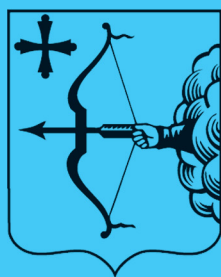


ISSN 2220-7880 (Print)  
ISSN 2686-9861 (Online)



# ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

3(79).2023



## ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор

д.м.н., профессор Л.М. Железнов

**Редакция журнала:**

Заместитель главного редактора (научный редактор)

д.м.н., профессор М.П. Разин

Ответственный секретарь

д.б.н., профессор Н.А. Макарова

Переводчики

к. фил. н., доцент Т.Б. Агалакова

Н.В. Бушуева

Технический редактор

В.А. Кренева

Заведующий редакцией

Е.И. Рыкова

**Редакционная коллегия:** В.А. Бахтин, д.м.н., профессор; А.Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В.А. Вязников, д.м.н., профессор; М.С. Григорович, д.м.н.; С.А. Дворянский, д.м.н., профессор; М.В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я.Ю. Иллэк, д.м.н., профессор; Е.Г. Ичитовкина, д.м.н.; А.Г. Кисличко, д.м.н., профессор; А.Е. Колосов, д.м.н., профессор; С.В. Кошкин, д.м.н., профессор; Ю.В. Кудрявцева, д.м.н.; С.А. Куковякин, д.м.н., профессор; О.Г. Леванова, д.м.н.; С.В. Мальчикова, д.м.н.; Н.А. Никитин, д.м.н., профессор; Б.А. Петров, д.м.н., профессор; В.А. Разумный, д.м.н.; П.Г. Распутин, д.м.н.; Ж.Г. Симонова, д.м.н.; О.В. Симонова, д.м.н.; О.В. Соловьев, д.м.н., профессор; А.П. Спицин, д.м.н., профессор; Е.О. Утенкова, д.м.н.; Н.С. Федоровская, д.м.н.; С.В. Хлыбова, д.м.н.; П.И. Цапок, д.м.н., профессор; Е.Н. Чичерина, д.м.н., профессор.

**Редакционный совет:** В.И. Аверин, д.м.н., профессор (Беларусь); В.П. Адаскевич, д.м.н., профессор (Беларусь); М.А. Аксельров, д.м.н., профессор (Россия); Д. Бани, д.м.н., профессор (Италия); Е.Х. Барин, д.м.н., профессор (Россия); Л.Г. Воронина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Галанина, д.м.н., профессор (Россия); Р.А. Грехов, д.м.н., профессор (Россия); А.Б. Гудков, д.м.н., профессор (Россия); Г.А. Зайцева, д.м.н., профессор (Россия); С.Ю. Косюга, д.м.н., профессор (Россия); В.И. Макарова, д.м.н., профессор (Россия); А.Е. Мальцев, д.м.н., профессор (Россия); И.В. Мирошниченко, д.м.н., профессор (Россия); С.В. Налетов, д.м.н., профессор (Россия); О.С. Налетова, д.м.н. (Россия); Г.М. Насыбуллина, д.м.н., профессор (Россия); В.Н. Олесова, д.м.н., профессор (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор (Беларусь); И.Г. Романенко, д.м.н., профессор (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор (Италия); П.О. Ромодановский, д.м.н., профессор (Россия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор (Германия); А.Г. Соловьев, д.м.н., профессор (Россия); Н.С. Стрелков, д.м.н., профессор (Россия); Е.И. Тарловская, д.м.н., профессор (Россия); Ф.К. Тетелютина, д.м.н., профессор (Россия); И.Е. Торшина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Успенский, чл.-корр. РАН (Россия); Р.Х. Хафизьянова, д.м.н., профессор (Россия); Н.А. Цап, д.м.н., профессор (Россия); А.Д. Чупров, д.м.н., профессор (Россия); А.К. Шадманов, д.м.н., профессор (Узбекистан); А.М. Шамсиев, д.м.н., профессор (Узбекистан); Ш.А. Юсупов, д.м.н., профессор (Узбекистан).

**Учредитель:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России).

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России»: Э70579.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

**Адрес редакции, издателя:** 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.

**Тел.:** (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

**Факс:** (8332) 64-07-34.

**Электронная почта:** [kgmu\\_vmv\\_redakcia@mail.ru](mailto:kgmu_vmv_redakcia@mail.ru); [vmv@kirovgma.ru](mailto:vmv@kirovgma.ru); [vmv1@kirovgma.ru](mailto:vmv1@kirovgma.ru).

Сетевая версия журнала в интернете: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте: [www.kirovgma.ru](http://www.kirovgma.ru) по ссылке: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

**Подписано в печать:** 21.09.2023.

**Дата выхода в свет СМИ:** 29.09.2023.

© ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2023

© Обложка: Т.П. Дедова. «Панорама города Вятки XIX в.»



**MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA**  
Academic and research magazine

Editor-in-chief L.M. Zheleznov, MD, DMSci., professor

**Newsletter staff:**

Deputy chief editor (science editor)

M.P. Razin, MD, DMSci., professor

Executive editor

N.A. Makarova, MD, DBSci., professor

Translators

T.B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor

N.V. Bushueva

Editor

V.A. Kreneva

Managing editor

E.I. Rykova

**Editorial team:** V.A. Bakhtin, MD, DMSci., professor; A.L. Bondarenko, MD, DMSci., professor; V.A. Vyaznikov, MD, DMSci., professor; M.S. Grigorovich, MD, DMSci.; S.A. Dvoryanskiy, MD, DMSci., professor; M.V. Zlokazova, MD, DMSci., professor; Ya.Yu. Illek, MD, DMSci., professor; E.G. Ichitovkina, MD, DMSci.; A.G. Kislichko, MD, DMSci., professor; A.E. Kolosov, MD, DMSci., professor; S.V. Koshkin, MD, DMSci., professor; Yu.V. Kudryavtseva, MD, DMSci.; S.A. Kukovyakin, MD, DMSci., professor; O.G. Levanova, MD, DMSci.; S.V. Mal'chikova, MD, DMSci.; N.A. Nikitin, MD, DMSci., professor; B.A. Petrov, MD, DMSci., professor; V.A. Razumnyy, MD, DMSci.; P.G. Rasputin, MD, DMSci.; Zh.G. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Solov'ev, MD, DMSci., professor; A.P. Spitsin, MD, DMSci., professor; E.O. Utenkova, MD, DMSci.; N.S. Fedorovskaya, MD, DMSci.; S.V. Khlybova, MD, DMSci.; P.I. Tsapok, MD, DMSci., professor; E.N. Chicherina, MD, DMSci., professor.

**Editorial board:** V.I. Averin, MD, DMSci., professor (Belarus); V.P. Adaskevich, MD, DMSci., professor (Belarus); M.A. Aksel'rov, MD, DMSci., professor (Russia); D. Bani, professor (Italy); E.Kh. Barinov, MD, DMSci., professor (Russia); L.G. Voronina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Galanina, MD, DMSci., professor (Russia); R.A. Grekhov, MD, DMSci., professor (Russia); A.B. Gudkov, MD, DMSci., professor (Russia); G.A. Zaytseva, MD, DMSci., professor (Russia); S.Yu. Kosyuga, MD, DMSci., professor (Russia); V.I. Makarova, MD, DMSci., professor (Russia); A.E. Mal'tsev, MD, DMSci., professor (Russia); I.V. Miroshnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); S.V. Nalyotov, MD, DMSci., professor (Russia); O.S. Nalyotova, MD, DMSci. (Russia); G.M. Nasybullina, MD, DMSci., professor (Russia); V.N. Olesova, MD, DMSci., professor (Russia); I.O. Pokhoden'ko-Chudakova, MD, DMSci., professor (Belarus); I.G. Romanenko, MD, DMSci., professor (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci., professor (Italy); P.O. Romodanovskiy, MD, DMSci., professor (Russia); T. Ruzhichka, MD, DMSci., professor (Germany); A.G. Solov'ev, MD, DMSci., professor (Russia); N.S. Strelkov, MD, DMSci., professor (Russia); E.I. Tarlovskaya, MD, DMSci., professor (Russia); F.K. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I.E. Torshina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Uspenskiy, correspondent member of RAS (Russia); R.Kh. Khafiz'yanova, MD, DMSci., professor (Russia); N.A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A.D. Chuprov, MD, DMSci., professor (Russia); A.K. Shadmanov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); A.M. Shamsiev, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); Sh.A. Yusupov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan).

**Founder:** Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE «Kirov SMU» MOH Russia).

The journal is registered by the Russian Federation Ministry for the Media; Registry № ПИИ 77-12440 from 19.04.2002.

The journal is included in Russian scientific citation index: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

The publication index in the «Russian Press» unit catalogue is 970579.

The journal is included in the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Supreme Attestation Commission of the Russian Federation for publishing main scientific results of PhD dissertation.

Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

**Postal address of Publisher and Editorial office:** 610027, 112, K. Marx Street, Kirov.

**Tel.:** (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

**Fax:** (8332) 64-07-34.

**E-mail:** [kgmu\\_vmv\\_redakcia@mail.ru](mailto:kgmu_vmv_redakcia@mail.ru); [vmv@kirovgma.ru](mailto:vmv@kirovgma.ru); [vmv1@kirovgma.ru](mailto:vmv1@kirovgma.ru).

Web version of the newsletter: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website [www.kirovgma.ru](http://www.kirovgma.ru) by <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

**Signed to the press:** 21.09.2023.

**Date of publication:** 29.09.2023.

© FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, 2023

© Cover image: T.P. Dedova. Panorama of XIXth Century Vyatka

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Аксельров М.А., Сергиенко Т.В. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С КРИПТОРХИЗМОМ.....	4
Быков Ю.В., Батурич В.А. ОЦЕНКА УРОВНЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА У ДЕТЕЙ.....	7
Разин М.П., Сухих Н.К., Махнева В.А., Смирнов А.В. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КРИПТОРХИЗМА У ДЕТЕЙ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ .....	12
Сапожникова И.Е., Тутынина М.А. ЧАСТОТА ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ .....	15
Скопина Ю.А., Блошкина Н.И., Скопин П.И., Шокина С.В., Зорькин М.В., Горган И.В. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И РИСКА СМЕРТИ ВЗРОСЛЫХ СТАЦИОНАРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В Г. САСОВО РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ .....	21
Тен Ю.В., Метальников А.И., Фролова К.Р., Пономарева Е.В. ОРИГИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ НЕФРОПЕКСИИ У ДЕТЕЙ.....	28
Юпатов Е.Ю. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРОЕНИЯ ПОСЛЕДОВ РОДИЛЬНИЦ С НАЧАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН.....	32

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Бибик И.В., Покровский М.В., Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Доценко В.В., Панков А.А. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО КРИТЕРИЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 3-АМИНОТИЕНО[2,3-В]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	37
Козволин В.А., Дунаева Е.Б., Куклина С.А., Колеватых Е.П., Павлеева Е.А., Коснырева О.В., Анисимов А.Н., Коледаева Е.В. РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ АЭРОЗОЛЬНОГО ТИПА, ВКЛЮЧАЮЩЕГО ПЕРФТОРДЕКАЛИН, КОЛЛАГЕН И ГИАЛУРОНОВУЮ КИСЛОТУ.....	45
Спицин А.П., Кушкова Н.Е., Першина Т.А., Железнова А.Д. ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНЫМ РИТМОМ У СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ .....	50
Частоедова И.А., Полежаева Т.В., Шитова О.В., Пагурова И.Г., Жукова Е.А. ОЦЕНКА УРОВНЯ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ И ПРИЧИН СТРЕССА У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА.....	55
Шперлинг И.А., Крупин А.В., Рогов О.А., Шперлинг Н.В., Арокина Н.К. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС С ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ И ПОСЛЕ ЕЕ ВОСПОЛНЕНИЯ ИНФУЗИОННЫМ РАСТВОРОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	59

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Гридинская В.Л., Козырева Ф.У., Макоева Ф.К., Туаева И.Ш. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИНЕЙНОГО РОСТА ДЕТЕЙ В ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫХ ГРУППАХ ДЕТСКИХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА .....	66
Лебеденко А.А., Ершова И.Б., Левчин А.М., Роговцова А.Г. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ, ПРЕБЫВАЮЩИХ НА ДИСТАНЦИОННОМ ОБУЧЕНИИ .....	70
Тарасова Н.В., Баринев Е.Х., Мальцев А.Е. ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ МЕДИЦИНСКИМИ КАДРАМИ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ФУНКЦИИ СБОРА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА КОДИРОВАНИЯ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ.....	77

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Мазин Н.В., Иванов И.И., Егоров А.И., Арьяева М.М. РОЛЬ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ.....	81
Дрождина М.Б. СЕНИЛЬНЫЙ КОЖНЫЙ ЗУД. АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ СЛОЖНОЙ ПРОБЛЕМЫ.....	85
Скворцова Е.Н., Ефремова А.В., Зюлькина Л.А., Фролова К.Е., Макбол А.А.О., Торопыгина О.А., Моисеева Р.В. МАССАЖ ДЕСЕН КАК СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА .....	91

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Баринев Е.Х., Романова О.Л., Сундуков Д.В., Мальцев А.Е., Скребнев А.В. СЛУЧАЙ ГИБЕЛИ В КАНАЛИЗАЦИОННОМ КОЛЛЕКТОРЕ.....	98
Носкова Е.В., Симонова Ж.Г. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНОЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	101
Чернова М.О., Константинова О.Д., Комлева Н.В., Козлова В.А. ОПЫТ КОНСЕРВАТИВНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ СО ВТОРИЧНОЙ ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ НА ФОНЕ МАКРОАДЕНОМЫ ГИПОФИЗА .....	104

## ДИСКУССИЯ

Кацупеев В.Б., Бабич И.И., Лейга А.В., Лукаш Ю.В., Клюка И.В., Богданов С.В. РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ЭТАПНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СЕКВЕНЦИИ VATER У НОВОРОЖДЕННОГО .....	108
--	-----

## ЮБИЛЕЙ

Разин М.П., Макарова Н.А. К 60-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ЛЬВА МИХАЙЛОВИЧА ЖЕЛЕЗНОВА .....	111
---	-----

# CONTENTS

## CLINICAL MEDICINE

Aksel'rov M.A., Sergienko T.V. CHILDREN WITH CRYPTORCHIDISM. EVALUATING RESULTS OF SURGICAL TREATMENT .....	4
Bykov Yu.V., Baturin V.A. ASSESSMENT OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT DEFENSE LEVELS AND THEIR ASSOCIATION WITH THE SEVERITY OF DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN .....	7
Razin M.P., Sukhikh N.K., Makhneva V.A., Smirnov A.V. TREATMENT OUTCOMES IN CRYPTORCHIDISM PEDIATRIC PATIENTS IN KIROV REGION .....	12
Sapozhnikova I.E., Tutynina M.A. VITAMIN D DEFICIENCY AND INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH ENDOCRINE DISEASES .....	15
Skopina Yu.A., Bloskhina N.I., Skopin P.I., Shokina S.V., Zor'kin M.V., Gorgan I.V. ASSESSMENT OF THE CLINICAL COURSE AND RISK OF DEATH IN ADULTS WITH COVID-19 IN SASOVO CITY, RYAZAN REGION: A RETROSPECTIVE SINGLE-CENTER COHORT STUDY .....	21
Ten Yu.V., Metal'nikov A.I., Frolkova K.R., Ponomaryova E.V. INNOVATIVE METHOD OF NEPHROPEXY IN CHILDREN .....	28
Yupatov E.Yu. MORPHOLOGICAL FEATURES OF AFTERBIRTH STRUCTURE IN POSTPARTUM WOMEN WITH CHRONIC VENOUS DISEASES .....	32

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

Bibik I.V., Pokrovskiy M.V., Bibik E.Yu., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Dotsenko V.V., Pankov A.A. DETERMINING THE COMPLEX CRITERION OF ANALGESIC ACTIVITY IN NEW DERIVATIVES OF CONDENSED 3-AMINOTHIENO[2,3-B]PYRIDINES AND 1,4-DIHYDROPYRIDINES IN AN EXPERIMENT .....	37
Kozvonin V.A., Dunaeva E.B., Kuklina S.A., Kolevatykh E.P., Pavleeva E.A., Kosnyreva O.V., Anisimov A.N., Koledaeva E.V. DESIGN AND EVALUATION IN AN EXPERIMENT ON THE EFFECTIVENESS OF AN AEROSOL-TYPE WOUND DRESSING, INCLUDING PERFLUORODECALIN, COLLAGEN AND HYALURONIC ACID .....	45
Spitsin A.P., Kushkova N.E., Pershina T.A., Zheleznova A.D. PECULIARITIES OF AUTONOMIC HEART RATE CONTROL IN SENIOR MEDICAL STUDENTS DEPENDING ON THE SYSTEMIC ARTERIAL BLOOD PRESSURE .....	50
Chastoyedova I.A., Polezhaeva T.V., Shitova O.V., Paturova I.G., Zhukova E.A. ASSESSMENT OF THE LEVEL OF STRESS RESISTANCE AND CAUSES OF STRESS IN MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS .....	55
Shperling I.A., Krupin A.V., Rogov O.A., Shperling N.V., Arokina N.K. FUNCTIONAL PECULIARITIES OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN RATS WITH ACUTE BLOOD LOSS AND AFTER ITS REPLENISHMENT WITH INFUSION SOLUTION IN THE EXPERIMENT .....	59

## PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, SOCIOLOGY AND HISTORY OF MEDICINE

Gritsinskaya V.L., Kozyreva F.U., Makoeva F.K., Tuaeve I.Sh. CHARACTERISTICS OF LINEAR GROWTH IN SENIOR PRE-SCHOOL CHILDREN IN PETERSBURG .....	66
Lebedenko A.A., Ershova I.B., Levchin A.M., Rogovtsova A.G. ....	70
Tarasova N.V., Barinov E.Kh., Mal'tsev A.E. MEDICAL SERVICE DENSITY FOR INFORMATION COLLECTION AND QUALITY CONTROL OF CAUSES OF DEATH ENCODING IN THE SUBJECTS OF THE RUSSIAN FEDERATION .....	77

## REVIEW

Mazin N.V., Ivanov I.I., Egorov A.I., Ar'yaeva M.M. IMMUNOMODULATING OLIGOPEPTIDES AS AN OPTION TO MANAGE OPPORTUNISTIC INFECTIONS .....	81
Drozhdina M.B. SENILE SKIN ITCHING. AN ALGORITHM FOR SOLVING A COMPLEX PROBLEM .....	85
Skvortsova E.N., Efremova A.V., Zyl'kina L.A., Frolova K.E., Makbol A.A.O., Toropygina O.A., Moiseeva R.V. GUM MASSAGE AS A WAY TO OPTIMIZE HEMOMICROCIRCULATION OF PERIODONTAL TISSUES.....	91

## CLINICAL CASE

Barinov E.Kh., Romanova O.L., Sundukov D.V., Mal'tsev A.E., Skrebnev A.V. A CASE OF DEATH IN A SEWER COLLECTOR .....	98
Noskova E.V., Simonova Zh.G. ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. FEATURES OF THE CLINICAL COURSE IN A PATIENT WITH BRONCHIAL ASTHMA .....	101
Chernova M.O., Konstantinova O.D., Komleva N.V., Kozlova V.A. EXPERIENCE IN CONSERVATIVE MANAGEMENT OF A PATIENT WITH SECONDARY OLIGOMENORRHEA AGAINST THE BACKGROUND OF PITUITARY MACROADENOMA .....	104

## DISCUSSION

Katsupeev V.B., Babich I.I., Leyga A.V., Lukash Yu.V., Klyuka I.V., Bogdanov S.V. A RARE CASE OF STAGED SURGICAL CORRECTION OF THE VATER SEQUENCE IN A NEWBORN .....	108
---	-----

## ANNIVERSARY

Razin M.P., Makarova N.A. TO THE 60-TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR LEV MIKHAYLOVICH ZHELEZNOV .....	111
---	-----

## ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С КРИПТОРХИЗМОМ

<sup>1,2</sup>Аксельров М.А., <sup>1,2</sup>Сергиенко Т.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: tgmu@tyumsmu.ru

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75, корпус 2)

Проанализировано лечение 635 детей с крипторхизмом. Детей от 6 до 12 месяцев было 50, от 12 мес. до 2 лет – 248, от 2 до 3 лет – 83, от 3 до 4 лет – 33, от 4 до 5 – 30, от 5 до 6 лет – 37, от 6 до 7 – 30, от 7 до 10 – 67 и старше 10 лет – 67 детей. Яичко отсутствовало с одной стороны у 550 мальчиков. Правостороннее поражение отмечено у 293 (53,3%) детей, левостороннее – у 257 (46,7%) мальчиков. Двустороннее поражение зафиксировано у 85 (13,4%) пациентов. На момент операции яичко располагалось в паховом канале у 478 (75,3%) детей, в 24,7% оно находилось в брюшной полости. Для анализа дети разделены на две группы. Группа I – 138 мальчиков, орхидопексия которым выполнялась из мошоночного доступа с предварительной диагностической или лечебной лапароскопией. Группа II – 340 детей, оперированных из пахового доступа с фиксацией яичка в мошонке по методике Petrivalsky-Schoemaker. Из исследования исключены 157 детей с абдоминальным расположением тестикулы. При лапароскопии у 45,2% детей выявлено, что с контрлатеральной стороны имеется необлитерированный влагалищный отросток брюшины. Внебрюшинное закрытие внутреннего пахового кольца с противоположной стороны увеличивало длительность операции с 38 [30–45] до 48 [40–56] минут ( $p=0,006$ ). Тем не менее длительность операции в группах оставалась сопоставима 40 [45–50] мин. в первой и 40 [30–45] мин. во второй ( $p=0,150$ ). Рецидив крипторхизма зафиксирован у 21 ребенка. Гипо(а)трофия тестикулы выявлена у 23 детей. Статистически значимой разницы при сравнении по группам в формировании гипо(а)трофии яичка не выявлено. Мошоночный доступ в сочетании с лапароскопией обеспечивает сокращение длительности операции, не снижая качества окончательных результатов.

