста и локализуются преимущественно в околоушной слюнной железе.
2. Клиническая картина аденолимфомы ОУСЖ может быть разнообразной. Чаще она бывает характерной для доброкачественных опухолей и кист слюнных желез. При присоединении вторичной инфекции клиника может напоминать воспалительный процесс (сиалоаденит, лимфаденит, нагноившуюся кисту).
3. Информативность УЗ и цитологического исследования при аденолимфомах составила 57% и 44%. Она зависит от варианта строения опухоли и квалификации специалистов. При сомнительных результатах ультразвукового и цитологического исследования рекомендуется проведение биопсии для определения гистологического варианта опухоли.
4. Сложность диагностики аденолимфомы требует внедрения новых методик дооперационной её верификации для определения правильной тактики лечения.

## Литература (references)

1. Бычков Д.В., Вязьмин А.Я., Батороев Ю.К., Байфа А.А. Ошибки дифференциальной диагностики объемных образований слюнных желез. – Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011; 4-2 (80): 22-24. [Bychkov D.V., Vjazmin A.J., Batoroyev Yu.K., Baifa A.A. Errors of differential diagnostics of oncomas of the salivary glands. – Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical sciences (Russia). – 2011; 4-2 (80): 22-24 (in Russian)]
2. Бычков Д.В., Батороев Ю.К., Вязьмин А.Я. Проблемы дооперационной диагностики опухолей слюнных желез. – Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011; Т. 105, 6: 33-36. [Bychkov D.V., Batoroev J.K., Vjazmin A.J. Problems of preoperative diagnostics of tumors of salivary glands. – Siberian Medical Journal (Irkutsk) (Russia). – 2011; Т. 105, 6: 33-36 (in Russian)]
3. Бычков Д.В., Алёшкин И.Г., Батороев Ю.К., Казимирский В.А., Кекидзе С.Ю., Хабудаева И.А., Рысина И.А. Проблемы клинической диагностики опухолей слюнных желез. – Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016; Т. 142, 3: 58-61. [Bychkov D.V., Alyoshkin I.G., Batoroyev Yu.K., Kazimirsky V.A., Kekidze S.Yu., Khabudayeva I.A., Rysina I.A. Problems in clinical diagnostics of tumors. – Siberian Medical Journal (Irkutsk) (Russia). – 2016; Т. 142, 3: 58-61 (in Russian)]
4. Дударева И.В., Ерохина О.А. Информативность общепринятых методов цитологической диагностики аденолимфом. – Современная стоматология. – 2013; 2 (57): 93-96. [Dudareva I.V., Erokhina O.A. Information content of the conventional methods of cytological diagnosis adenolimfom. – Modern dentistry (Russia). – 2013; 2 (57): 93-96 (in Russian)]
5. Пачес А.И., Таболинская Т.Д. Опухоли слюнных желез. – М.: Практическая медицина, 2009. – 470 с.: ил. [Paches A.I., Tabolinskaya T.D. Tumors of the salivary glands. – Moscow: Practical medicine, 2009. – 470 p.: ill. (in Russian)]
6. Шумкова Э.Н., Балапанова А.Х., Алшериева У.А., Исаков А.Ж. Клинико-морфологические аспекты опухолей слюнных желез. – Вестник науки и образования. – 2020; 14-1 (92): 74-76. [Shumkova E.N., Balapanova A.Kh., Alsheriyeva U.A., Isakov A.Zh. Clinical and morphological aspects of salivary gland tumors. – Bulletin of Science and Education (Russia). – 2020; 14-1 (92): 74-76 (in Russian)]

Поступила 01.09.2023

Принята к печати 28.09.2023

УДК 61. 616 - 08 – 039.11

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.40 EDN: VCJWSQ

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ОБРАТНОЙ РЕЗЦОВОЙ ОККЛЮЗИЕЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

**Бойкова Е.И., Евневич Е.П., Евневич К.А.**

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

### *Резюме*

**Цель.** Показать необходимость и оценить эффективность раннего лечения пациентов с обратной резцовой окклюзией.

**Методика.** На основании разбора клинического наблюдения представлены результаты раннего лечения пациента с обратной резцовой окклюзией.