Ключевые слова: крипторхизм, дети, хирургическое лечение, орхидопексия.

## CHILDREN WITH CRYPTORCHIDISM. EVALUATING RESULTS OF SURGICAL TREATMENT

<sup>1,2</sup>Aksel'rov M.A., <sup>1,2</sup>Sergienko T.V.

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: tgmu@tyumsmu.ru

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Mel'nikayte St., 75/2)

Treatment of 635 children with cryptorchidism was analyzed. There were 50 children from 6 to 12 months, from 12 months. up to 2 years – 248, from 2 to 3 years – 83, from 3 to 4 years – 33, from 4 to 5 – 30, from 5 to 6 years – 37, from 6 to 7 – 30, from 7 to 10 – 67 and older than 10 years – 67 children. The testicle was absent on one side in 550 boys. Right-sided lesion was noted in 293 (53.3%) children, left-sided 257 (46.7%) boys. Bilateral lesions were recorded in 85 (13.4%) patients. At the time of surgery, the testis was located in the inguinal canal in 478 (75.3%) children, in 24.7% it was in the abdominal cavity. For analysis, the children were divided into two groups. Group I – 138 boys who underwent orchidopexy through the scrotal access with preliminary diagnostic or therapeutic laparoscopy. Group II – 340 children operated on from the inguinal approach with fixation of the testicle in the scrotum according to the Petrivalsky-Schoemaker technique. 157 children with abdominal testicles were excluded from the study. During laparoscopy, in 45.2% of children it was revealed that on the contralateral side there is a non-obiterated vaginal process of the peritoneum. Extraperitoneal closure of the internal inguinal ring from the opposite side increased the duration of the operation from 38 [30–45] to 48 [40–56] minutes ( $p=0.006$ ). Nevertheless, the duration of the operation in the groups remained comparable 40 [45–50] min. in the first and 40 [30–45] min. in the second ( $p=0.150$ ). Recurrence of cryptorchidism was recorded in 21 children. Hypo(a)trophy of the testicles was found in 23 children. There was no statistically significant difference in the formation of testicular hypo(a)trophy when compared by groups. Scrotal access in combination with laparoscopy reduces the duration of the operation without compromising the quality of the final results.

Keywords: cryptorchidism, children, surgical treatment, orchidopexy.

### Введение

Крипторхизм как форма аномалии положения яичка относится к синдрому «пустой мошонки», встреча-

ясь у новорожденных, особенно недоношенных детей, в 10–45% наблюдений [1, 2]. Без операции не опустившаяся в мошонку тестикула может атрофироваться у

10–15%, перерождается в злокачественную опухоль у 20%, значительно уменьшается в размере у 40–60% детей. В случаях двустороннего крипторхизма в 70% случаев во взрослом возрасте констатируют бесплодие [1, 3].

В настоящее время известно более 250 методов хирургического лечения крипторхизма [4, 5]. Несмотря на такой богатый выбор, в арсенале хирургов в раннем послеоперационном периоде осложнения встречаются с частотой 6–7,5% [6], приводя во взрослом возрасте к олигозооспермии в 32–46% и инфертильности [7].

Цель: провести анализ лечения детей с крипторхизмом, прооперированных с использованием различного доступа.

### Материал и методы

С 2015 по 2019 г. пролечено 635 детей с крипторхизмом. Больные поступали по направлению детских хирургов поликлиник после консультации детского эндокринолога. Городских жителей было 337, сельских – 298 детей. На момент операции детей от 6 до 24 месяцев было 298, от 2 лет и старше – 337 пациентов. Яичко отсутствовало с одной стороны у 550 мальчиков (справа – 293, слева – 257), с двух сторон – у 85 детей. В 75,3% яичко располагалось в паховом канале, в 24,7% – в брюшной полости. Гормонотерапию до операции получили по рекомендации эндокринолога только 3 ребенка с двусторонним процессом в возрасте от 1 до 3 лет.

Для анализа дети разделены на две группы. Группа I: 138 мальчиков, орхидопексия которым выполнялась из мошоночного доступа с предварительной диагностической или лечебной лапароскопией. Группа II: 340 детей, оперированных из пахового доступа с фиксацией яичка в мошонке по методике Petrivalsky-Schoemacker. Из исследования исключены 157 детей с абдоминальным расположением тестикулы. Оценивали ближайшие и отдаленные послеоперационные осложнения. Статистические расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 for Windows (StatInc., USA). Уровень статистической значимости был зафиксирован при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Крипторхизм требует хирургического лечения, которое рекомендовано проводить в возрасте 6–18 месяцев. Возрастные границы обоснованы тем, что до 6 месяцев за счет мини-пубертата может произойти самостоятельное опущение гонады, а после 12 месяцев уже возможно появление необратимых изменений в герминативном эпителии яичка [1, 2], к 4 годам в яичках отмечаются обширные отложения коллагена, к 6 годам происходят фиброз и сужение семенных канальцев, а к завершению пубертата большая часть сперматогенного эпителия уже отсутствует и данное яичко инфертильно [5]. Некоторые авторы считают, что это происходит за счет нарушений в системе гипоталамус – гипофиз – гонады. Другие объясняют изменения более высокой температурой в брюшной полости или паховом канале, чем в мошонке, что ведет к поражению половых клеток [8].

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ<sup>1</sup> врач детский хирург должен осматривать всех

детей в 1 и в 12 месяцев, в 3, 6, 15, 16 и 17 лет, детский уролог-андролог – в 3, 6, 14, 15, 16 и 17 лет, детский эндокринолог – в 10, 15, 16 и 17 лет. К сожалению, прописанная частота осмотров профильными узкими специалистами не привела к ожидаемому положительному результату. Всего 298 (46,9%) детей из обследованных нами были прооперированы в рекомендуемом возрасте, а 67 (10,6%) мальчиков были направлены в стационар в возрасте старше 10 лет (рис.).

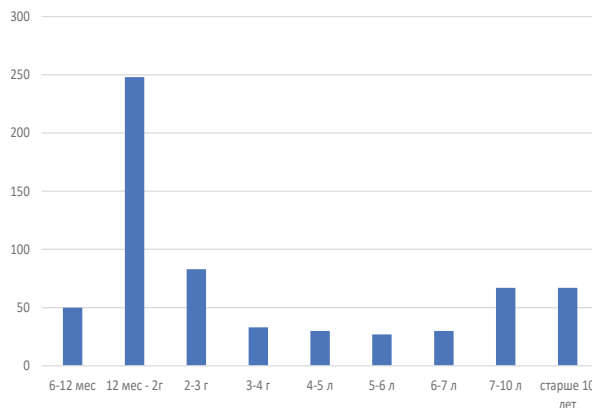


Рис. Распределение детей с крипторхизмом по возрасту на момент операции

Из 550 детей с неопущением одной тестикулы правостороннее поражение отмечено у 293 (53,3%) детей против 257 (46,7%) мальчиков с патологией с левой стороны, что соответствует данным литературы [9]. Двустороннее поражение зафиксировано у 85 (13,4%), что также сопоставимо с данными других авторов [6]. Наиболее часто яичко на момент операции располагалось в паховом канале – 478 (75,3%).

В некоторых наблюдениях во время операции обнаруживается, что не опустившееся яичко не сформировано, а такая ситуация требует удаления тестикулярных субстратов. В наших наблюдениях у 50 детей при первичном вмешательстве выявлено недоразвитие гонады. Удаление тестикулы проводили по решению консилиума у операционного стола.

В 1989 г. А. Bianchi и В. R. Squire стали низводить яичко из косопоперечного доступа на границе мошонки и паховой области [9, 10]. Эластичность тканей маленького ребенка позволяла мобилизовать и лигировать влагалищный отросток брюшины, однако данная манипуляция не всегда удобна, особенно при коротком сосудистом пучке [11, 12].

По мнению большинства хирургов, показанием для проведения диагностической лапароскопии являются все случаи, когда яичко не обнаруживается при осмотре, пальпации и отсутствует при ультразвуковом обследовании [13].

В наших наблюдениях у 138 (28,9%) мальчиков (группа I) первым этапом операции выполнялась лапароскопия, в том числе и при паховом расположении яичка. Такой подход позволял осмотреть малый таз и область внутреннего пахового кольца. При незарращении влагалищного отростка брюшины внутреннее паховое кольцо закрывали, используя метод LASSO [14, 15], после чего яичко низводилось мошоночным доступом – таким, который используется при операции Petrivalskiy – Schoemacker. Фиксировалось яичко также по методике этих авторов. Данный разрез, при уже закрытом внутреннем паховом кольце, позволя-

<sup>1</sup> Приказ МЗ РФ от 10.08.2017 г. № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

ет мобилизовать элементы семявыносящего протока, так как прецизионной мобилизации влагалитического отростка брюшины не требуется.

Низведение яичка из пахового доступа выполнено у 340 (71,1%) мальчиков (группа II), фиксацию в мошонку проводили по методу Petrivalsky-Schoemaker [4, 16].

При сравнении длительности операции различия по группам не выявлено. В первой она составила 40 [45–50] мин., во второй – 40 [30–45] мин. ( $p=0,150$ ). Тем не менее можно утверждать, что низведение яичка из мошоночного доступа с предварительной лапароскопией проводится быстрее, так как в общей когорте пациентов первой группы в 45,2% случаев было выявлено, что контралатеральное внутреннее паховое кольцо не закрыто, и при лапароскопии выполнялось внебрюшинное ушивание и этого внутреннего пахового кольца, что увеличивало длительность операции с 38 [30–45] минут до 48 [40–56] минут ( $p=0,006$ ). Выполняли данную процедуру с целью профилактики возможного осложнения.

Осложнения оперативного лечения не опустившегося яичка делятся на ранние и поздние. К ранним относят состояния, возникшие до выписки пациента из стационара. К поздним – выявленные в ходе осмотров в отдаленном послеоперационном периоде. Тестикулярная атрофия и мальпозиция, требующая оперативного лечения, служат основными критериями оценки эффективности оперативного лечения патологии [17].

Втягивание низведенного яичка в паховый канал встречается в 29,1% и связано с короткой длиной сосудов семявыносящего протока и фиксацией тестикулы с выраженным натяжением [18, 19]. С этим осложнением мы встретились у 21 (4,4%) ребенка. Следует отметить, что рецидивы в основном фиксируются у детей, оперированных в возрасте старше 4 лет (20 пациентов). У мальчиков, орхипексия которым проведена в рекомендуемые сроки (6–18 мес.), данное осложнение наблюдалось лишь у одного ребенка. Статистически значимой разницы при сравнении по группам в формировании рецидива крипторхизма нами не выявлено.

Атрофия яичка также может быть связана с фиксацией органа с выраженным натяжением сосудов, хотя достоверных доказательств данного утверждения нами в доступной литературе не найдено. Удаление яичка в отдаленном послеоперационном периоде из-за гипо- или атрофии органа потребовалось у 23 (4,8%) детей, что коррелирует с литературными данными [20]. Статистически значимой разницы при сравнении по группам в формировании гипо(а)трофии яичка нами не выявлено.

## Выводы

1. Яичко не опускается в мошонку с одной стороны в 6,5 раза чаще, чем с двух сторон; неопущение правого яичка наблюдается несколько чаще (в 1,1 раза), чем левого.

2. Только 46,9% детей на сегодняшний день оперируются в рекомендуемые хирургическим и эндокринологическим сообществами сроки, что требует повышения эффективности диспансеризации.

3. Яичко бывает не сформировано на момент оперативного вмешательства в 7,9% наблюдений, что требует удаления гонадных зачатков во время первичной операции.

4. Мошоночный доступ в сочетании с лапароскопией обеспечивает сокращение длительности операции, не снижая качества окончательных результатов.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература / References

1. Детская хирургия: национальное руководство / Под ред. А.Ю. Разумовского. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. [Razumovskiy A.Yu., editor. Detskaya khirurgiya: National guidelines. 2-nd ed., reprint. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.)]
2. Федеральные клинические рекомендации. Крипторхизм. 2015. 15 с. [Federal clinical guidelines. Kriptorkhizm. 2015. 15 p. (In Russ.)]
3. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрансформационные операции. М.: Медицина, 2000. 300 с. [Okulov A.B., Negmadzhanov B.B. Khirurgicheskie bolezni reproduktivnoy sistemy i sekstransformatsionnye operatsii. Moscow: Meditsina; 2000. 300 p. (In Russ.)]
4. Разин М.П., Минаев С.В., Турабов И.А. Детская хирургия: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Razin M.P., Minaev S.V., Turabov I.A. Detskaya khirurgiya: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)]
5. Храмова Е.Б., Аксельров М.А., Шайтарова А.В., Григорук Э.Х. Крипторхизм у детей: мультидисциплинарная проблема. Тактика специалистов в вопросах диагностики и лечения заболевания // Медицинская наука и образование Урала. 2018. Т.19. №3. С. 174–179. [Khramova E.B., Aksel'rov M.A., Shaytarova A.V., Grigoruk E.H. Cryptorchidism in children: the practice of specialists in the diagnosis and treatment of diseases. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2018; 19(3): 174–179. (In Russ.)]
6. Омурбеков Т.О., Элгандиев А.А., Порошай В.Н., Эсенбаев Б.И., Максут уулу Э. Оптимизация методов хирургического лечения пациентов с крипторхизмом // Здравоохранение Кыргызстана. 2022. №1. С. 53–58. [Omurbekov T.O., Elgandiev A.A., Poroshchay V.N., Esenbaev B.I., Maksutuulu E. Optimization of methods of surgical treatment of patients with cryptorchidism. *Zdravoohranenie Kyrgyzstana*. 2022; 1: 53–58 (In Russ.)] DOI: 10.51350/zdravkg202231753.
7. Соловьев А.Е., Соловьев А.А., Кяримов И.А. Морфологические изменения яичек у пациентов, оперированных по поводу крипторхизма // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2019. Т. 9. №2. С. 67–72. [Solov'ev A.E., Solov'ev A.A., Kyarimov I.A. Morphological changes in the testicles in patients operated on for cryptorchidism. *Rossiiskii vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2019. Т.9. №2. С.67–72. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-2-67-72>.
8. Атлас детской оперативной хирургии / Под ред. П. Пури, М. Гольварта. Пер. с англ. / Под общ. ред. проф. Т.К. Немиловой. М.: МЕДпресс-информ, 2009. [Puri P., Gol'vart M., editors. Atlas detskoj operativnoi khirurgii. Transl. from English. Moscow: MEDpress-inform; 2009. (In Russ.)]
9. Коган М.И., Макаров А.Г., Сизонов В.В., Каганцов И.М., Орлов В.М. Результаты использования оригинальной техники фиксации яичка при трансскротальном доступе в хирургии крипторхизма у детей // Экспериментальная и клиническая урология. 2021. Т.14. №1. С.151–155. [Kogan M.I., Makarov A.G., Sizonov V.V., Kagantsov I.M.,



Orlov V.M. The results of using the original technique of testicular fixation with transscrotal access in surgery for cryptorchidism in children. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2021;14(1):151-155. (In Russ.)] <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-151-155>.

10. Bianchi A., Squire B. R. Transscrotal orchidopexy: orchidopexy revised. *Pediatr. Surg. Int.* 1989; 4(3): 189–192.

11. Савчук М.О., Пяттоев Ю.Г. Транскротальный доступ при крипторхизме у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2012. Т.2. №3. С. 51–53. [Savchuk M.O., Pyattoev Yu.G. Throughscrotal access when cryptorchidism in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2012; 2(3): 51–53. (In Russ.)]

12. Сизонов В.В., Азашиков А.Х., Коган М.И. Изменился ли подход к выбору хирургического доступа при оперативном лечении крипторхизма у детей? // Детская хирургия. 2013. №1. С. 42–44. [Sizonov V.V., Azashikov A.Kh., Kogan M.I. Did the choice of surgical approach for the treatment of children's cryptorchidism change? *Detskaya khirurgiya*. 2013; 1: 42–44. (In Russ.)]

13. Русак П.С., Волошин Ю.Л. Мини-инвазивные методы диагностики и лечения абдоминальной формы крипторхизма // Медицинская наука и образование Урала. 2016. №3. С. 22-26. [Rusak P.S., Voloshin Yu.L. Minimally invasive methods for the diagnosis and treatment of abdominal cryptorchidism. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2016; 3: 22-26. (In Russ.)]

14. Аксельров М.А., Столяр А.В., Связан В.В., Евдокимов В.Н., Аксельров А.М., Сахаров С.П., Ямщикова Е.В. Устройство для ушивания внутреннего пахового кольца при лапароскопической операции у мальчиков с неопустившимся яичком // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т.18. №2. С. 136-139. [Aksel'rov M.A., Stolyar A.V., Svazyan V.V., Evdokimov V.N., Aksel'rov A.M., Saharov S.P., Yamshchikova E.V. Device for suturing the internal inguinal ring during laparoscopic surgery in boys with an undescended testicle. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2017; 18(2): 136-139. (In Russ.)]

15. Столяр А.В., Аксельров М.А., Сахаров С.П. Врожденная паховая грыжа – как оперировать? // Меди-

цинская наука и образование Урала. 2016. Т. 17. №2. С. 111-115. [Stolyar A.V., Aksel'rov M.A., Saharov S.P. Congenital inguinal hernia – how to operate? *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2016; 17(2): 111-115. (In Russ.)]

16. Оперативная хирургия с топографической анатомией детского возраста: учебник / Под ред. Ю.Ф. Исакова, Ю.М. Лопухина. 2-е изд, перераб. и доп. М.: Медицина, 1989. [Isakov Yu.F., Lopuhin Yu.M., editors. *Operativnaya khirurgiya s topograficheskoi anatomiei detskogo vozrasta: Textbook*. 2-nd ed., reprint. and add. Moscow: Meditsina; 1989. (In Russ.)]

17. Сизонов В.В., Орлов В.М., Коган М.И. Осложнения хирургии крипторхизма у детей // Уральский медицинский журнал. 2016. № 2. С. 126–129. [Sizonov V.V., Orlov V.M., Kogan M.I. Complications after surgical treatment of cryptorchidism. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2016; 2: 126–129. (In Russ.)]

18. Панченко И.А., Шипилов А.И. Хирургическая тактика лечения крипторхизма в условиях специализированного уроандрологического центра // Андрология и генитальная хирургия. 2013. №2. С. 46-50. [Panchenko I.A., Shipilov A.I. Surgical tactics of cryptorchidism treatment in a specialized uroandrological center. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2013; 2: 46-50. (In Russ.)]

19. Аксельров М.А., Минаев С.В., Разин М.П. и др. Лечение крипторхизма в детской хирургической практике: мультицентровое исследование // Вестник урологии. 2023. Т.11. №1. С.13-25. [Aksel'rov M.A., Minaev S.V., Razin M.P. et al. Treatment of cryptorchidism in children's practice: a multicenter study. *Urology Herald*. 2023;11(1):13-25 (In Russ.)] DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-13-25.

20. Коган М.И., Макаров А.Г., Сизонов В.В. Динамика объема тестикул после скротальной и трансингвинальной орхиопексии, выполненных у детей в возрасте 6–18 месяцев // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т.12. №3. С. 319–326. [Kogan M.I., Makarov A.G., Sizonov V.V. Dynamics of testicular volume after scrotal and transinguine orchiopey performed in children aged 6–18 months. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2022;12(3):319–326. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1249>.

УДК 616-092.6

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-7-12

## ОЦЕНКА УРОВНЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

<sup>1,2</sup>Быков Ю.В., <sup>1</sup>Батури В.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310), e-mail: prof.baturin@gmail.com

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского» Минздрава Ставропольского края, Ставрополь, Россия (355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5), e-mail: yubykov@gmail.com

**Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острое и тяжелое осложнение сахарного диабета (СД) I типа в педиатрической практике. Цель исследования: изучить маркеры оксидативного стресса (ОС) и антиоксидантной защиты (АОЗ) у детей с СД I типа в зависимости от тяжести ДКА. Обследовано 74 пациента в возрасте от 3 до 18 лет, из них – 54 ребенка с СД I типа с ДКА (группа исследования) и 20 условно здоровых детей (контрольная группа). Дети из группы исследования были разделены на три подгруппы, в зависимости от степени тяжести ДКА: 1-я подгруппа (ДКА слабой степени, n=6), 2-я подгруппа (ДКА средней степени, n=17) и 3-я подгруппа (ДКА тяжелой степени, n=23). В сыворотке крови оценивали показатели ОС: 8-дезоксигуанозин (8-ДКГ, Pg/ml); 8-изопрастан (8-ИП, Pg/ml) и ферменты АОЗ: супероксиддисмутазу (СОД, Pg/ml) и глутатионпероксидазу (ГП, Ng/ml). Обнаружено увеличение маркеров ОС (8-ДКГ и 8-ИП) и снижение ферментов АОЗ (СОП и ГП) у детей с ДКА по сравнению с условно здо-**

ровыми детьми. Максимальное увеличение средних значений 8-ДГН и 8-ИП и снижение средних значений СОП и ГП отмечено у пациентов с тяжелым течением ДКА. Проявления ОС и нарушения АОЗ не только могут лежать в патогенезе ДКА, но и утяжелять клиническое течение данного осложнения. Определение маркеров ОС и АОЗ при СД I типа, в рамках ДКА, с последующим назначением антиоксидативной терапии может улучшить качество оказания помощи в детском возрасте.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, диабетический кетоацидоз, оксидативный стресс, антиоксидантная защита, дети и подростки.

## ASSESSMENT OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT DEFENSE LEVELS AND THEIR ASSOCIATION WITH THE SEVERITY OF DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN

<sup>1,2</sup>Bykov Yu.V., <sup>1</sup>Baturin V.A.

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia (355017, Stavropol, Mira St., 310),

e-mail: prof.baturin@gmail.com

<sup>2</sup>City Children's Clinical Hospital named G.K. Filippskiy, Stavropol, Russia (355002, Stavropol, Ponomarev St., 5),

e-mail: yubykov@gmail.com

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute and severe complication of type 1 diabetes mellitus (DM) in pediatric patients. The aim of the study is to assess oxidative stress (OS) and antioxidant defense (AOD) markers in children with type 1 DM and analyze their association with the severity of the patients' DKA. The study involved 74 patients aged 3 to 18 years old, 54 had type 1 DM and DKA (study group) and 20 were apparently healthy children (control group). The study group was subdivided into three subgroups based on DKA severity: subgroup 1 (mild DKA, n=6), subgroup 2 (moderate DKA, n=17) and subgroup 3 (severe DKA, n=23). Serum samples were assessed for levels of the following OS markers: 8-deoxyguanosine (8-oxo-dG, Pg/ml) and 8-isoprostane (8-IP, Pg/ml); as well as the following AOD enzymes: superoxide dismutase (SOD, Pg/ml) and glutathione peroxidase (GP, Ng/ml). The OS markers (8-oxo-dG and 8-IP) were found to be elevated and AOD enzymes (SOD and GP) were decreased in children with DKA compared with apparently healthy children. The highest elevation of the mean values of 8-oxo-dG and 8-IP and the lowest decrease of the mean values of SOD and HP were seen in patients with severe DKA. Manifestations of OS and disruption of AOD activity may not only underlie the pathogenesis of DKA but also aggravate the clinical course of this complication. Evaluation of OS and AOD markers in patients with type 1 DM and DKA, with subsequent prescription of antioxidant therapy, may improve the quality of healthcare in pediatric settings.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, oxidative stress, antioxidant defense, children and adolescents.

### Введение

Сахарный диабет (СД) I типа – хроническое аутоиммунное заболевание, распространенное в детском и подростковом возрасте [1]. Заболеваемость данной эндокринопатией постоянно растет, в том числе у детей младшего возраста [2]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острое и частое осложнение СД I типа, которое диагностируется у половины детей с этим заболеванием [2]. Оксидативный стресс (ОС) рассматривается как возможный патофизиологический механизм в развитии СД I типа, в том числе и у детей и подростков [3]. Острая гипергликемия и гиперкетонемия на фоне ДКА запускает процессы ОС, который утяжеляет течение этого осложнения [4].

ОС характеризуется как дисбаланс между образованием свободных радикалов и снижением антиоксидантной защиты (АОЗ) организма [5]. При физиологическом состоянии негативное действие свободных радикалов нейтрализуется эндогенными биологическими антиоксидантами, такими как супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП), витамины и др. [5]. СОД обеспечивает первую линию защиты от чрезмерной выработки активных форм кислорода и повреждения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы от ОС [6]. ГП представляет важный класс антиоксидантных ферментов, которые защищают клеточные белки и мембраны от окислительного повреждения [7]. Информативными маркерами при

ОС могут быть изопростаны – группа простагландиноподобных соединений, активных продуктов арахидоновой кислоты, среди которых наиболее значимым является 8-изопростан (8-ИП) [8]. Другим информативным биомаркером ОС служит 8-дезоксигуанозин (8-ДГН), наиболее распространенный окислительный продукт клеточной ДНК [9].

Проявления ОС с нарушением активности ферментов АОЗ было диагностировано при СД I типа и в педиатрической практике [10], однако исследования среди детей и подростков в рамках ДКА – ограничены [11]. Нам представилось важным изучить оксидативный статус у пациентов с СД I типа на фоне ДКА.

Цель исследования: изучить маркеры ОС и АОЗ у детей с СД I типа в зависимости от тяжести ДКА.

### Материал и методы

В слепое контролируемое исследование включены 74 пациента (36 девочек и 38 мальчиков, средний возраст  $10,06 \pm 0,38$  года); из них 50 детей составили пациенты с ДКА на фоне СД I типа (группа исследования) и 24 условно здоровых детей (группа контроля). В группу исследования вошли 26 мальчиков и 24 девочки (средний возраст –  $10,89 \pm 0,74$  года), в группу контроля – 12 мальчиков и 12 девочек (средний возраст –  $10,69 \pm 0,9$  года). 27 детей (54%) из группы исследования составили дети с впервые выявленной формой СД I типа и 23 ребенка (46%) –

с хронической формой заболевания (длительность СД I типа –  $5,04 \pm 0,69$  года). В контрольную группу включены дети, которые были госпитализированы в стационар по поводу планового грыжесечения (условно здоровые дети).

Критерии включения в группу исследования:

1. Пациенты с диагнозом СД I типа, подтвержденным клинико-лабораторными критериями.

2. ДКА слабой, средней или тяжелой степени тяжести (I, II и III степени).

3. Возраст пациентов от 3 до 18 лет.

Критерии исключения из группы исследования:

1. Наличие соматической или иной эндокринной сопутствующей патологии.

2. Отказ родителей или законных представителей от участия детей в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу:

1. Отсутствие острой патологии или обострения хронических заболеваний.

2. Возраст детей от 3 до 18 лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

1. Наличие соматической или эндокринной сопутствующей патологии в стадии обострения.

2. Отказ родителей или законных представителей от участия детей в исследовании.

Дети из группы исследования были экстренно госпитализированы в реанимационное отделение с проявлениями ДКА. Степень тяжести ДКА определяли в соответствии с выраженностью клинических проявлений (табл. 1), в соответствии с отечественной классификацией [12], адаптированной к западным критериям градации ДКА – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). По степени тяжести все дети из группы исследования подразделены на 3 подгруппы: первая подгруппа – ДКА I степени (n=27); вторая подгруппа – ДКА II степени (n=17); третья подгруппа – ДКА III степени (n=6).

Таблица 1

## Клинические критерии тяжести ДКА

Дисфункция по основным системам	I степень (ДКА слабой степени по критериям ISPAD)	II степень (ДКА средней степени тяжести по критериям ISPAD)	III степень (тяжелый ДКА по критериям ISPAD)
Дисфункция центральной нервной системы	Оглушение Гипорефлексия	Сопор Выраженные гипорефлексия и мышечная гипотония	Отсутствие сознания (кома) Арефлексия
Дисфункция сердечно-сосудистой системы	Тахикардия Умеренная артериальная гипертензия	Выраженная тахикардия Тенденция к артериальной гипотонии	Нитевидный пульс, со склонностью к брадикардии Артериальная гипотония
Дисфункция желудочно-кишечного тракта	Тошнота и/или рвота Боли в животе Запах ацетона изо рта	Множественная рвота Резкий запах ацетона в выдыхаемом воздухе, ощущаемый на расстоянии	Рвота цвета кофейной гущи Выраженный абдоминальный синдром
Дисфункция дыхательной системы	Тахипноэ	Глубокое шумное дыхание (одышка Куссмауля)	Глубокое шумное дыхание (дыхание Куссмауля) или периодическое дыхание (дыхание Чейна – Стокса)
Дисфункция почечной системы	Полиурия	Олигоурия	Олигоанурия

Примечание: ISPAD – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; ДКА – диабетический кетоацидоз.

Оценку нарушения уровня сознания проводили по Шкале комы Глазго [13], с интерпретацией: 15 баллов – сознание ясное; 13–14 баллов – умеренное оглушение; 11–12 баллов – глубокое оглушение; 9–10 баллов – сопор; менее 8 баллов – кома. Детям с ДКА были проведены лабораторно-инструментальное обследование и лечение согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2021)» [14]. Дети при поступлении консультировались эндокринологом, невропатологом, педиатром и окулистом.

Сразу при поступлении в реанимационное отделение дети с СД получали неотложную помощь: 1) инфузионную терапию (глюкозо-солевые растворы из расчета суточной физиологической потребности + 20–50 мл/кг/сут. в зависимости от степени дегидратации; 2) растворы электролитов: 4% KCl и 25% MgSO<sub>4</sub> в возрастных дозировках и в зависимости от выраженности гипокалиемии и гипомагниемии; 3) инсулины короткого действия (Актрапид) в дозе 1 Ед./кг/сут. в/в; 4) щелочные клизмы + щелочное

питье per os или через назогастральный зонд, в зависимости от степени нарушения сознания. Детям с тяжелым течением ДКА на фоне коматозного состояния проводились интубация трахеи и последующий перевод на искусственную вентиляцию легких.

Пробы венозной крови на маркеры к ОС и АОЗ брали пациентам непосредственно при поступлении в стационар. Детям из группы исследования (пациенты с ДКА) забор крови проводился в круглосуточном режиме, детям из контрольной группы – в утренние часы, в день планового поступления. Лабораторно оценивали показатели ОС: 8-ДКН (Pg/ml) и 8-ИП (Pg/ml). В качестве ферментов АОЗ определяли СОД (Pg/ml) и ГП (Ng/ml). Для оценки показателей использовали иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием наборов реагентов компании Cloud – Clone Corp. USA. При определении концентрации маркеров ОС и АОЗ применялись общепринятые методы, которые основаны на конкурентном ИФА с моноклональными антителами, специфичными к определяемым антигенам. За показатели «условной

нормы» принимались средние показатели маркеров ОС и АОЗ у детей из контрольной группы (условно здоровые дети).

Соответствие международному исследованию (в том числе Хельсинкской декларации в редакции 2013 г.) и российскому законодательству о правовых и этических принципах проведения научных исследований с участием человека подтверждено решением локального этического комитета Ставропольского государственного медицинского университета (протокол № 100 от 17.06.2021). У родителей либо законных представителей всех детей получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета STATISTICA (StatSoftInc., США) 10.0. Данные представлены в виде средних значений с указанием среднего арифметического и ошибки средней ( $M \pm m$ ). С помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова оценивали нормальность распределения. При ненормальном распределении данные представлены

в виде медианы (Ме 25–75%), для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна – Уитни. Для оценки средних величин трех выборок использовался критерий Краскела – Уоллиса. Уровень статистической значимости (p-value) принят за  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали наличие проявлений ОС и снижение АОЗ у пациентов с СД I типа на фоне ДКА, по сравнению с условно здоровыми детьми. Так, средние показатели обоих маркеров ОС (8-ДГН и 8-ИП) были достоверно выше у детей с ДКА по сравнению с детьми из контрольной группы (табл. 2). Параллельно отмечалось снижение средних показателей ферментов АОЗ: СОД и ГП, однако достоверные отличия отмечены только для ГП ( $p=0,0000$ ). Можно заключить, что у детей с ДКА отмечаются повышенный оксидативный статус и уменьшение активности антиоксидантных ферментов.

Таблица 2

#### Средние показатели (Ме 25–75%) маркеров оксидативного стресса и антиоксидативной защиты у пациентов с ДКА и условно здоровых детей

Показатели	Группа исследования (n=50)	Контрольная группа (n=24)	P (Критерий Манна – Уитни)
<b>8-ДГН (Pg/ml)</b>	480,3 [413,8–560,3]	417,90 [361,7–460,7]	0,0005
<b>8-ИП (Pg/ml)</b>	89,53 [81,96–106,4]	78,21 [65,2–88,1]	0,0005
<b>СОД (Pg/ml)</b>	13130 [13005–18255]	16415 [13370–19935]	0,1261
<b>ГП (Ng/ml)</b>	50,08 [42,02–70,3]	84,695 [52,49–144,5]	0,0000

Примечание: 8-ДГН – 8-дезоксигуанозин; 8-ИП – 8-изопрастан; СОД – супероксиддисмутаза; ГП – глутатионпероксидаза.

На следующем этапе исследования, после разделения основной группы детей с ДКА на три подгруппы, выявлены достоверные отличия в маркерах ОС и АОЗ, в зависимости от выраженности клинических проявлений ДКА (табл. 3). Например, максимальные значения 8-ДГН и 8-ИП зафиксированы у детей с тяжелой степенью ДКА (III степень). У детей со II степенью ДКА средние показатели маркеров ОС уже являлись достоверно ниже, а минимальные значения 8-ДГН и 8-ИП обнаружены у пациентов с легкой степенью ДКА.

Если говорить о динамике ферментов АОЗ, то и в этом случае зафиксирована зависимость от тяжести

течения ДКА (табл. 3). Так, минимальные средние значения СОД и ГП характерны для ДКА с наиболее выраженными клиническими проявлениями (III степень). По мере уменьшения выраженности ДКА отмечалось повышение средних показателей ферментов АОЗ, которые достигали максимальных значений при ДКА легкой степени тяжести. Следовательно, нарушение антиоксидантной функции у детей с СД I типа зависит от клинической выраженности ДКА. Важно отметить, что как маркеры ОС, так и маркеры АОЗ имели достоверные отличия от нормальных средних значений у условно здоровых лет (табл. 3).

Таблица 3

#### Средние показатели (Ме 25–75%) маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у пациентов с ДКА в зависимости от степени тяжести и условно здоровых детей

Группы детей	8-ДГН (Pg/ml)	8-ИП (Pg/ml)	СОД (Pg/ml)	ГП (Ng/ml)
ДКА I степень (n=6)	477,1 [332,7–568,1]	84,1 [81,3–91,6]	15785 [14005–15740]	63,4 [42,8–81,4]
ДКА II степень (n=17)	558,1 [520,1–570,2]	92,5 [86,52–107,9]	13665 [12660–14895]	43,9 [39,3–66,9]
ДКА III степень (n=27)	893,2 [572,1–907,1]	98,49 [97,49–107,9]	12810 [12795–13665]	33,2 [29,5–35,1]
Контрольная группа (n=24)	417,9 [361,7–460,7]	78,2 [65,2–88,1]	16415 [13370–19935]	84,6 [52,4–144,5]

<i>P</i> (Критерий Краскела – Уоллиса)	0,04	0,014	0,0000	0,0000
--	------	-------	--------	--------

Примечание: 8-ДГН – 8-дезоксигуанозин; 8-ИП – 8-изопростан; СОД – супероксиддисмутаза; ГП – глутатионпероксидаза.

Проявления ОС и снижение АОЗ у детей с СД I типа на фоне ДКА, по видимости, выявлены впервые. Повышение уровней маркеров ОС и уменьшение функции антиоксидантных ферментов при СД I типа в детском возрасте было отмечено и другими авторами [10, 15], однако в исследованиях результаты интерпретировались только при компенсированной форме заболевания, без указаний на эпизоды ДКА.