**Результаты.** Проведен анализ этапов ортодонтического лечения пациента с обратной резцовой окклюзией. Продемонстрирована эффективность использования несъемной техники – брекет-системы 2X4 в сочетании со съемной ортодонтической аппаратурой

**Заключение.** Показана эффективность раннего ортодонтического лечения пациентов с обратной резцовой окклюзией зубных рядов, выявлена ценность ее своевременной диагностики и исправления на этапе сменного прикуса. Рекомендована совместная работа врачей стоматологов (ортодонта, детского стоматолога и хирурга) в комплексной реабилитации пациентов с нейтральным прикусом и обратной резцовой окклюзией.

**Ключевые слова:** мезиальный прикус, обратное резцовое перекрытие, ортодонтическое лечение, клинический случай, брекет-система.

## EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF A PATIENT WITH REVERSE INCISIVE OCCLUSION (CLINICAL OBSERVATION)

**Boykova E.I., Evnevich E.P., Evnevich K.A.**

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

### *Abstract*

**Objective.** To show the necessity and evaluate the effectiveness of early treatment of patients with reverse incisive occlusion.

**Methods.** Based on the analysis of the clinical case, a variant of early treatment of a patient with reverse incisive occlusion is presented.

**Results.** The analysis of the stages of orthodontic treatment of a patient with a neutral bite and reverse incisor occlusion was carried out. The effectiveness of the use of non-removable equipment - a 2X4 bracket system is demonstrated.

**Conclusion.** The effectiveness of orthodontic treatment of patients with reverse incisor dysocclusion is shown, the value of early diagnosis and correction of this malocclusion pathology at the stage of early replacement bite is revealed. The joint work of dentists (orthodontist, pediatric dentist and surgeon) in the complex rehabilitation of patients with neutral bite and reverse incisor occlusion is recommended.

**Keywords:** mesial bite, reverse incisor overlap, orthodontic treatment, clinical case, bracket system

## **Введение**

Обратная резцовая дизокклюзия может быть, как самостоятельной аномалией отдельных зубов или зубных рядов, так и симптомом более сложной формы патологии, а именно мезиального прикуса и характеризуется изменением положения зубов, и/или челюстей в мезио-дистальном направлении. При этом отмечаются существенные морфологические, функциональные и эстетические нарушения в других отделах жевательно-речевого аппарата [1,3,7]. Обратная резцовая дизокклюзия отдельных зубов при несвоевременной диагностики и отсутствии

лечебных мероприятий [5, 8] в период раннего сменного прикуса, может привести к формированию различных форм мезиального прикуса [6, 8, 9]. Однако существуют клинические случаи, где имеет место лишь обратное перекрытие на уровне отдельных или всех резцов [2, 3, 4]. Обратное взаимоотношение резцов при смене зубов, может вызвать изменение взаимоотношения суставных головок нижней челюсти с их передним смещением, в результате велика вероятность формирования, так называемого «ложного» мезиального прикуса, при котором размеры челюстей остаются в норме, но имеется вынужденное (мезиальное) положение нижнего зубного ряда по отношению к верхнему [4, 8, 9].

Среди этиологических факторов подобной клинической картины, по данным ряда авторов, преобладают несвоевременное стирание бугров временных клыков, нарушение сроков и последовательности прорезывания зубов, раннее разрушение и потеря верхних молочных зубов без своевременного замещения дефектов зубного ряда, не исключено негативное влияние вредных привычек (закусывание верхней губы или различных предметов), при котором происходит наклон верхних резцов небно, а нижних - вестибулярно [1, 3, 4, 5]. По данным Ф.Я. Хорошилкиной, небное положение верхних боковых резцов среди всех аномалий положения этой группы зубов составляет 58% [3].

Обратное резцовое перекрытие с сохранением первого класса по классификации Энгля в боковых участках у детей необходимо устранять для предупреждения перехода этого состояния в более тяжелые формы патологии прикуса [3, 5, 6]. Существуют различные варианты лечения данной патологии: от съемной аппаратуры в более ранние сроки, до несъемных конструкций [9, 10, 11]. В данной статье мы рассматриваем клиническое наблюдение и результаты лечения пациента с обратной резцовой окклюзией с помощью комбинированных ортодонтических аппаратов в период раннего сменного прикуса.