Результаты данного исследования подтверждают гипотезу о том, что ОС запускает патофизиологические механизмы развития осложнений на фоне СД I типа в детском возрасте, в том числе и при патогенезе ДКА [4]. Тем не менее обнаруженная динамика утяжеления проявлений ОС и снижения АОЗ, в зависимости от клинической тяжести ДКА, до настоящего времени в литературных источниках описана не была. Максимальные проявления ОС характерны именно для наиболее тяжелых детей с ДКА, которые находились в коматозном состоянии, с проводимой искусственной вентиляцией легких.

Несмотря на положительные результаты, полученные в работе, исследование имело ряд недостатков, а именно: отсутствие двойного слепого контроля и проведения процесса рандомизации. Кроме этого, отсутствовал дополнительный корреляционный анализ между пациентами с ДКА с впервые выявленной и хронической формой заболевания, что служит основанием для проведения дополнительных исследований по изучаемому вопросу, с применением более строгих принципов доказательной медицины.

## Выводы

1. ДКА является распространенным и тяжелым острым осложнением СД I типа у детей и подростков. Клинические проявления ДКА достигают тяжелой степени тяжести, что является сложной терапевтической задачей при оказании неотложной помощи в детской эндокринологии.

2. Проявления ОС и снижение АОЗ могут не только служить патофизиологическими механизмами развития ДКА, но и утяжелять клиническое течение острого осложнения СД I типа.

3. Определение маркеров ОС и АОЗ является оправданной диагностической стратегией в рамках ДКА с целью максимально раннего выявления оксидативного статуса у данного контингента пациентов.

4. Выявление нарушений ОС и функции АОЗ служит основанием для назначения антиоксидантной терапии при ДКА у детей и подростков, что увеличивает терапевтическую эффективность при купировании острого осложнения при СД I типа.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература / References

1. Демяненко А.Н., Агеев А.В., Безрученкова А.В., Иголкина М.В. Впервые выявленный сахарный диабет

I типа у детей и подростков в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации, вызванной дельта-штаммом COVID-19 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2022. № 1. С. 61-67. [Demyanenko A.N., Ageev A.V., Bezruchenkova A.V., Igoalkina M.V. Type 1 diabetes mellitus detected for the first time in children and adolescents in an unfavorable epidemiological situation caused by the COVID-19 delta strain. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2022; 1: 61-67. (In Russ.)]

2. Chiarelli F., Rewers M., Phillip M. Screening of Islet Autoantibodies for Children in the General Population: a Position Statement endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology. *Horm. Res. Pediatr.* 2022; 95(4): 393-396.

3. Быков Ю.В. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при сахарном диабете // Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2022. № 3. – С. 322-327. [Bykov Yu.V. The role of oxidative stress in the development of complications in diabetes mellitus. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2022; 3: 322-327. (In Russ.)]

4. Быков Ю.В., Батурич В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа // Патогенез. 2022. № 4. С. 35-39. [Bykov Yu.V., Baturin V.A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of type 1 diabetes mellitus. *Pathogenesis*. 2022; 4: 35-39. (In Russ.)]

5. Kostopoulou E., Livada I., Partsalaki I. et al. The role of carbohydrate counting in glycemic control and oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormones (Athens)*. 2020; 19(3): 433-438.

6. Asmat U., Abad K., Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise review. *Saudi Pharm J.* 2016; 24(5): 547–553.

7. Mohammedi K., Patente T.A., Bellili-Muñoz N. et al. Glutathione peroxidase-1 gene (GPX1) variants, oxidative stress and risk of kidney complications in people with type 1 diabetes. *Metabolism*. 2016; 65(2): 12-9.

8. Răchișan A.L., Hrușcă A., Căinap S et al. The activity of 8-iso-prostaglandin F2alpha as an oxidative stress marker in vivo in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus and associated autoimmunities. *Clinical Laboratory*. 2014; 60(2): 253-259.

9. Thomas M.C., Woodward M., Li Q. et al. Relationship Between Plasma 8-OH-Deoxyguanosine and Cardiovascular Disease and Survival in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the ADVANCE Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7(13): 008226.

10. Микаелян Н.П., Гурина А.Е., Смирнов В.В. и др. Влияние оксидативного стресса на состояние инсулинсекреции и инсулинсвязывающей активности клеток крови при сахарном диабете и его осложнениях у детей // Российский медицинский журнал. 2016. Т. 22. № 4. С. 189-193. [Mikaelyan N.P., Gurina A.E., Smirnov V.V. et al. The effect of oxidative stress on the state of insulin secretion and insulin-binding activity of blood cells in diabetes mellitus and its complications in children. *Russian Medical Journal*. 2016; 22(4): 189-193. (In Russ.)]

11. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 171(2): 179-189.

12. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика. 2014. 442 с.

[Dedov I.I., Peterkova V.A., editors. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami. Moscow: Praktika. 2014;442. (In Russ.)]

13. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Рябинкина Ю.В. и др. Неотложная медицинская помощь. Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии // Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021. Т. 10. № 1. С. 91-99. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Ryabinkina Yu.V. et al. Emergency medical care. Glasgow

Coma Scale (GCS): linguocultural adaptation of the Russian-language version. N.V. Sklifosovsky Journal. 2021; 10(1): 91-99. (In Russ.)]

14. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 10th issue (expanded). M. 2021.

15. El Amrousy D., El-Afify D., Shabana A. Relationship between bone turnover markers and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Res.* 2021; 89(4): 878-881.

УДК: [616.681-007:617-089]053.2

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-12-15

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КРИПТОРХИЗМА У ДЕТЕЙ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*Разин М.П., Сухих Н.К., Махнева В.А., Смирнов А.В.*

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

Крипторхизм – актуальная проблема для детской хирургии, он встречается у 3% доношенных новорожденных, ассоциируясь с риском infertility. Цель исследования: проведение ретроспективного анализа результатов лечения детей и подростков с крипторхизмом в Кировской области. Авторы сообщают о хирургическом лечении 511 мальчиков с крипторхизмом за период 2015–2019 годы. Наиболее часто яичко было не опущено с одной стороны, двусторонний процесс отмечен всего у 13,9% детей. Достоверной разницы в правосторонней и левосторонней локализации порока не выявлено. Большинство мальчиков (389, или 75,5%) поступили для оперативного лечения в возрасте старше 2 лет, причем 206 (40,3%) детей были прооперированы после 5 лет жизни. Всем мальчикам выполнены низведение яичка и его фиксация в карман мясистой оболочки. Двухэтапный подход применен у 66 (12,9%) детей, причем это пациенты не только с абдоминальной формой порока, но и имеющие паховое яичко при недостаточной длине сосудов семявыносящего протока. Рецидив крипторхизма возник у 16 мальчиков, которым при первичной операции низводили и фиксировали яичко с выраженным натяжением. Было установлено, что старший возраст на момент операции имеет прямую корреляционную связь с развитием рецидива заболевания. По критерию Манна – Уитни было получено значение  $U_{эмп} = 18,5$  ( $0,01 < p < 0,05$ ). Необходимы дополнительные усилия по просвещению населения и эффективизации проводимой диспансеризации детского населения.

Ключевые слова: крипторхизм, хирургическое лечение, дети.

## TREATMENT OUTCOMES IN CRYPTORCHIDISM PEDIATRIC PATIENTS IN KIROV REGION

*Razin M.P., Sukhikh N.K., Makhneva V.A., Smirnov A.V.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

Cryptorchidism is a common disease in pediatric surgery effecting 3% of full-term newborns that is associated with the risk of infertility. The purpose of the study is to conduct a retrospective analysis of treatment outcomes in children and adolescents with cryptorchidism in Kirov region. of 511 boys with cryptorchidism underwent surgical treatment in 2015-2019. Most often, the testicle was not descended on the one side. Bilateral cryptorchidism was noted in 13.9% of the children. There was no significant difference in the right-sided and left-sided localization of the defect. The majority of the boys (389, or 75.5%) were admitted for surgical treatment at the age of over 2 years. 206 (40.3%) children were operated at the age of 5 years and more. All the boys underwent reduction of the testicle and its fixation in the pocket of the tunica dartos. A two-stage approach was applied in 66 (12.9%) children. These patients have an abdominal defect, and also an inguinal testicle with an insufficient length of the vessels of the vas deferens. A recurrence of cryptorchidism occurred in 16 boys who had their testicles brought down and fixed with severe tension during the primary operation. It has been found that development of disease recurrence is strongly associated with the older age of the patient. According to the Mann – Whitney criterion, the value  $U_{эмп} = 18.5$  ( $0.01 < p < 0.05$ ) was obtained. Patient education and improvement of clinical examination of the child population are necessary.

Keywords: cryptorchidism, surgical treatment, children.

### Введение

Состояние, когда у ребенка одно или оба яичка задерживаются на физиологическом пути следования

из брюшной полости в мошонку, называют крипторхизмом [1]. Аномалия встречается у 3% доношенных новорожденных [2, 3], ассоциируясь с риском инфер-

тельности [4]. Миграция яичек напрямую зависит от гормональной регуляции [5–7]. Так как со второй недели жизни отмечается прогрессивное увеличение содержания тестостерона, антимюллерова гормона и гонадотропинов, процесс опускания яичек может продолжаться и после рождения. Повышенное содержание гормонов, так называемый мини-пубертат, сохраняется до 6-месячного возраста ребенка [8–9]. В связи с этим оперативное вмешательство по низведению и фиксации неопустившегося яичка рекомендуют выполнять именно с этого возраста [10, 11]. Необратимые изменения в герминативном эпителии яичка начинают происходить после 12 месяцев жизни, что определяет максимальную границу рекомендуемой операции в 1,5 года [1, 12]. В некоторых случаях, при низкой паховой форме крипторхизма, прибегают к гормональной терапии, которая назначается детским эндокринологом. Тем не менее основным способом лечения этих детей является операция [13–16].

Целью данной работы было проведение ретроспективного анализа результатов лечения детей и подростков с крипторхизмом в Кировской области.

### Материал и методы

За 2015–2019 гг. в Кировской областной детской клинической больнице оперированы 511 мальчиков с неопустившимся яичком. Анализ проводился посредством анкет, включающих вопросы о варианте патологии, оперативном вмешательстве, течении послеоперационного периода. Статистические расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 for Windows (StatInc., USA). Уровень статистической значимости был зафиксирован при  $p < 0,05$ . Использовались методы вариационной статистики, для оценки различий применялся корреляционный U-критерий Манна – Уитни.

### Результаты и их обсуждение

Дети с крипторхизмом поступали в клинику достаточно равномерно (рис. 1), с незначительным снижением числа оперированных детей в 2015 и 2019 годах.

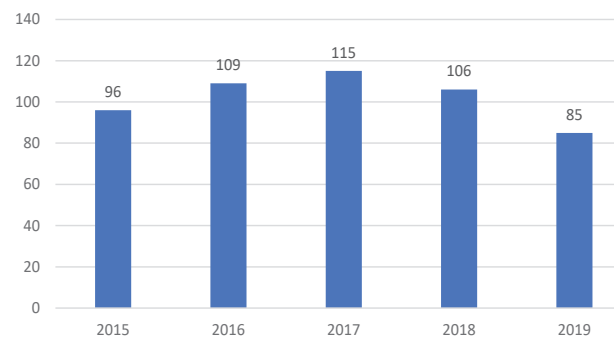


Рис. 1. Распределение детей с крипторхизмом по годам

При анализе обнаружено, что наиболее часто яичко не опустилось с одной стороны, в то время как двусторонний процесс отмечен всего у 13,9% детей. Достоверной разницы в правосторонней и левосторонней локализации порока не выявлено (214 против 226 детей соответственно). В 94,3% процесс низхождения яичка остановился в паховом канале.

Только 24,5% детей поступали для оперативного лечения в возрасте от 1 до 2 лет, как и рекомендовано Ассоциацией детских хирургов России [11]. Распределение детей по возрасту на момент операции представлено на рис. 2.

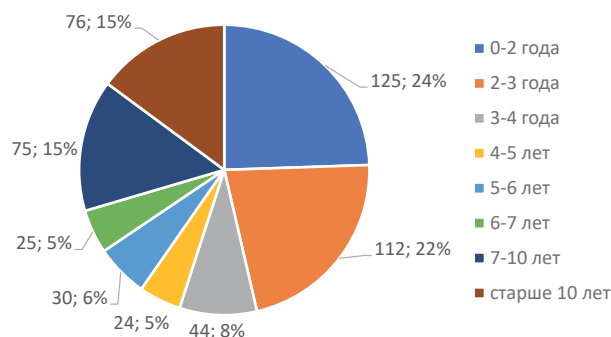


Рис. 2. Распределение детей, оперированных с крипторхизмом, по возрасту

Как видно из диаграммы, большинство мальчиков (389; 75,5%) попадают к оперирующему хирургу в возрасте старше 2 лет, причем 206 (40,3%) детей были оперированы после 5 лет жизни.

Консервативное лечение назначали (совместно с эндокринологом) только 10 детям, которым (объективно короткие мобилизованные сосуды семявыносящего протока) не удавалось одномоментно низвести яичко в мошонку, и оно фиксировалось с натяжением в паховом канале. Эти пациенты требовали повторного дополнительного этапа низведения, перед которым и получали курс хорионического гонадотропина. Шесть из этих мальчиков были прооперированы в возрасте от 1 до 2 лет, а четыре – от 2 до 3 лет. У пяти из них крипторхизм был двусторонний.

Вообще двухэтапный подход применен у 66 (12,9%) детей, причем не только у пациентов с абдоминальной формой порока, но и у больных с паховым крипторхизмом при недостаточной длине сосудов семявыносящего протока.

Операцией выбора в клинике является операция Шемакера – Петривальского, разработанная еще в 1930-х годах. Методика предполагает два доступа: паховый – для мобилизации и низведения яичка и трансскротальный – для фиксации его в мошонке [17].

Лапароскопия, которая позволяет не только определить место расположения гонады, если она визуализируется по УЗИ или определяется в брюшной полости, применена нами у 12 детей (табл. 1).

Таблица 1

### Виды оперативных вмешательств у больных крипторхизмом

Открытый паховый доступ		Лапароскопия		Скротальный	Всего
В паховом канале	В брюшной полости	В паховом канале	В брюшной полости		
482	17	–	12	–	511
94,3%	3,4%	–	2,3%	–	100%

Лишь у одного ребенка 5 лет интраоперационно выявлено, что неопустившееся яичко не развито. Эта ситуация определила целесообразность удаления зачатка тестикулы.

Рецидив крипторхизма возник у 16 мальчиков, которым при первичной операции низводили и фиксировали яичко с выраженным натяжением. Возраст этих детей представлен в таблице 2.

Таблица 2

Количество повторных оперативных вмешательств в зависимости от возраста

Возраст	< 1 года	1–2	2–3	3–4	4–5	5–6	6–7	7–10	> 10 лет	всего
Количество, абс.	–	1	1	1	2	–	–	1	10	16

Как видно из таблицы 2, наиболее часто, в 15 случаях (93,8%), рецидив заболевания фиксируется у детей, оперированных в возрасте старше рекомендуемого профессиональным сообществом. Причем 11 (68,8%) мальчиков с рецидивом на момент операции были старше 7 лет. Чтобы подтвердить сложившееся у нас мнение относительно точного определения причины рецидива,

нами был использован корреляционный анализ с определением U-критерия Манна – Уитни. Было установлено, что старший возраст на момент операции имеет прямую корреляционную связь с развитием рецидива заболевания. Было получено значение  $U_{эмп} = 18,5$ , что в медицинских и биологических науках находится в диапазоне значимости ( $0,01 < p < 0,05$ ).

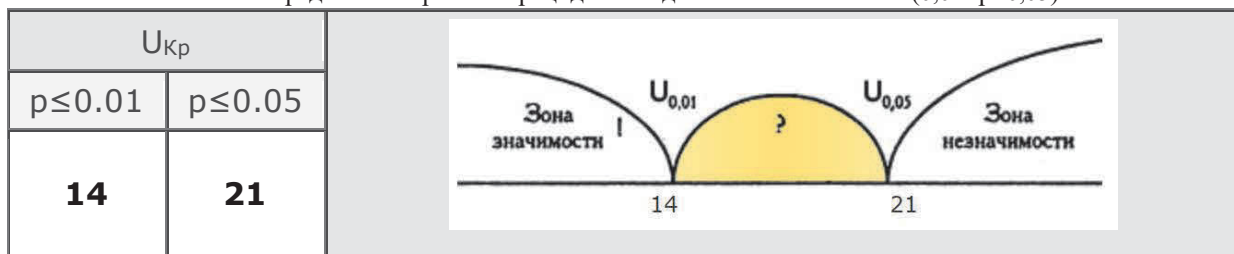


Рис. 3. Параметры и нахождение критерия  $U_{эмп}$  у прооперированных больных

В 93,8% наблюдений рецидивов патологии яичко возвращалось в паховый канал, у одного (6,3%) ребенка яичко после вмешательства возвратилось в брюшную полость. У 6 (1,2%) детей выраженное натяжение из-за коротких сосудов привело к постепенной атрофии гонады, что потребовало ее удаления в сроке 1–3 года после операции.

**Выводы**

1. Крипторхизм продолжает оставаться актуальной проблемой детской хирургии, что связано с высокой частотой встречаемости этой врожденной патологии и ее высокой социальной значимостью (риск infertility).
2. На сегодняшний день только 24,5% больных попадают в специализированный стационар в декретированный срок, что может свидетельствовать о неадекватной диспансеризации детей и/или чрезвычайно низком уровне «чадолюбия» в современном возрасте.
3. Неоправданно большой возраст больных на момент первичной операции (за декретированным диапазоном) прямо коррелирует с количеством рецидивов заболевания.
4. Несформированность гонады на момент операции и ее атрофия в послеоперационном периоде могут привести к удалению неполноценного органа (1,37% у наблюдаемых нами детей).

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

**Литература / References**

1. Детская хирургия: национальное руководство / Под ред. А.Ю. Разумовского. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. [Razumovskiy A.Yu.,

editor. Detskaya khirurgiya: National leadership. 2-nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.) ISBN 978-5-9704-5785-6. Доступно по: URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970457856.html>. Ссылка активна на 15.03.2023.

2. Cobellis G., Noviello C., Nino F. et al. Spermatogenesis and cryptorchidism. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2014;5:63. DOI: 10.3389/fendo.2014.00063.

3. Sijstermans K., Hack W.W., Meijer R.W. et al. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int. J. Androl.* 2008;31(1):1–11. DOI.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00770.x.

4. Hutson J.M. Undescended testis: the underlying mechanism and the effects on germ cells that cause infertility and cancer. *J. Pediatr. Surg.* 2013;48(5):903–908. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.02.001>.

5. Ivell R, Hartung S. The molecular basis of cryptorchidism. *Mol. Hum. Reprod.* 2003;9(4):175–181. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/gag025>.

6. Bay K., Hartung S., Ivell R. et al. Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone-testosterone axis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(6):3410–3418. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2257>.

7. Huang Z., Rivas B., Agoulnik A. Insulin-like 3 signaling is important for testicular descent but dispensable for spermatogenesis and germ cell survival in adult mice. *Biol. Reprod.* 2012;87(6):143. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.103382>.