## Методика и результаты исследования

В стоматологическую клинику обратились родители пациента 3., 8 лет с жалобами на неровное расположение зубов у ребенка. Данные осмотра выявили декомпенсированную форму кариеса, снижение высоты прикуса в боковых участках, небное положение зуба 21, тортоаномалию резцов верхней и нижней челюстей, снижение высоты клинических коронок временных боковых зубов по причине их кариозного разрушения, уменьшение межжюклизонного пространства в области молочных моляров, неудовлетворительную гигиену рта (рис.1). Также отмечается незначительная рецессия десневого края зуба 3.1. Для планирования лечебных мероприятий были сняты оттиски зубных рядов и получены контрольно-диагностических модели. Измерения по методике Пона позволили установить, что у пациента отсутствует сужение челюстей (сумма ширины 4-х резцов верхней челюсти 31,5, ширина в области премоляров 36,5; ширина в области моляров 48,4, что соответствует норме), значение индекса Тонна составило 1,33. Полученные данные и соотношение 6 зубов позволяют сделать вывод, что пациент нуждается в ортодонтическом лечении, связанным с нормализацией взаимоотношения передних зубов и без изменения взаимоотношения челюстей.



Рис.1. Фас лица и зубных рядов пациента 3. Диагноз: обратная резцовая перекрытие 2.1, тортоаномалия резцов обеих челюстей, рецессия десны в области зуба 31, декомпенсированная форма кариеса, хронический катаральный гингивит

Проведен анализ результатов рентгенологического обследования (ортопантограммы), при котором визуализированы зачатки всех постоянных зубов и оценена степень формирования апексов прорезавшихся постоянных зубов. На основании полученных данных поставлен диагноз: нейтральный прикус, обратное резцовое перекрытие, тортоаномалия резцов обеих челюстей,

рецессия десны в области зуба 31, декомпенсированная форма кариеса, хронический катаральный гингивит.

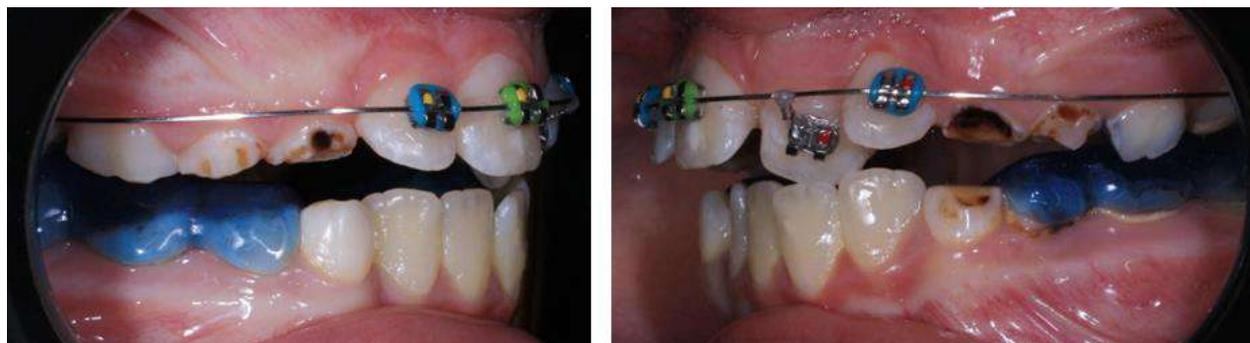


Рис. 2. Зубные ряды пациента 3. с фиксированной ортодонтической аппаратурой в полости рта на этапе ортодонтического лечения

После анализа диагностических данных составлен комплексный план лечения пациента 3.: 1) санация рта; 2) обучение гигиене рта; 3) ортодонтическое лечение; 4) терапевтическая лечение – восстановление анатомической формы временных боковых зубов.