8. Bergadá I., Milani C., Bedecarrás P. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(10):4092–4098. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1079>.

9. Main K.M., Toppari J., Skakkebek N.E. Gonadal development and reproductive hormones in infant boys. *Eur. J. Endocrinol.* 2006;155 Suppl 1:51–57. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02237>.



10. Храмова Е.Б., Аксельров М.А., Шайтарова А.В., Григорук Э.Х. Крипторхизм у детей: Мультидисциплинарная проблема. Тактика специалистов в вопросах диагностики и лечения заболевания // Медицинская наука и образование Урала. 2018. Т.19. №3(95). С. 174-179. [Khramova E.B., Aksel'rov M.A., Shaytarova A.V., Grigoruk E.Kh. Cryptorchidism in children: a Multidisciplinary problem. Tactics of specialists in the diagnosis and treatment of the disease. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2018;19(95-3):174-179. (In Russ.)]
11. Федеральные клинические рекомендации. Крипторхизм. 2015. 15 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Kriptorkhizm. 2015. 15 p. (In Russ.)]
12. Разин М.П., Турабов И.А., Минаев С.В. Детская хирургия: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Razin M.P., Turabov I.A., Minaev S.V. *Detskaya khirurgiya*: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)]
13. Аксельров М.А., Столяр А.В., Связян В.В. и др. Устройство для ушивания внутреннего пахового кольца при лапароскопической операции у мальчиков с неопустившимся яичком // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18. №2 (90). С. 136-139. [Aksel'rov M.A., Stolyar A.V., Svazyan V.V. et al. Device for suturing the internal inguinal ring during laparoscopic surgery in boys with an undescended testicle. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2017;18(2 -90):136-139. (In Russ.)]
14. Аксельров М.А., Минаев С.В., Разин М.П. и др. Лечение крипторхизма в детской хирургической практике: мультицентровое исследование // Вестник урологии. 2023. Т.11. №1. С. 13-25. [Aksel'rov M.A., Minaev S.V., Razin M.P. et al. Treatment of cryptorchidism in pediatric surgical practice: a multicenter study. *Vestnik urologii*. 2023; 11(1): 13-25. (In Russ.)] DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-13-25.
15. Разин М.П., Галкин В.Н., Сухих Н.К. Детская урология-андрология: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Razin M.P., Galkin V.N., Sukhikh N.K. *Detskaya urologiya-andrologiya*: Manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.)]
16. Писклаков А.В., Павленко Н.И., Разин М.П., Железнов Л.М. и др. Основы клинической репродуктологии: учебное пособие. Киров: ООО «Кировская областная типография», 2022. 192 с. [Pisklakov A.V., Pavlenko N.I., Razin M.P., Zheleznov L.M. et al. *Osnovy klinicheskoi reproduktologii*: Manual. Kirov: Kirovskaya oblastnaya tipografiya; 2022. 192 p. (In Russ.)]
17. Меновщикова Л.Б., Рудин Ю.Э., Гарманова Т.Н., Шадркина В.А. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии. М.: Издательство «Перо», 2015. [Menovshchikova L.B., Rudin Yu.E., Garmanova T.N., Shadrkina V.A. *Klinicheskie rekomendatsii po detskoj urologii-andrologii*. Moscow: Pero; 2015. (In Russ.)]

УДК 616.4:577.161.2

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-15-21

## ЧАСТОТА ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Сапожникова И.Е., Тутынина М.А.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д.112), e-mail: irina\_sapojnikova@rambler.ru

**Цель исследования:** изучение дефицита и недостаточности витамина D в группе пациентов с заболеваниями эндокринной системы. В анализ включены данные пациентов с эндокринными заболеваниями, выписанных из эндокринологического отделения с 01.08.2021 по 30.04.2022, исходно не принимавших препараты колекальциферола, с расчетной величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) >60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, у которых во время госпитализации определялся уровень витамина D (25(OH)D) крови. Критериям включения соответствовали 26 пациентов 23–70 лет (56 {44; 62} гг.): 19 (73,1%) женщин и 7 (26,9%) мужчин. Наиболее частым эндокринным заболеванием в обследованной группе являлся сахарный диабет (СД) – 18 (69,2%) пациентов (в 16 случаях – СД II типа). Содержание витамина D крови у обследованных лиц составило 17,47 {14,5; 20,63} нг/мл. Ни в одном случае не был выявлен адекватный уровень 25(OH)D (≥30 нг/мл). Тяжелый дефицит (25(OH)D <10 нг/мл) обнаружен у 2 (7,7%) пациентов, дефицит (25(OH)D ≥10 и <20 нг/мл) – у 16 (61,5%) пациентов, недостаточность (25(OH)D ≥20 и <30 нг/мл) выявлена у 8 (30,8%) пациентов. Не обнаружены статистически значимые корреляции уровней 25(OH)D с полом, возрастом более 60 лет, наличием ожирения и СД. Среди 26 пациентов с эндокринными заболеваниями, не получавших исходно препараты колекальциферола и не имевших значимого снижения СКФ, не выявлены имевшие адекватный уровень витамина D. Тяжелый дефицит витамина D выявлен в 2 (7,7%) случаях, дефицит – в 16 (61,5%) случаях, недостаточность витамина D – в 8 (30,8%) случаях.

**Ключевые слова:** витамин D, 25(OH)D, дефицит витамина D, холекальциферол, сахарный диабет II типа, заболевания эндокринной системы.

## VITAMIN D DEFICIENCY AND INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH ENDOCRINE DISEASES

Sapozhnikova I.E., Tutynina M.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: irina\_sapojnikova@rambler.ru

The objective is to study occurrence of vitamin D deficiency and insufficiency in patients with endocrine diseases. The study group included 26 patients with endocrine diseases: 56{44; 62} y.o., 7 (26.9%) men and 19 (73.1%) women. The investigation involved patients with endocrine diseases, who were discharged from in-patient hospital from 01.08.2021 to 30.04.2022, whose vitamin D (25 (OH)D) level was determined during hospitalization that initially did not take colecalciferol donations, with an estimated glomerular filtration rate (GFR) >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. The most frequent disease is diabetes mellitus (DM): 18 (69.2%) patients, mainly type 2 diabetes (DM-2) – 16 patients. The blood vitamin D concentration is 17.47 {14.5; 20.63} ng/ml. Not any patient with an adequate level of 25 (OH)D (≥30 ng/ml) was detected. Severe 25 (OH)D deficiency (<10 ng/ml) was detected in 2 (7.7%) patients, 25 (OH)D deficiency (≥10 and <20 ng/ml) was detected in 16 (61.5%) patients, 25 (OH)D insufficiency (≥20 and <30 ng/ml) was found in 8 (30.8%) patients. No statistically significant correlations of 25-(OH) levels were found with gender, age over 60 years, the presence of obesity and the diabetes mellitus. Among 26 patients with endocrine diseases who did not initially receive colecalciferol medication and did not have a significant decrease in GFR, no individuals with adequate vitamin D levels were identified. Severe vitamin D deficiency was detected in 2 (7.7%) cases, deficiency – in 16 (61.5%) cases, vitamin D insufficiency – in 8 (30.8%) cases.

Keywords: vitamin D, 25-(OH)D, vitamin D deficiency, colecalciferol, type 2 diabetes mellitus, endocrine diseases.

### Введение

Витамин D (холекальциферол) – жизненно необходимый микронутриент, объединяющий свойства витамина и гормона [1, 2]. В основном он синтезируется в коже при попадании на нее ультрафиолетовых лучей солнечного света [1, 2]. Значительная часть Российской Федерации расположена севернее 35-й параллели. С ноября по март в связи с острым углом падения солнечных лучей и рассеиванием их в атмосфере в коже витамин D практически не вырабатывается. Достаточному ультрафиолетовому облучению кожи также препятствуют малое число ясных солнечных дней и невысокая среднегодовая температура воздуха [1, 4]. Поступление витамина D через желудочно-кишечный тракт с пищей имеет существенно меньшее значение в связи с ограниченным количеством продуктов питания, содержащих его (преимущественно жирная морская рыба и рыбий жир) [1, 3]. Сам по себе холекальциферол (25(OH)D) биологически инертен, его активная форма (D-гормон, [1,25(OH)2D]) образуется в организме в результате двух этапов гидроксирования, происходящих последовательно в печени и почках [1].

Рецепторы к витамину D обнаружены во многих тканях организма [1–3]. Витамин D оказывает влияние на костную и мышечную ткань, нервную и иммунную системы [2]. Дефицит витамина D нарушает кальций-фосфорный обмен и костный метаболизм. Вызванное дефицитом витамина D снижение всасывания кальция в кишечнике стимулирует секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ), то есть развитие вторичного гиперпаратиреоза [1]. Стимуляция активности остеокластов приводит к снижению минеральной плотности костной ткани, риску развития остеопении, остеопороза, нарушений минерализации скелета. Следствием дефицита витамина D является проксимальная миопатия, проявляющаяся мышечной слабостью, затруднениями при ходьбе и при поддержании равновесия с возрастанием риска падений и переломов [1, 2].

Дефицит витамина D – это состояние, характеризующееся снижением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ниже оптимальных значений, кото-

рое может потенциально приводить к снижению всасывания кальция в кишечнике, развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышению риска переломов, особенно у пожилых лиц [1].

В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, при уровне 25(OH)D ≥20 и <30 нг/мл диагностируется недостаточность витамина D, при уровне 25(OH)D <20 нг/мл – дефицит витамина D, при уровне 25(OH)D <10 нг/мл – тяжелый дефицит витамина D [1].

Дефицит и недостаточность витамина D широко распространены во многих странах мира [1, 2]. В Российской Федерации дефицит и недостаточность 25(OH)D выявлялись у 70–95% обследованных взрослых лиц [4–11]. Показано снижение содержания витамина D в весенний период [5, 6, 9].

Риск дефицита витамина D повышен у лиц с избыточной массой тела, что объясняется секвестрацией его в подкожных жировых депо и снижением биодоступности [2]. Вероятность дефицита витамина D увеличивается при синдроме мальабсорбции, нефротическом синдроме, печеночно-клеточной недостаточности и хронической болезни почек (ХБП) [1]. Причинами этого являются, соответственно, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов, потеря витамина D в комплексе со связывающим белком и нарушение процессов активации витамина D в печени и почках [1, 2].

К группе риска развития тяжелого дефицита витамина D относятся пациенты с заболеваниями костей (рахит, остеомаляция, остеопороз) и вторичным гиперпаратиреозом, так как дефицит витамина D является одной из возможных причин данных заболеваний [1, 2]. Другими факторами риска тяжелого дефицита витамина D являются ожирение, ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>), синдром мальабсорбции, печеночная недостаточность, гранулематозные и лимфопролиферативные заболевания, возраст старше 60 лет, беременность и лактация, прием лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, антиретровирусных, противогрибковых, противоэпилептических, орлистата) [1].

Изучение статуса витамина D в российской популяции является актуальным [4–8]. Российскими исследователями выявлено снижение содержания витамина D у лиц с заболеваниями эндокринной системы [12]. Анализ уровня витамина D сыворотки крови пациентов с эндокринной патологией является актуальным в связи с небольшим числом подобных исследований, что и обусловило цель нашего исследования.

Цель исследования: изучить частоту дефицита и недостаточности витамина D в группе пациентов с эндокринными заболеваниями.

### Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование: анализ историй болезни пациентов с эндокринными заболеваниями, госпитализированных в эндокринологическое отделение КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» (КОГБУЗ «КОКБ»). Критериями включения являлись: выписка из эндокринологического отделения КОГБУЗ «КОКБ» в период с 01.08.2021 по 31.04.2022, отсутствие приема холекальциферола в любой форме в течение не менее 6 предшествующих месяцев, определение 25(OH)D во время госпитализации, отсутствие критериев невключения. Критериями невключения являлись: величина расчетной СКФ по формуле СКД-ЕРИ <60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> или отсутствие данных о величине СКФ / уровне креатинина крови; субкомпенсированный или декомпенсированный цирроз печени, синдром мальабсорбции, злокачественные новообразования с метастазированием. Критериям включения соответствовали 26 пациентов в возрасте от 23 до 70 лет: 19 (73,1%) женщин и 7 (26,9%) мужчин.

### Методы исследования:

1. Общее клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, антропометрические обследования, измерение АД на обеих руках, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пульса, расчет индекса массы тела (ИМТ).

2. Лабораторная диагностика. Пациентам проводилось показанное им лабораторное обследование. Определялись СКФ по формуле СКД-ЕРИ, общий и ионизированный кальций крови, неорганический фосфор крови, щелочная фосфатаза крови. У пациентов с СД определялась концентрация гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>). По показаниям методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа исследовался уровень интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) (референсный диапазон 14–65 пг/мл).

3. Определение уровня витамина D (25(OH)D) в сыворотке или плазме крови проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа.

Статистическая обработка данных. Нормальность распределения изучаемых параметров проверялась на основании кривых Колмогорова – Лиллиефорса. В связи с тем, что большинство данных не подчинялось нормальному распределению, данные представлены в виде Me {25%;75%} (Me – медиана, 25% и 75% – перцентили). Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась на основании T-критерия Манна – Уитни. Статистическая значимость различий качественных признаков оценивалась по критерию  $\chi^2$ , при ожидаемых числах  $\leq 5$  применялся двусторонний вариант точного критерия Фишера. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принят равным 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программ MS EXCEL, BIostat 4.03 и STATISTICA 6.1.

### Результаты исследования

В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов с эндокринными заболеваниями, у которых определен уровень 25(OH)D.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с эндокринными заболеваниями, у которых определен уровень 25(OH)D; Me {25;75}, n (%)

Параметр	Результаты	Референсный диапазон
Заболевания эндокринной системы		
Сахарный диабет	18 (69,2)	
Узловой (многоузловой) зоб	3 (11,5)	
Заболевания гипофиза, в том числе микроаденома гипофиза (кортикотропинома)	3 (11,5)	
гормонально-неактивная аденома гипофиза	1 (33,3)*	
гипопитуитаризм	1 (33,3)*	
Феохромоцитомы	1 (3,9)	
Паратиреоидэктомия по поводу первичного гиперпаратиреоза в анамнезе	1 (3,9)	
Клинические параметры		
Возраст, гг.	56 {44; 62}	
18–44	7 (26,9)	
45–59	8 (30,8)	
60–74	11 (42,3)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,3 {27,2; 34,5}	

Величина ИМТ: ≤18,5 кг/м <sup>2</sup> 19–24,9 кг/м <sup>2</sup> 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> ≥30 кг/м <sup>2</sup>	0 3 (11,5) 8 (30,8) 15 (57,7)	
Наличие артериальной гипертензии (АГ)	21 (80,8)	
Контролируемая / неконтролируемая АГ	6 (37,5) / 10 (62,5)	
Постоянная антигипертензивная терапия	17 (81)**	
СКФ, мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	92 {74,5; 108}	90–140
Кальций крови общий, ммоль/л	2,43 {2,23; 2,5}	2,15–2,5
Кальций крови ионизированный, ммоль/л	1,28 {1,23; 1,35}	1,13–1,32
Фосфор крови, ммоль/л	1,19 {1,1; 1,35}	0,8–1,45
Щелочная фосфатаза крови, ммоль/л	72,7 {51; 85}	40–150

Примечание: \* – от числа лиц с заболеваниями гипофиза; \*\* – от числа лиц с АГ.

Наиболее частым заболеванием эндокринной системы у обследованных лиц оказался СД; далее следовали заболевания ЩЖ и гипофиза. У двух пациентов СД-2 сочетался с манифестным гипотиреозом (послеоперационным и вследствие хронического

аутоиммунного тиреоидита). Основная часть пациентов имела избыточный вес и АГ. В таблице 2 представлена клиническая характеристика обследованных пациентов с СД.

Таблица 2

**Клиническая характеристика пациентов с СД, у которых определен уровень 25(ОН)D; Me {25;75}, n (%)**

Параметр	Результаты
Тип СД	
Сахарный диабет I типа (СД-1)	2 (11,1)*
Сахарный диабет II типа (СД-2)	16 (88,9)*
Пациенты с поздними осложнениями СД, в том числе с СД-1 с СД-2	17 (94,4) 1 (50)** 16 (100)**
Количество поздних осложнений у 1 пациента с СД	3 {2; 3}
Число пациентов с диабетической ретинопатией	9 (50)*
Число пациентов с диабетической нефропатией	2 (11,1)*
Число пациентов с диабетической нейропатией	16 (88,9)*
Диабетические макроангиопатии	7 (38,9)*
Наличие АГ	16 (88,9)
Постоянная антигипертензивная терапия	13 (81,3) ^
НbA <sub>1c</sub> , %	8,1 {7,4; 10}

Примечание: \* – от числа лиц с СД; \*\* – от числа лиц с соответствующим типом СД; ^ – от числа пациентов с АГ

Содержание 25(ОН)D в группе варьировало от 5,72 до 29 нг/мл (17,47 {14,5; 20,63} нг/мл). Ни в одном случае не был выявлен адекватный уровень витамина D. Тяжелый дефицит 25(ОН)D обнаружен у 2 (7,7%) пациентов, дефицит 25(ОН)D – у 16 (61,5%) пациентов, недостаточность 25(ОН)D – у 8 (30,8%) пациентов. На рис. 1 представлено распределение пациентов в зависимости от содержания витамина D.

Уровень ПТГ исследован у 9 пациентов. Концентрация интактного ПТГ у обследованных лиц составила 34,8 {23,6; 54} пг/мл при референсном диапазоне 14–65 пг/мл. Превышение референсного диапазона обнаружено в одном случае (11,1%), расценено как вторичный гиперпаратиреоз вследствие дефицита витамина D в связи с отсутствием других причин повышения ПТГ.

Дефицит витамина D (25(ОН)D <20 нг/мл) выявлен у 80% пациентов с ожирением (12/15), тяжелый дефицит 25(ОН)D обнаружен в двух случаях (женщины с ИМТ 34,5 и 36,3 кг/м<sup>2</sup>).

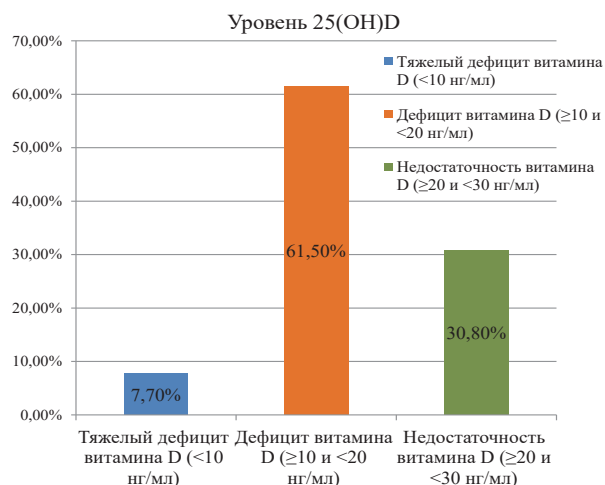


Рис. 1. Частота выявления дефицита и недостаточности витамина D у пациентов с эндокринными заболеваниями

Не выявлены статистически значимые различия частоты дефицита 25(ОН)D (<20 нг/мл) и тяжелого дефицита 25(ОН)D (<10 нг/мл) в зависимости от наличия ожирения (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) ( $\chi^2$ , двусторонний вариант точного критерия Фишера при ожидаемых числах  $\leq 5$ ). Отсутствовала статистически значимая

корреляционная связь между уровнем 25(ОН)D крови и величиной ИМТ ( $r_s$ ,  $p > 0,05$ ).