Учитывая состояние постоянных моляров и резцов, степень формирования их корней, было решено провести ортодонтическое лечение съёмным пластмассовым аппаратом на нижнюю челюсть с окклюзионными накладками в боковых участках для разобращения зубных рядов и создания возможности устранения небного положения зуба 2.1, и несъемной аппаратуры в виде частичной брекет-системы 2×4 для нормализации формы зубной дуги верхней челюсти.

Длительность активного этапа ортодонтического лечения пациента 3. составила 8 месяцев. Кратность визитов – 1 раз в 2 месяца.



Рис.3 Фотографии лица и зубных рядов пациента 3. после ортодонтического лечения

Результатом проведенного лечения стали: устранение небного положения 2.1 и тортоаномалий 1.2 и 2.2, созданы условия для правильного роста челюстей в вертикальном и сагитальном направлениях, снижена вероятность дальнейшего увеличения рецессии в области зуба 31, увеличена окклюзионная высота в боковых участках зубных рядов для формирования правильных окклюзионных кривых. В качестве завершающего этапа комплексного лечения планируется терапевтическое и ортопедическое восстановление боковых молочных моляров для сохранения

сформированной при ортодонтическом лечении окклюзионной высоты до начала физиологической смены боковых зубов.

## Заключение

Обратное резцовое перекрытие передних зубов тормозит рост и развитие верхней челюсти в переднем участке [3, 5]. По литературным данным обратное перекрытие в области даже одного зуба снижает функцию жевания, так как сместившиеся зубы препятствуют нормальному паттерну движений нижней челюсти, способствуют развитию кариозного процесса, нарушает эстетические нормы, ухудшают самоочищение зубов и гигиену рта, приводя к развитию гингивита и травматических повреждений слизистой рта [1-5].

На основе опубликованных различными авторами данных, а также собственного клинического опыта о сроках проведения различных способах ортодонтического лечения обратного резцового перекрытия в области одного зуба в период смешанного прикуса, получены сведения о его эффективности с использованием комбинированных методов с включающих съемную и несъемную ортодонтическую аппаратуру [9, 10]. В нашей работе мы продемонстрировали вариант использования частичной брекет-системы со съемным разобщающим ортодонтическим аппаратом у 8-летнего пациента с обратной резцовой дизокклюзией в раннем сменном прикусе. Данный метод лечения можно рекомендовать, как вариант выбора методики ортодонтического перемещения зубов у лиц данной категории.

Диагностика и лечение обратной резцовой окклюзии на самых ранних этапах формирования позволяет предупредить дальнейшую трансформацию данной патологии в более серьезные нозологические формы. Своевременное диагностирование и меры по устранению данной проблемы позволяют создать условия для нормального роста и развития челюстей ребенка и формированию физиологического прикуса. При лечении таких пациентов следует придерживаться комплексного подхода с участием ортодонтов, детских стоматологов, стоматологов-хирургов, при этом необходимо осуществление диспансерного наблюдения до завершения прорезывания боковых зубов.

## Выводы

1. Обратное резцовое перекрытие в случае отсутствия лечения может приводить к развитию мезиальной окклюзии различных форм и степени тяжести.
2. Раннее лечение пациентов с обратной резцовой окклюзией необходимо с целью создания условий для правильного роста и развития челюстей и формирования физиологических видов прикуса.
3. В комплексной реабилитации пациентов с обратной резцовой окклюзией необходимо участие сразу нескольких специалистов – стоматологов: ортодонта, детского стоматолога и хирурга (по показаниям).

## Литература (references)

1. Дистель В.А., Сунцов В.Г., Вагнер В.Д. Пособие по ортодонтии. – М.: Медицинская книга; Н.Н.: Издательство НГМА, 2000. – 216 с. [Distel V.A., Suntsov V.G., Wagner V.D. *Manual of orthodontics*. – М.: Medical book; N.N.: NGMA Publishing House, 2000. – 216 p. (in Russian)]
2. Персин Л.С. Ортодонтия. Лечение зубочелюстных аномалий. Учебник для ВУЗов. – М.: Научно-издательский центр «Инженер», 1998. – 297 с. 464. [Persin L.S. *Orthodontics. Treatment of dental anomalies. Textbook for universities*. – М.: Scientific Publishing Center "Engineer", 1998. – 297 p. 464. (in Russian)]
3. Хорошилкина Ф.Я. и др. Лечение аномалий прикуса с помощью современных несъемных аппаратов. – М.: Медицина, 1989. [Khoroshilkina F.Ya. et al. *Treatment of malocclusion with the help of modern fixed devices*. - М.: Medicine, 1989. (in Russian)]
4. Бимбас Е.С. и др. Коррекция соотношения передних зубов у взрослых пациентов с помощью модификации тяги III класса/Уральский стоматологический журнал. — 2003. — № 6. — С. 26-29.