В таблице 3 представлены данные об уровне 25(ОН)D у пациентов с эндокринными заболеваниями в зависимости от демографических и клинических параметров.

Таблица 3

**Уровень 25(ОН)D у пациентов с эндокринными заболеваниями в зависимости от демографических и клинических параметров; Ме {25;75}**

Параметр	Уровень 25(ОН)D, нг/мл	p*
Пол		
– мужской (n=7)	17,4 {14,5; 19}	0,87
– женский (n=19)	20,6 {13,6; 22,1}	
Возраст		
– старше 60 лет (n=11)	18,4 {14,4; 23,1}	0,52
– младше 60 лет (n=15)	17,3 {14,5; 20,6}	
Статус питания		
– наличие ожирения (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> , n=15)	17,5 {14,4; 19}	0,39
– отсутствие ожирения (ИМТ <30 кг/м <sup>2</sup> , n=11)	17,4 {14,5; 25,3}	
Заболевания эндокринной системы		
– СД (n=18)	16,9 {14,4; 21,6}	0,58
– другая эндокринная патология (n=8)	18,4 {16; 20,6}	

Примечание: \* – на основании T-критерия Манна – Уитни.

## Обсуждение

Резюме по результатам исследования. У всех обследованных пациентов с заболеваниями эндокринной системы уровень 25(ОН)D (нг/мл) соответствовал его дефициту или недостаточности.

Ограничениями исследования являются ретроспективный характер и небольшой объем группы (выборка формировалась сплошным методом).

Содержание 25(ОН)D крови изучено у пациентов, выписанных из эндокринологического отделения КОГБУЗ «КОКБ» в период с 1 августа 2021 года по 30 апреля 2022 года. В исследование включены все пациенты, у которых во время госпитализации был определен уровень 25(ОН)D, не получавшие исходно препараты холекальциферола, с величиной СКФ более 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, без явлений печеночно-клеточной недостаточности.

Большая часть пациентов (69,2%) имела СД, в основном СД-2. СД-2 типично сочетается с ожирением или избыточной массой тела, а также с АГ, поэтому обнаруженная значительная частота избыточного веса и АГ представляется закономерной.

В российском многоцентровом регистровом исследовании дефицит витамина зафиксирован у 39,3% обследованных, его недостаточность – у 32,8% обследованных (суммарно пониженный уровень 25(ОН)D обнаружен в 72,1% случаев), нормальный уровень витамина D – у 27,8% обследованных [4–6]. В данное исследование включались лица не старше 50 лет и имевшие массу тела не более 100 кг.

В обследованной нами группе содержание 25(ОН)D крови варьировало от 5,72 до 29 нг/мл (17,47 {14,5; 20,63} нг/мл); медиана и интерквартильный интервал в группе соответствовали дефициту витамина D. Дефицит 25(ОН)D обнаружен у 18 (69,2%) пациентов, недостаточность – у 8 (30,8%) пациентов; лица с адекватными уровнями 25(ОН)D (>30 нг/мл) отсутствовали. Мы выявили большую долю лиц с дефицитом 25(ОН)D и отсутствие пациентов с нормальными его уровнями, что может объясняться небольшим объемом нашей группы и включением в нее

пациентов независимо от их возраста и веса. Возраст старше 50 лет имели 17 (65,4%) пациентов. Показано [1, 2], что вероятность развития дефицита витамина D увеличивается с возрастом в связи со снижением выработки витамина D в коже [1, 2].

В российском регистровом исследовании [4–6] более низкий уровень витамина D обнаружен у мужчин и у лиц до 25 лет. Возраст старше 60 лет является фактором риска тяжелого дефицита витамина D [1]. Суплотова Л.А. и соавт. [11] не выявили у жителей Тюменского региона взаимосвязей статуса витамина D с возрастом и полом (дефицит и недостаточность витамина D с одинаковой частотой встречались у мужчин и женщин). У наших пациентов, характеризовавшихся небольшим числом мужчин и лиц молодого возраста, не было различий в уровнях 25(ОН)D в зависимости от пола и возраста.

Ожирение является доказанным фактором риска развития дефицита витамина D в связи депонированием его в подкожных жировых депо и снижением биодоступности [2]. Показано более частое выявление дефицита витамина D у лиц с ожирением [11]. В нашей группе ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> имели 57,7% пациентов. Мы не обнаружили различий уровней 25(ОН)D в зависимости от наличия ожирения, что может объясняться высокой долей лиц с ожирением в группе.

Е.А. Пигарова и Л.К. Дзеранова [12] обнаружили дефицит или недостаточность витамина D у большинства обследованных пациентов с эндокринными заболеваниями. Медианы уровней 25(ОН)D у обследованных ими пациентов с эндокринопатиями составили 14,6–15,9 нг/мл в зависимости от нозологической формы, 18,8 нг/мл – в контрольной группе практически здоровых лиц. При этом пациенты с СД-2 и первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) не имели адекватных уровней 25(ОН)D (>30 нг/мл), пациенты с акромегалией и кортикотропиномами имели их лишь в 4% и 5% случаев. Дефицит 25(ОН)D (<20 нг/мл) зарегистрирован авторами у 76% пациентов с СД-2, 61% – с ПГПТ, 68% – с акромегалией, 73% – с кортикотропиномами. Частота тяжелого де-

фицита 25(ОН)D (<10 нг/мл) варьировала от 4% до 27% в зависимости от нозологической формы.

В нашей группе отсутствовали лица с адекватным уровнем 25(ОН)D, дефицит витамина D имелся у 69,2% пациентов (в том числе тяжелый – у 7,7% пациентов). Полученные нами данные соотносятся с результатами исследования Пигаровой Е.А. и Дзерановой Л.К. [12].

К.А. Черепанова и соавт. [13] обнаружили у пациентов с СД-2 дефицит витамина D в 73,4% случаев, недостаточность – в 13,3% случаев. Медианное значение 25(ОН)D, соответствующее его дефициту, обнаружено у пациентов с СД-2 О.Н. Фазуллиной и соавт. [14].

Мы выявили пониженный уровень 25(ОН)D у пациентов с СД (преимущественно СД-2), не обнаружив различий содержания 25(ОН)D у пациентов с СД и с другой эндокринной патологией. Полученный нами результат соотносится с данными [12], не обнаружившими различий уровней 25(ОН)D у пациентов с СД-2, ППП, акромегалией и кортикотропиномой.

Таким образом, у всех обследованных нами пациентов с эндокринными заболеваниями выявлен пониженный уровень 25(ОН)D крови. Дефицит 25(ОН)D обнаружен у 61,5% пациентов, тяжелый дефицит 25(ОН)D – у 7,7% пациентов, недостаточность 25(ОН)D – у 30,8% пациентов. Уровни 25(ОН)D не различались в зависимости от пола, возраста, наличия СД и ожирения. Результаты показывают актуальность проблемы дефицита и недостаточности витамина D, в том числе у лиц с эндокринной патологией.

## Выводы

1. В группе пациентов с эндокринными заболеваниями тяжелый дефицит 25(ОН)D крови выявлен у 2 (7,7%) пациентов, дефицит 25(ОН)D – у 16 (61,5%) пациентов, недостаточность 25(ОН)D обнаружена у 8 (30,8%) пациентов. Концентрация 25(ОН)D в группе составила 17,47 {14,5; 20,63} нг/мл.

2. Среди обследованной группы пациентов с заболеваниями эндокринной системы отсутствовали лица с адекватным уровнем 25(ОН)D крови.

3. У обследованных пациентов с эндокринными заболеваниями не выявлены различия уровня 25(ОН)D в зависимости от пола, возраста, наличия ожирения и СД.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература / References

1. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D». 2021 г. 61 с. [Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov «Defitsit vitamina D». 2021. 61 p. (In Russ.) Доступно по: [https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/d\\_2021.pdf](https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/d_2021.pdf). Ссылка активна на 18.03.2023.

2. Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Курбанова В.В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита // Медицинский совет. 2018. №4. С. 90-99. [Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A., Kurbanova V.V. Osteal and extraosteal effects of vitamin D and its opportunities of medication

correction of its deficiency. *Meditsinskiy sovet*. 2018;(4):90-99. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-90-99>.

3. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D при эндокринных заболеваниях // Лабораторная служба. 2021. Т.10. №2. С.34-46. [Pigarova E.A., Povalyaeva A.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Ya. The role of vitamin D in endocrine diseases. *Laboratory Service*. 2021. T.10. №2. С. 34-46. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/labs20211002134>.

4. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе Н.Н., Поваляева А.А., Трошина Е.А. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования // Остеопороз и остеопатии. 2020. 23. №4. С. 4-12. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Katamadze N.N., Povalyaeva A.A., Troshina E.A. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of the multicenter cross-sectional randomized study. *Osteoporosis and bone diseases*. 2020;23(4):4-12 (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo1270>.

5. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // Проблемы эндокринологии. 2021. Т.67. №2. С. 84-92. [Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Troshina E.A. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84-92. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12736>.

6. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Каронова Т.Л., Трошина Е.А. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. №10. С.1209-1216. [Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Karonova T.L., Troshina E.A. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(10):1209-1216. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201071.

7. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // Остеопороз и остеопатии. 2018. Т.21. №3. С.15-20. [Petrushkina A.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(3):15-20. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/osteo10038>.

8. Малявская С. И., Кострова Г. Н., Лебедев А. В., Голышева Е. В., Карамян В.Г. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска // Экология человека. 2018. №1. С.60-64. [Malyavskaya S.I., Kostrova G.N., Lebedev A.V., Golyshcheva E.V., Karamyan V.G. 25(ОН)D levels in the population of Arkhangelsk city in different age groups. *Ekologiya cheloveka*. 2018;(1):60-64. (In Russ.)].

9. Хазова Е.Л., Ширинян Л.В., Зазерская И.Е., Барт В.А., Васильева Е.Ю. Сезонные колебания уровня 25-гидроксиколекальциферола у беременных, проживающих в Санкт-Петербурге // Гинекология. 2015. Т. 17. №4. С. 38-42. [Khazova E.L., Shirinyan L.V., Zazerskaya I.E., Bart V.A., Vasil'yeva E.Yu. Season fluctuations of level of

25-hydroxycholecalciferol in pregnant women living in Saint-Petersburg. *Gynecology*. 2015;17(4):38-42. (In Russ.)

10. Нурлыгаянов Р.З., Сыртланова Э.Р., Минасов Т.Б., Борисов В.И. Уровень витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в Республике Башкортостан, в период максимальной инсоляции // Остеопороз и остеопатии. 2015. №1. С. 7-9. [Nurlygayanov R.Z., Syrtlanova E.R., Minasov T.B., Borisov V.I. The level of vitamin D in people older than 50 years residing in the republic of Bashkortostan in the period of maximum insolation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(1):7-9. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/osteo201517-9>.

11. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Статус витамина D у жителей Тюменского региона // Ожирение и метаболизм. 2019. Т.16. №2. С.69-74. [Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Rozhinskaya L.Ya. Vitamin D status in residents of Tyumen region. *Obesity and metabolism*. 2019. T.16. №2. С. 69-74. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/omet10162>.

12. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Высокая распространенность низких уровней витамина D при эндокринных заболеваниях // Ожирение и метаболизм. 2021.

T.18. №4. С. 398-405. [Pigarova E.A., Dzeranova L.K. High prevalence of low vitamin D levels in endocrine disorders. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):398-405. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/omet12799>.

13. Черепанова К.А., Корчин В.И., Угорелова Е.А., Корчина Т.Я. Обеспеченность витамином D пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе // Журнал микробиологических исследований. 2020. Т.8. №1. С. 45-53. [Cherepanova K.A., Korchin V.I., Ugorelova E.A., Korchina T.Ya. Vitamin D levels in patients with type 2 Diabetes living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug. *Journal of Medical and Biological Research*. 2020;8(1):45-53. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.45>.

14. Фазулина О.Н., Корбут А.И., Дашкин М.В., Климонтов В.В. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2020. Т.23. №5. С.424-433. [Fazullina O.N., Korbut A.I., Dashkin M.V., Klimontov V.V. Risk factors for decreased bone mineral density in men with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):424-433. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12383>.

УДК 616-036.22:616-06

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-21-28

## ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И РИСКА СМЕРТИ ВЗРОСЛЫХ СТАЦИОНАРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В Г. САСОВО РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Скопина Ю.А., Блошкина Н.И., Скопин П.И., Шокина С.В., Зорькин М.В., Горган И.В.

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия (430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), e-mail: [skopina@bk.ru](mailto:skopina@bk.ru)

Целью исследования являлся анализ сопутствующей патологии и исходов у госпитализированных в межрайонный медицинский центр пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19. Нами было проведено ретроспективное обсервационное исследование в ГБУЗ «Сасовский межрайонный медицинский центр» на основе выборки из 1054 пациентов, госпитализированных с 01.01.2021 по 31.12.2021. Основной конечной точкой в исследовании была частота внутрибольничной смерти пациентов, ассоциированной с COVID-19, вторичными анализируемыми показателями были частота использования ИВЛ и продолжительность госпитализации. На основании исследования были сделаны следующие выводы: коморбидность является ведущим фактором прогноза внутрибольничной летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19, однако следует учитывать возрастные особенности пациентов, степень поражения легких по КТ и такие лабораторные показатели, как уровень D-димера и лейкоцитоз. При этом отношение рисков смерти прогрессивно увеличивается при нарастании числа сопутствующих заболеваний и достигает максимума при наличии трех и более болезней. Одной из наиболее частых сопутствующих патологий, существенно влияющей на прогноз заболевания, является ишемическая болезнь сердца.

Ключевые слова: COVID-19, факторы риска, сопутствующие заболевания, прогноз, внутрибольничная летальность, коморбидность.

## ASSESSMENT OF THE CLINICAL COURSE AND RISK OF DEATH IN ADULTS WITH COVID-19 IN SASOVO CITY, RYAZAN REGION: A RETROSPECTIVE SINGLE-CENTER COHORT STUDY

Skopina Yu.A., Bloshkina N.I., Skopin P.I., Shokina S.V., Zor'kin M.V., Gorgan I.V.

N.P. Ogarev Mordovian State University, Saransk, Russia (430005, Republic of Mordovia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68), e-mail: [skopina@bk.ru](mailto:skopina@bk.ru)

The aim of the study was to analyze comorbidity and outcomes in patients with a severe course of the novel coronavirus infection COVID-19 hospitalized to the interdistrict medical center. We conducted a retrospective observational study at Sasovo Interdistrict Medical Center. 1054 patients hospitalized from 01/01/2021 to

12/31/2021 took part in the research. The incidence of in-hospital death associated with COVID-19, frequency of a ventilator use and duration of hospitalization were analyzed. Based on the study, the following conclusion was made. Comorbidity is the leading predictor of in-hospital mortality in hospitalized patients with COVID-19. However, patient's age, the degree of lung damage on CT, and laboratory parameters such as D-dimer level and leukocytosis should be taken into account. At the same time, the risk of death progressively increases with an increase in the number of concomitant diseases and reaches a maximum in the presence of three or more diseases. One of the most common comorbidities that significantly affects the prognosis of the disease is coronary heart disease.

Keywords: COVID-19, risk factors, prognosis, in-hospital mortality, comorbidity.

## Введение

Коронавирусная инфекция известна еще с 1965 г., когда Д. Тиллер с коллегами выделил возбудителя данного заболевания из носоглотки при остром рините [1]. Коронавирусы представляют собой семейство оболочечных одноцепочечных РНК-вирусов, у представителей которых на поверхности вирусной частицы были выявлены пепломеры – булавовидные шипы, имеющие вид короны. До 2002 г. коронавирусы чаще всего рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами. Но с того же 2002 г. в литературе впервые начали фиксироваться случаи заболевания с летальным исходом, вызванные коронавирусом SARS-CoV из рода *Betacoronavirus* [2]. В 2002–2003 годах SARS-CoV был первоначально выявлен в Гуандуне, Китай, а затем распространился на 17 стран, вызвав более 8000 случаев заболевания [3, 4]. Затем, примерно 10 лет спустя, в 2012–2013 гг., был зарегистрирован ближневосточный респираторный синдром (MERS), также вызванный коронавирусом MERS (MERS-CoV), в основном в странах Ближнего Востока [5]. О вспышке MERS также сообщалось в Южной Корее в 2017 г. [3].

В декабре 2019 года кластер случаев «пневмонии неизвестного происхождения» был зарегистрирован в городе Ухане провинции Хубэй Китайской Народной Республики [6]. 2020 год начался с пандемии, вызванной SARS-CoV-2 – вирусом с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящимся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*, который представляет серьезную опасность для здоровья населения. Ключевой особенностью этих трех β-коронавирусов является их способность реплицироваться в эпителиальных клетках и пневмоцитах нижних дыхательных путей у человека и таким образом вызывать пневмонию [3, 7], а в тяжелых случаях – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) служит функциональным клеточным рецептором как для SARS-CoV, так и для SARS-CoV-2 [8].

По состоянию на 1 июня 2021 года более 171 млн жителей планеты были инфицированы коронавирусом, а свыше 3,5 млн пациентов скончались с подтвержденным диагнозом COVID-19 [9]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) указала, что пожилые люди, а также лица с сопутствующими заболеваниями подвергаются более высокому риску развития тяжелой формы заболевания COVID-19 [10].

Для новой коронавирусной инфекции характерен мультисистемный характер. Так, в патологический процесс могут быть вовлечены, помимо респираторной системы, и сердечно-сосудистая, мочевыделительная, гепатобилиарная системы, гладкая и поперечно-полосатая мускулатура, а реже и другие

системы организма. При этом стоит учитывать возможность наличия хронической сопутствующей патологии, особенно у пациентов старшей возрастной группы, относящейся к группе риска. В таком случае мы можем говорить уже об особенностях патогенеза, клинической картины и особенностей лечения для коморбидного пациента. Под коморбидностью, в свою очередь, понимают состояние, при котором у пациента имеется два или более хронических заболевания, патогенетически связанных между собой, возникающих одновременно или по очередности [9].

В ряде исследований были выявлены прогностические факторы, связанные с повышенным риском тяжелого заболевания и смерти при COVID-19. Это пожилой возраст, мужской пол, курение, наличие сопутствующих заболеваний [10].

Среди конкретных состояний, по данным литературы, статистически значимо повышали вероятность неблагоприятного исхода следующие: сахарный диабет, психические нарушения, ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения (в том числе в анамнезе), острый инфаркт миокарда (в том числе в анамнезе), хроническая сердечная недостаточность, аритмии, онкологические заболевания (включая онкогематологические), хроническая болезнь почек [11].

Общенациональное южнокорейское исследование «случай – контроль», основанное на страховой базе данных Health Insurance Review & Assessment Service и включающее данные на 219 961 пациента, выявило взаимосвязь между более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и пожилым возрастом, сопутствующим диабетом, ревматоидным артритом, хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей, хронической почечной недостаточностью, а также употреблением психоактивных веществ и шизофренией [12]. У пациентов, перенесших геморрагический или ишемический инсульт, риск развития критического течения и летального исхода COVID-19 в 3 раза выше [13].