- [Bimbas E.S. et al. *Correction of the ratio of the anterior teeth in adult patients using a class III traction modification*//Ural Dental Journal. - 2003. -No. 6. -pp. 26-29. (in Russian)]
5. Гюева Ю.А., Персин Л.С. Мезиальная окклюзия зубных рядов. — М.: Медицина, 2008. — 189 с. [Gioeva Yu.A., Persin L.S. *Mesial occlusion of dentition*. —М.: Medicine, 2008. —189 p. (in Russian)]
  6. Маннанова Ф.Ф., Галиуллина М.В. Применение динамической денситометрии в области небного шва в процессе ортодонтического лечения подростков и взрослых// Материалы Всероссийского конгресса и Республиканской конференции стоматологов РБ «Внедрение новых технологий при лечении стоматологических заболеваний». — Уфа, 2007. — с. 271-273.
  7. Уильям Р. Проффит Современная ортодонтия. — 2006. — 559 с. [Mannanova F.F., Galiullina M.V. *Application of dynamic densitometry in the area of the palatine suture in the process of orthodontic treatment of adolescents and adults*// Materials of the All-Russian Congress and the Republican Conference of dentists of the Republic of Belarus "Introduction of new technologies in the treatment of dental diseases". – Ufa, 2007. – P. 271-273. 7. William R. Proffit Modern Orthodontics. – 2006. – 559 p. (in Russian)]
  8. Гюева Ю.А. Мезиальная окклюзия зубных рядов. Клиника, диагностика и морфофункциональное обоснование тактики лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. [Gioeva Yu.A. *Mesial occlusion of dentition. Clinic, diagnosis and morphofunctional justification of treatment tactics: abstract. dis. ... Doctor of Medical Sciences*. – М., 2004. (in Russian)]
  9. Малошчицкая Е. А., Чуйко Т. С., Белькевич В.В. - Сравнительная характеристика методов лечения обратного резцового перекрытия в области одного зуба в период смешанного прикуса. - Сборник тезисов международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных. -Актуальные проблемы современной медицины и фармации. – с.1020. – 2019/ [Maloshchitskaya E. A., Chuiko T. S., Belkevich V.V. - *Comparative characteristics of methods of treatment of reverse incisor overlap in the area of one tooth during the period of mixed bite*. - *Collection of abstracts of the international scientific and practical conference of students and young scientists*. -Actual problems of modern medicine and pharmacy. – p.1020. – 2019/ (in Russian)]
  10. Маннанова Ф.Ф., Насыров Р.Р., Галиуллина М.В. Особенности ортодонтического лечения при мезиоокклюзии в сочетании с недоразвитием верхней челюсти. – с.50-54. – Проблемы стоматологии. – 2010. [Mannanova F.F., Nasyrov R.R., Galiulina M.V. *Features of orthodontic treatment for mesioocclusion in combination with underdevelopment of the upper jaw*. – P. 50-54. – Problems of dentistry. – 2010. (in Russian)]
  11. Халова Ю.С., Ишмурзин П.В. - Особенности лечения мезиальной окклюзии зубных рядов в сочетании с первичной адентией постоянных зубов. - Проблемы стоматологии. – С. 68-70. – 2012. [Khalova Yu.S., Ishmurzin P.V. – *Features of treatment of mesial occlusion of dentition in combination with primary adentia of permanent teeth*. – Problems of dentistry. – P. 68-70. – 2012. (in Russian)]

Поступила 01.09.2023

Принята к печати 28.09.2023