В однофакторных регрессионных моделях Кокса сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет II типа, ожирение и солидные опухоли ассоциировались с летальным исходом, однако только ИБС, сахарный диабет и ожирение сохранили статистическое значение в многофакторной модели, построенной по всем признакам с поправкой по полу и возрасту. При этом отношение рисков смерти прогрессивно увеличивалось при нарастании числа сопутствующих заболеваний и достигало максимума при наличии трех и более [14].

В ретроспективном исследовании, выполненном в Федеральном дистанционном консультативном центре анестезиологии и реаниматологии для взрослых пациентов с COVID-19 на базе Первого МГМУ



им. И.М. Сеченова, пришли к следующему выводу: среди умерших пациентов артериальная гипертония, ХОБЛ встречались значительно чаще, чем у выживших. Тем не менее, в отличие от других авторов, роль артериальной гипертонии и ХОБЛ как независимых факторов, ассоциируемых с риском смерти у больных с тяжелым течением COVID-19, не подтвердилась. В то же время ИБС ассоциировалась с достоверным увеличением риска смерти больных, госпитализированных в ОРИТ. Ожирение и сахарный диабет II типа не только часто встречаются у больных с тяжелым течением COVID-19, которым требуется госпитализация в ОРИТ, но и являются независимыми факторами, ассоциирующимися с повышенным риском смерти. Частота других сопутствующих заболеваний, которые теоретически могут повысить риск смерти больных с тяжелым течением COVID-19, в том числе злокачественных опухолей, гемобластозов, ревматических аутоиммунных заболеваний (таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) и ВИЧ-инфекции, в исследованной когорте была низкой [14].

COVID-19 приобрел характер пандемии и охватил практически весь мир, но влияние сопутствующей патологии на течение и исход данного заболевания остается до конца не изученным.

Цель исследования: анализ сопутствующей патологии и исходов у госпитализированных в межрайонный медицинский центр пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19.

## Материал и методы

Нами было проведено ретроспективное обсервационное исследование в Государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Сасовский межрайонный медицинский центр». Данное учреждение обслуживает население 5 муниципалитетов, общая численность обслуживаемого контингента – 39 095 тыс. человек. Сасовский ММЦ имеет 2 койки интенсивной терапии и инфекционный стационар на 60 коек, однако в период эпидемии COVID-19, количество коек интенсивной терапии было увеличено до 4, коек инфекционного стационара – до 100.

Были проанализированы медицинские карты пациентов, госпитализированных в ГБУ РО «Сасовский ММЦ» с 01.01.2021 по 31.12.2021 по экстренным показаниям с клиническим диагнозом: коронавирусная инфекция COVID-19. Лабораторное подтверждение диагноза обеспечивалось за счет тестирования образцов, полученных путем мазков с носовой и орофарингеальных слизистых оболочек, методом амплификации нуклеиновых кислот на SARS-CoV-2 в ГБУ Рязанской области «Областной клинический кожно-венерологический диспансер».

В процессе исследования изучены истории болезни пациентов, включая результаты лабораторных анализов и рентгенологических исследований (процент поражения легких). Исходное лабораторное тестирование цельной крови, а также плазменных и сывороточных биомаркеров у всех пациентов проводилось не позднее 48 часов с момента госпитализации и далее повторялось по клиническим показаниям.

Из этих показателей оценены результаты общего анализа крови, уровни С-реактивного белка, глюкозы, АлТ, АсТ, ЛДГ, креатинина, мочевины, билирубина, холестерина, МНО, АЧТВ, Д-димера. Также ретроспективно были проанализированы проведенные лечебные мероприятия, включая время начала и продолжительность ИВЛ, назначение медикаментозного лечения (антибактериальные и противовирусные препараты, вазопрессоры, иммуномодуляторы – кортикостероиды, антагонисты рецепторов интерлейкина-6).

Основной конечной точкой в исследовании была частота внутрибольничной смерти пациентов, ассоциированной с COVID-19, вторичными анализируемыми показателями были частота использования ИВЛ и продолжительность госпитализации.

Статистический анализ проведен с использованием компьютерного программного обеспечения Jamovi, версия 2.3 (получено с <https://www.jamovi.org>). Нормальность распределения переменных оценивали тестом Колмогорова – Смирнова. Сравнение групп непрерывных переменных выполняли с использованием U-критерия Манна – Уитни, категоризированных переменных с помощью критерия  $\chi^2$ . Для выявления факторов, повышающих риск смертельного исхода COVID-19, был проведен многомерный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Непрерывные переменные представлены в статье как медиана  $\pm$  стандартное отклонение, категориальные переменные – в виде процентов. Статистически значимыми считали показатели с уровнем  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В период с 1 января по 31 декабря 2021 года в ГБУ РО «Сасовский ММЦ» с клиническим диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19 были госпитализированы 1054 пациента. Из них 729 пациентов были доставлены скорой медицинской помощью. После проведенного лечения был выписан 931 (88,3%) пациент. Средняя продолжительность нахождения в стационаре для выписанных пациентов составила 15 койко-дней. Среди пациентов 52,8% составили женщины, 47,2% – мужчины. Средний возраст пациентов составил  $71,2 \pm 7,6$  (33–90) года, среднего возраста пациентов женского пола –  $73,1 \pm 5,9$  года, мужского пола –  $67,7 \pm 8,2$  года. Среди пациентов 757 (71%) имели ожирение (ИМТ  $\geq 30$ ), а 130 (12,3%) имели ожирение III–IV степени. У 972 (92,2%) пациентов имелось хотя бы одно сопутствующее заболевание (см. табл. 1), 855 (81%) пациентов можно назвать коморбидными, т. е. пациенты имели два и более сопутствующих заболеваний.

Из всех сопутствующих патологий наиболее частыми определены (см. табл. 1): артериальная гипертония (58%), сахарный диабет обоих типов (20,7%), ишемическая болезнь сердца (19%), хроническая болезнь почек (13,9%), хроническая ишемия головного мозга (8,1%), хроническая обструктивная болезнь легких или интерстициальная болезнь легких (6,8%), активное онкологическое заболевание (2,4%), цирроз печени (0,47%).

## Характеристика исследуемой группы пациентов на момент госпитализации

	Общее количество (n=1054)	Умершие (n=123)	Выжившие (n=931)	Уровень значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска	Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом
<b>Пол</b>					
Мужчины	569 (54%)	51 (41,4%)	518 (55,6%)	8,227	0,091 незначительная
Женщины	485 (46%)	72 (58,5%)	413 (44,3%)	8,227	0,091 незначительная
<b>Возраст (лет)</b>					
30–39	9 (0,8%)	0	9 (0,9%)	0,329	0,091 незначительная
40–49	78 (7,4%)	3 (2,4%)	75 (8%)	4,216	0,069 незначительная
50–59	215 (20,4%)	11 (8,9%)	204 (21,9%)	10,469	0,103 слабая
60–69	303 (28,7%)	19 (15,4%)	284 (30,5%)	11,302	0,106 слабая
70–79	348 (33%)	25 (20,3%)	323 (34,7%)	9,503	0,098 незначительная
80–89	96 (9,1%)	61 (49,6%)	35 (3,7%)	270,191	0,455 относительно сильная
≥90	5 (0,5%)	4 (3,2%)	1 (0,1%)	16,582	0,145 слабая
<b>Наиболее распространенная сопутствующая патология</b>					
Артериальная гипертензия	612 (58%)	96 (75,6%)	516 (55,4%)	21,919	0,146 слабая
Ишемическая болезнь сердца	201 (19%)	82 (66,7%)	119 (12,7%)	200,924	0,403 относительно сильная
Сахарный диабет (I или II типа)	219 (20,7%)	52 (42,3%)	167 (17,9%)	37,634	0,189 слабая
Хроническая обструктивная болезнь легких или интерстициальная болезнь легких	72 (6,8%)	38 (30,8%)	34 (3,6%)	122,445	0,328 средняя
Хроническая болезнь почек	147 (13,9%)	53 (43,1%)	94 (10,1%)	95,809	0,292 средняя
Цирроз печени	5 (0,47%)	1 (0,8%)	4 (0,4%)	0,014	0,018 незначительная
Активное онкологическое заболевание (солидное или системное)	26 (2,4%)	6 (4,8%)	20 (2,1%)	2,326	0,056 незначительная
Хроническая ишемия головного мозга	85 (8,1%)	31 (25,2%)	54 (5,8%)	52,583	0,223 средняя
<b>Индекс массы тела</b>					
≥30	395 (37,5%)	41 (33,3%)	354 (38%)	0,830	0,031 незначительная
≥35	232 (22%)	38 (30,9%)	194 (20,8%)	5,828	0,078 незначительная
≥40	130 (12,3%)	52 (42,3%)	78 (8,3%)	112,348	0,314 средняя
<b>Жалобы при госпитализации</b>					
Слабость	936 (88,8%)	98 (79,6%)	838 (90%)	4,039	0,048 незначительная
Лихорадка	883 (83,7%)	101 (82,1%)	782 (83,9%)	0,162	0,016 незначительная
Одышка	652 (61,8%)	70 (56,9%)	582 (62,5%)	8,725	0,079 незначительная
Кашель	488 (46,3%)	41 (33,3%)	447 (48%)	8,835	0,094 незначительная
Диарея	97 (9,2%)	11 (8,9%)	86 (9,2%)	0,004	0,003 незначительная
Боль в горле	53 (5%)	3 (2,4%)	50 (5,4%)	1,389	0,043 незначительная

<b>Изменения в легких при инициальной КТ</b>					
Консолидация	651 (61,7%)	108 (87,8%)	543 (68,3%)	38,745	0,191 слабая
Затемнение по типу «матового стекла»	822 (77,9%)	102 (82,9%)	720 (77,3%)	1,666	0,043 незначительная
Двухсторонняя инфильтрация	799 (75,8%)	116 (94,3%)	683 (73,3%)	24,863	0,155 слабая
SpO <sub>2</sub>	93,3±2,4	89,4±2,7	95,3±2,1	p=0.08	

Таблица 2

## Лабораторные показатели крови у пациентов при госпитализации

	Общее количество (n=1054)	Умершие (n=123)	Выжившие (n=931)	Уровень значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска	Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом
Гемоглобин, г/л Анемия	131±7,4 124 (11,7%)	128±10,7 37 (30,1%)	132±8,4 87 (9,3%)	p>0,05 43,030	0,202 средняя
Количество тромбоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л Тромбоцитопения (<100 ×10 <sup>9</sup> /л)	189,7±13,1 22 (2,1%)	161,4±9,6 18 (14,6%)	196,6±12,7 4 (0,4%)	<b>p=0,02</b> 100,424	0,304 средняя
Количество лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л <4,0 4,0–9,0 >9,0	5,8±0,63 38 (3,6%) 937 (88,9%) 79 (7,5%)	9,2±0,83 6 (4,8%) 62 (50,4%) 55 (44,7%)	5,0±0,45 32 (3,4%) 875 (93,9%) 24 (2,6%)	<b>p&lt;0,001</b> 0,301 204,688 272,185	0,025 незначительная 0,407 относительно сильная 0,457 относительно сильная
Количество лимфоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л Лимфоцитопения (<0,8 ×10 <sup>9</sup> /л)	1,14±0,11 385 (36,5%)	0,78±0,18 77 (62,6%)	1,23±0,11 308 (33,1%)	<b>p=0,03</b> 39,570	0,193 слабая
АлТ, М/Е Повышение АлТ (>40 М/Е)	36,8±4,6 257 (24,4%)	42,1±5,1 52 (42,3%)	32,3±6,1 205 (22%)	p>0,05 23,094	0,150 слабая
АлТ, М/Е Повышение АсТ (>40 М/Е)	34,5±3,9 212 (20,1%)	40,1±3,2 41 (33,3%)	33,8±5,0 171 (18,3%)	p>0,05 14,228	0,119 слабая
ЛДГ Повышение ЛДГ > 225 М/Е	207,6±15,7 274 (25,9%)	658,8±138,8 63 (51,2%)	189,1±34,5 211 (22,6%)	<b>p=0,001</b> 44,578	0,205 средняя
АЧТВ АЧТВ <25 сек.	35,2±2,7 118 (11,2%)	27,4±2,9 42 (34,1%)	39,7±5,4 76 (8,1%)	<b>p=0,04</b> 71,186	0,256 средняя
D-димер, нг/мл <500 >500–1000 >1000	560±98,5 (n=796) 375 (47,1%) 239 (30%) 182 (22,8%)	3825±671 (n=94) 6 (6,4%) 12 (12,7%) 76 (80,8%)	645±252,5 (n=702) 369 (52,5%) 227 (32,3%) 106 (15,1%)	<b>p&lt;0,001</b> 69,115 14,195 200,185	0,286 средняя 0,136 слабая 0,451 относительно сильная

## Осложнения основного заболевания и проводимые лечебные мероприятия

	Общее количество (n=1054)	Умершие (n=123)	Выжившие (n=931)	Уровень значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска	Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом
<b>Осложнения основного заболевания</b>					
Дыхательная недостаточность	553 (52,4%)	104 (84,5%)	449 (48,2%)	56,037 p<0,001	0,227 средняя
Острый респираторный дистресс-синдром	45 (4,2%)	37 (30,1%)	8 (0,8%)	219,899 p<0,001	0,421 относительно сильная
Сердечная недостаточность	127 (12%)	88 (71,5%)	39 (4,2%)	458,781 p<0,001	0,533 относительно сильная
Инфаркт миокарда	12 (1,1%)	12 (9,7%)	0	83,412 p<0,001	0,283 средняя
Полиорганная недостаточность	49 (4,6%)	48 (39%)	1 (0,1%)	362,476 p<0,001	0,510 относительно сильная
Коагулопатия	99 (9,4%)	94 (76,4%)	5 (0,5%)	726,262 p<0,001	0,641 сильная
Сепсис	30 (2,8%)	12 (9,7%)	18 (1,9%)	21,297 p<0,001	0,149 слабая
Вторичная инфекция	36 (3,4%)	36 (29,2%)	0	273,322 p<0,001	0,460 относительно сильная
<b>Лечение</b>					
Высокопоточная оксигенация через носовую канюлю	129 (12,2%)	82 (66,7%)	47 (5%)	378,331 p<0,001	0,517 относительно сильная
ИВЛ (интубация трахеи)	133 (12,6%)	109 (88,6%)	24 (2,6%)	721,650 p<0,001	0,640 сильная
Кортикостероиды	276 (26,2%)	107 (86,9%)	169 (18,1%)	262,817 p<0,001	0,449 относительно сильная
Антибиотики	554 (52,5%)	81 (65,8%)	473 (50,8%)	9,273 p=0,003	0,096 несущественная
Противовирусные препараты	451 (42,7%)	94 (76,4%)	357 (38,3%)	62,800 p<0,001	0,240 средняя
Антагонисты рецепторов интерлейкина-6	41 (3,8%)	25 (20,3%)	16 (1,7%)	95,694 p<0,001	0,295 средняя

Примечание: Уровень значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска – критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса; критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом – коэффициент сопряженности Пирсона (C).

Исходя из данных, приведенных в таблице 1, можно говорить о том, что на момент госпитализации наиболее значимыми факторами, влияющими на прогноз, был возраст в диапазоне от 80 до 89 лет, а также наличие ишемической болезни сердца, что согласуется с данными Yang J. с соавторами [6]. Следует отметить отсутствие зависимости тяжести течения заболевания от пола, хотя ретроспективный анализ, проведенный П.В. Глыбочко с соавт. [14], показал достоверную зависимость тяжести состояния с мужским полом. И, в отличие от данных Молочкова А.В.

с соавт. [11], не выявлено зависимости от таких заболеваний, как сахарный диабет, цирроз печени и наличие онкологических заболеваний. Обращает на себя внимание среднее влияние такого фактора, как ИМТ  $\geq 40$ , который часто указывают в числе неблагоприятных прогностических критериев в ряде исследований [12–13].

Из лабораторных показателей (по данным табл. 2) стоит отметить уровень D-димера, имеющий относительно сильное влияние на прогноз, что может быть связано с большей вероятностью тромбоэмбо-

лических осложнений, часто носящих фатальный характер. Также имеет влияние в прогностическом плане повышенный уровень лейкоцитов, причем не имеет значения степень его повышения (показатель  $4,0-9,0 \times 10^9$  и  $>9,0 \times 10^9$  имеют одинаковую силу связи между фактором риска и исходом). В свою очередь, наличие лимфоцитопении или лейкопении не имеет диагностической ценности для прогнозирования исходов заболевания.

Говоря о влиянии осложнений на прогноз заболевания, следует отметить острый респираторный дистресс-синдром, сердечную и полиорганную недостаточность, а также вторичное инфицирование как состояния, имеющие относительно сильную силу связи между фактором риска и исходом. Наибольшее же влияние на прогноз оказывает развитие коагулопатии, отмеченной у 76,4% умерших пациентов. Данный факт коррелирует и со значимым весом уровня D-димера во влиянии на прогноз. При этом развитие сепсиса имеет относительно слабую силу связи с негативным исходом для пациента.

Во время госпитализации 133 пациентам проводилась искусственная вентиляция легких (см. табл. 3), еще 251 пациент получал кислородную поддержку путем ингаляции кислорода через кислородную маску, 129 (12,2%) пациентов – через назальную канюлю. Среднее время нахождения пациентов на ИВЛ составило  $6,3 \pm 2,1$  дня (1–17), что является средним значением и в других центрах [12–14].

Рассматривая аспекты лечения, можно сделать вывод, что наибольшая сила связи с летальным исходом связана с таким фактором, как нахождение на ИВЛ с интубацией трахеи. У находившихся на ИВЛ показатель летальности 88,6%, что явно выше, чем в крупных медицинских центрах. По данным ретроспективного исследования, выполненного в Федеральном дистанционном консультативном центре анестезиологии и реаниматологии для взрослых пациентов с COVID-19 на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, средняя по России летальность пациентов ОРИТ, находившихся на ИВЛ, составила 76,5% [14]. Это можно объяснить как изначально более тяжелым состоянием пациента, в связи с которым и пришлось прибегнуть к искусственной вентиляции легких, так и возможностью развития дополнительных осложнений, связанных с манипуляцией (застойная, вентилятор-ассоциированная пневмония). Относительно сильно на прогноз влияли применение кортикостероидов и высокопоточная оксигенация через носовую канюлю, также применяемые при более тяжелом течении COVID-19.

К моменту проведения observational клинического исследования исход был известен у всех пациентов. Показатель внутрибольничной летальности среди больных с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, составил 11,7% (123 пациента), что не сильно отличается от показателей других авторов. Например, в Московской области, по данным Молочкова А.В. с соавт. [11], этот показатель составляет 9,2%. Большую часть пациентов со смертельным исходом составили женщины. 931 пациент был выписан из стационара в состоянии стабилизации, улучшения или излечения.

В 75,8% SARS-CoV-2-ассоциированная пневмония носила двусторонний характер поражения легочной ткани. Процент поражения легких варьировал от 4% до 80%. Преобладает КТ1 – вовлечение

до 25% паренхимы легких, легкая форма пневмонии с участками «матового стекла» – 47,1% пациентов, и КТ-2 – вовлечение от 25% до 50% легочной паренхимы, среднетяжелая форма пневмонии – 40% пациентов. 11,4% пациентов имели тяжелую форму пневмонии – КТ-3 – поражение от 50% до 75% легких. У 1,5% пациентов КТ-4 – вовлечение более 75% легочной паренхимы, критическая степень изменений.

К сожалению, дизайн нашего исследования не позволил оценить влияние коморбидности на тяжесть течения и исход COVID-19, т.е. усиления уровня значимости фактора наличия одного заболевания при наличии или отсутствии других условий. Хотя некоторые исследования [9, 11, 12] акцентируют внимание на прогрессивном увеличении рисков смерти при нарастании числа сопутствующих заболеваний и достижении максимума при наличии трех и более болезней.

### Заключение

При анализе результатов собственного исследования не обнаружено серьезных расхождений с данными других авторов [4–7, 12–14], наиболее частой сопутствующей патологией у госпитализированных пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 являются артериальная гипертензия (отмечена у 58% пациентов), ишемическая болезнь сердца (отмечена у 19% пациентов) и сахарный диабет (у 21% пациентов).

При этом в группе заболеваний, ассоциированных с высоким процентом развития летального исхода в исследуемой серии случаев, следует отметить прежде всего ишемическую болезнь сердца, имеющую относительно сильную связь с неблагоприятным прогнозом. Также среднюю по силе степень влияния имеют хроническая obstructивная болезнь легких, хроническая болезнь почек и хроническая ишемия головного мозга, встречавшиеся у 9%, 14% и 8% пациентов соответственно.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Источник финансирования научной работы и процесса публикации статьи – частное лицо.*

### Литература / References

1. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник для ВУЗов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Pokrovskiy V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K. Infektsionnye bolezni i epidemiologiya. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)]
2. Авдеев С.Н. и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». М.: МЗ РФ. 2021. [Avdeev S.N. Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)». Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.)]
3. De Wit E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature reviews microbiology*. 2016;14(8):523-534.
4. Zhong N.S. et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003 *The Lancet*. 2003;362(9393):1353-1358.

5. Zaki A.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(19):1814-1820.
6. Yang J. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patient: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;94:91-95.
7. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews microbiology*. 2019;17(3):181-192.
8. Bourgonje A.R. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of pathology*. 2020;251(3):228-248.
9. Абдурахманов И.У. и др. COVID-19 и коморбидная патология (обзор литературы) // The Scientific Heritage. 2021. №. 68-2. С. 56-64. [Abdurakhmanov I.U. COVID-19 and comorbid pathology (literature review). *The Scientific Heritage*. 2021; (68-2): 56-64. (In Russ.)]
10. Zaki N., Alashwal H., Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):1133-1142.
11. Молочков А.В. и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области // Альманах клинической медицины. 2020. Т.48. Спецвыпуск 1. С.1-10. [Molochkov A.V. Comorbid diseases and predicting the outcome of COVID-19: the results of observation of 13,585 patients who were hospitalized in hospitals in the Moscow region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(Suppl.)1: 1-10. (In Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-040.
12. Ji W. et al. Effect of underlying comorbidities on the infection and severity of COVID-19 in Korea: a nationwide case-control study. *Journal of Korean medical science*. 2020;35(25). DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e237.
13. Gasmi A. et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clinical Immunology*. 2021;224:108651. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108651.
14. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. 2020. №29(3). С.25-36. [Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 hospitalized for respiratory support in intensive care units. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;(29-3):25-36. (In Russ.)] DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.

УДК 616.61-089.881

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-28-32

## ОРИГИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ НЕФРОПЕКСИИ У ДЕТЕЙ

Тен Ю.В., Метальников А.И., Фролкова К.Р., Пономарева Е.В.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия (656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40), e-mail: rector@agmu.ru

Проблема нефроптоза и его лечения у детей остается одной из самых актуальных в современной урологии. Это связано с высокой частотой встречаемости данной патологии и ее социальной значимостью, так как осложненные случаи нефроптоза резко ухудшают качество жизни детей, а в дальнейшем и взрослых. Оперативное вмешательство является основным методом лечения нефроптоза и сопутствующих осложнений. Способы эндохирургической коррекции нефроптоза, существующие на сегодняшний день, повторяют «открытые» способы нефропексии практически во всех технических моментах. Следует отметить, что наряду с явными преимуществами, такими как наибольшая косметическая результативность при менее выраженной травматичности, на прежнем уровне остаются патогенетически обоснованные недостатки – отсутствие физиологической подвижности почки, развитие нефросклероза и оставление инородного тела внутри детского организма довольно опасно ввиду опасности отторжения и отсутствия его роста вместе с ростом фиксируемого органа. Нами произведено 95 нефропексий. У 3 детей был двусторонний нефроптоз. Наш способ хирургического лечения нефроптоза у пациентов детского возраста: люмботомия в X межреберье по Нагамацу производится без резекции ребра, затем осуществляется доступ в паранефральную клетчатку без повреждения брюшины путем «вывихивания» почки в рану с латеральной поверхности и сзади без отслойки брюшины, проведение ранее выделенных мышечных пучков под жировую капсулу и с фиксирующей «корзинки», что позволяет обеспечить мышечно-капсулярное сращение как по задней, так и по боковым поверхностям. Указанным выше способом было проведено 77 операций, при этом рецидивов заболевания не отмечалось. 18 пациентов были прооперированы классическим способом Лопаткина – Пытеля, выявлен 1 рецидив заболевания. Вертикализация и самостоятельная ходьба со 2-х суток, длительность койко-дней пребывания в стационаре сокращена до 1 недели, число рецидивов болезни – 1 пациент из 90 оперированных (1,1%).

Ключевые слова: нефроптоз, нефропексия, плавающая почка, дети, оперативное лечение.

## INNOVATIVE METHOD OF NEPHROPEXY IN CHILDREN

Ten Yu.V., Metal'nikov A.I., Frolova K.R., Ponomareva E.V.

Altay State Medical University, Barnaul, Russia (656038, Barnaul, Lenin Ave., 40), e-mail: rector@agmu.ru

The problem of nephroptosis and its treatment in children remains one of the most urgent in modern urology due to high incidence and social significance of this pathology, since complicated cases of nephroptosis drastically worsen quality of life of children, and later adults. Surgery is the main treatment option for nephroptosis and associated complications. The methods of endosurgical correction of nephroptosis that exist today resemble open surgical method in almost all technical aspects. It should be noted that along with obvious advantages, such as the greatest cosmetic effectiveness and less severe trauma, pathogenetically justified shortcomings remain unchanged. Lack of physiological mobility of the kidney, development of nephrosclerosis and leaving a foreign body inside a child's body is extremely dangerous, due to the risk of rejection and lack of its growth along with the growth of the fixed organ. We have performed 95 nephropexies. 3 children had bilateral nephroptosis. Our method of surgical treatment of nephroptosis in children is the following: lumbotomy in the X intercostal space according to Nagamatsu is performed without resection of the rib, then access to the paranephral tissue is performed without damage to the peritoneum by «dislocating» the kidney into the wound from the lateral surface and from behind without detachment of the peritoneum, carrying out previously isolated muscle bundles under the fat capsule and from the fixing «basket», which allows for muscle-capsular fusion both on the posterior and lateral surfaces. 77 operations were performed using the above method, while there were no relapses of the disease. 18 patients were operated on by the classical Lopatkin-Pytel method, 1 relapse of the disease was detected. The advantages of our approach are: verticalization and independent walking from the 2nd day, duration of the hospital stay is reduced to 1 week, 1 patient out of 90 operated (1.1%) had a relapse of the disease.

Keywords: nephroptosis, nephropexy, floating kidney, children, surgical treatment.

### Введение

Нефроптоз, также известный как почечный птоз или «плавающая почка», – это состояние, при котором почка опускается более чем на 2 позвонка или более 5 см при смене положения из лежачего в вертикальное [1].

Первое упоминание в литературе о «плавающей почке» встречается в XIII веке (Франциск де Педемонтан). На протяжении многих веков это заболевание оставалось без лечения, только в 1864 году Дитл впервые охарактеризовал симптомы острого нефроптоза в виде эпизодов острой боли в животе и рвоты, когда пациент находился в вертикальном положении [2–4]. Во второй половине XVIII века в качестве лечения использовали нефрэктомии, но вскоре от нее отказались из-за чрезмерной болезненности. В 1881 году E. Hahn в Берлине провел и описал первую успешную операцию, сохранив при этом орган – нефропексию, в ходе которой он прикрепил опущенную почку к забрюшинному пространству через окологерничную жировую клетчатку с помощью поясничного разреза [5]. В 1882 году начали использовать фасциальные швы через почечную капсулу для прикрепления «плавающей почки» к забрюшинному пространству [6]. В 1885 году был введен термин «нефроптоз», и с тех пор было разработано более 170 различных методов лечения для этого заболевания [7]. Диагноз «плавающая почка» встречается во всех возрастных группах населения.

По данным различных источников, частота встречаемости патологически подвижной почки в детском возрасте варьируется от 4,7% до 18% [8–10]. Среди детей от 3 до 10 лет процент встречаемости составляет 32,5%, а в возрастной категории от 11 до 14 лет данный показатель составляет 67,5% [11]. Одной из основных этиологических теорий заболевания на сегодняшний момент является недостаточность мышечно-связочного аппарата окологерничных структур (именно поэтому этиология не важна в выборе подхода лечения) [12].

Ранее отмечалось, что течение нефроптоза может протекать бессимптомно [13]. Державин В.М. отмечал, что встречаемость бессимптомного протекания заболевания составляет 20% [13]. Выраженная клиническая картина нефроптоза появляется в пубертатный период и проявляется болями в животе. Учитывая разнообразие клинических проявлений

болезни, от бессимптомного течения до макрогематурии, ренальной гипертензии, рецидивирующих пиелонефритов, на фоне нарушенного пассажа мочи первичная диагностика может быть затруднена [14].

Основную роль в диагностике «плавающей почки» играет ультразвуковое исследование, за счет чего был увеличен процент выявляемости данного заболевания среди пациентов до 18 лет [15, 16]. И порой «случайно выявленный» осложненный ренальной гипертензией или макрогематурией нефроптоз требует хирургической коррекции. Факт наличия патологического нефроптоза, а также важность и необходимость оперативного вмешательства рассматриваются длительное время урологами. Тем не менее статистические данные свидетельствуют о том, что оперативное лечение пациентов с симптоматическим нефроптозом необходимо [17]. На фоне многообразия клинической симптоматики нефроптоз часто сопровождается осложненным течением, нередко приводящим к необратимым изменениям почек и почечных сосудов, эффективность консервативного лечения остается низкой. Все это приводит к снижению качества жизни больного и обуславливает необходимость хирургического вмешательства.

Основным методом лечения патологического нефроптоза и его осложнений является хирургическое вмешательство. Основным принцип всех хирургических способов лечения нефроптоза заключается в необходимости фиксации патологически опущенной почки в физиологическом положении путем прикрепления почки или паранефральной ткани к стенке тела любым способом [17]. Известен способ лечения нефроптоза путем выделения из окружающих тканей подвижной почки и фиксации ее за капсулу нижнего полюса к поясничным мышцам. Недостатком известного способа являются осложнения, связанные с непосредственным вмешательством (рассечением) на фиброзной капсуле почек: гематома, рубцово-спаечный процесс паренхимы почек, нарушением анатомической подвижности и оси органа. На территории нашей страны наиболее распространен метод Лопаткина – Пытеля – способ нефропексии, заключающийся в субкапсулярной фиксации опущенной почки мышечными лоскутами из поясничной (m.psoas) мышцы по типу «гамачка». Недостатком способа является частый рецидив нефроптоза, связанный с не-

достаточной функциональной стабильностью нефропексии за счет слабости тонкой фиброзной капсулы почки, а также с продолженным ростом ребенка.

Фиксация патологически подвижной почки оперативным путем может проводиться как самостоятельное хирургическое вмешательство, а также являться этапом оперативного лечения органов мочевыделительной системы.

К основным показаниям для проведения нефропексии относятся: заболевание нефроптоз, «блуждающая почка», болевой синдром в поясничной области или нижней части живота, усиливающийся в стоячем положении, перекрут на фоне аномальной подвижности почки вокруг своей оси, почечная гипертензия, нахождение почки в области малого таза, почечное кровотечение, наличие пиелоктазии, часто повторяющиеся рецидивы пиелонефрита, мочекаменная болезнь, сопутствующие почечные колики, гидронефротическая трансформация почки [18, 19].

Наряду с показаниями существуют и противопоказания к применению данного оперативного вмешательства: поражение почек, нервов и сосудов при длительном периоде заболевания сахарным диабетом, спланхноптоз внутренних органов брюшной полости, тяжелые заболевания легких и сердца, кровеносных сосудов и их поражения, железодефицитная, постгеморрагическая, гемолитическая анемии тяжелых форм [10].

Цель: улучшение результатов лечения детей с нефроптозом путем внедрения в практику нефропексии по оригинальной методике.

#### Материал и методы

На базе Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» проведены операции 92 пациентам детского возраста от 9 до 18 лет с диагнозом осложненного нефроптоза II–III степени, среди которых 83 ребенка – девочки. Также отмечено, что правая почка «страдает» чаще, реже левая или обе. У 3 больных детей нефропексия произведена с обеих сторон. У одного ребенка операцию пришлось проводить в возрасте 9 лет, со всеми указанными выше симптомами. После операции мальчик выздоровел, вся симптоматика прошла.

Обследование заключалось в проведении общеклинических лабораторных исследований (клиническое и биохимическое исследование крови, исследование мочи по Нечипоренко, мочи по Зимницкому, клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, посев мочи на флору) и инструментальных методов, при обязательном выполнении ультразвукового исследования, внутривенной урографии в положении лежа и стоя, при необходимости многосрезовая компьютерная томография.

Показаниями к хирургическому вмешательству были клинические проявления в виде почечной колики, рецидивирующие пиелонефриты, вазоренальная гипертензия, гидронефротическая трансформация почки.

Оригинальный способ хирургического лечения нефроптоза у пациентов детского возраста отличается тем, что люмботомия в X межреберье по Нагамацу производится без резекции ребра, затем осуществляется доступ в паранефральную клетчатку без повреждения листков брюшины путем «вывихивания» почки в рану с латеральной поверхности и сзади без отслой-

ки брюшины, осуществляются проведение ранее выделенных мышечных пучков под жировую капсулу и формирование фиксирующей «корзинки», что позволяет обеспечить мышечно-капсулярное сращение как по задней, так и по боковым поверхностям. Всего произведено 95 нефропексий. У 3 детей был двусторонний нефроптоз. М. iliopectineus использовалась в качестве фиксирующего аппарата с созданием ложа по оригинальной методике. Указанным выше способом было проведено 77 операций, при этом рецидивов заболевания не отмечалось. 18 пациентов были прооперированы классическим способом Лопаткина – Пытеля, выявлен 1 рецидив заболевания.

#### Результаты и их обсуждение

Нами предлагается эффективный способ хирургического лечения нефроптоза у пациентов детского возраста. Нефропексия обеспечивается не фиксацией почки за счет фиброзной капсулы, а проведением мышечных лоскутов m. psoas через тоннели в жировой капсуле почек в области их нижних полюсов. В результате чего наблюдается сращение как по задней, так и по боковым поверхностям почки, что обеспечивает надежную функциональную стабилизацию органа благодаря погружению нижнего отдела почки в мышечное ложе в виде «корзины» [20]. Способ проиллюстрирован рисунками 1, 2, 3, 4.

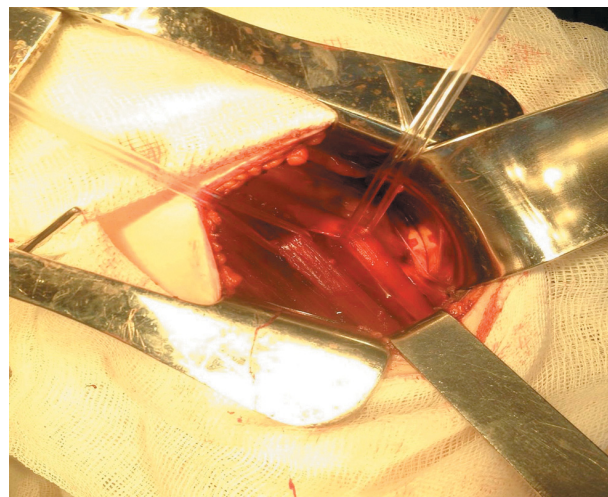


Рис. 1. Выделение двух мышечных пучков из m. psoas

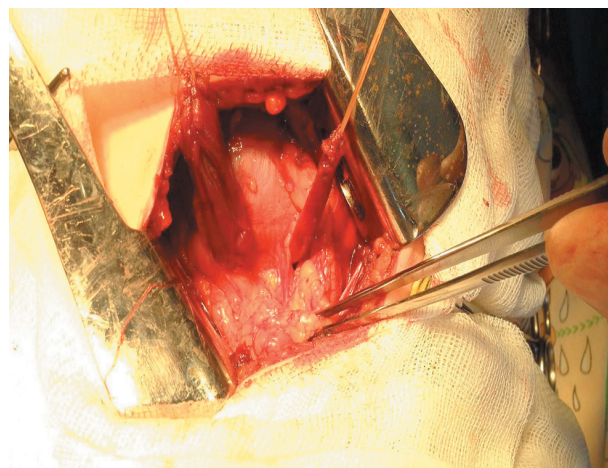


Рис. 2. Проведенные мышечные лоскуты через жировую капсулу



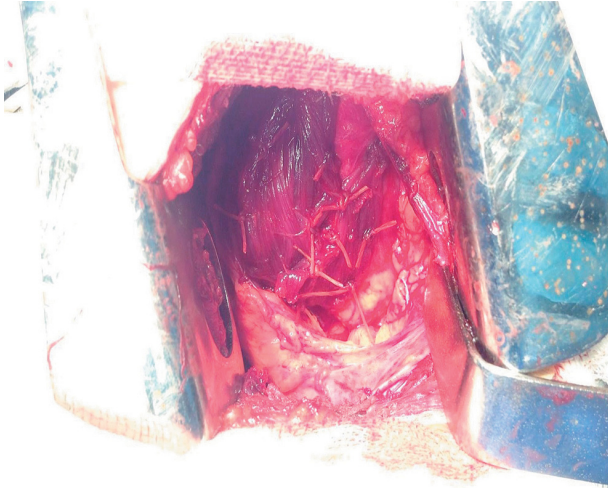


Рис. 3. Сформированная «корзинка»



Рис. 4. Завершение операции

Оригинальная методика нефропексии, предложенная нами, осуществляется следующим образом. Перед операцией пациенту врачом может быть назначен курс витаминотерапии и общего укрепления организма, а также комплекс гимнастики на тренировку мышц брюшного пресса. За 1–2 дня до хирургического вмешательства назначается легкая пища. За сутки до операции, с целью очищения кишечника от содержимого, применяются слабительные средства и дополнительно – очистительные клизмы. Операция выполняется под эндотрахеальным наркозом. Производится люмботомия в X межреберье длиной 10 см справа по Нагамацу без резекции ребра. Обнажается забрюшинное пространство. Производится ревизия: осуществляется доступ в паранефральную клетчатку без повреждения листков брюшины путем «вывихивания» почки в рану с латеральной поверхности и сзади без отслойки брюшины, что исключает ее травматизацию, сохраняя при этом сращение жировой капсулы с нижним полюсом почки. Определяется подвижность почки во всех плоскостях. Выделяют два мышечных пучка толщиной по 1,8 см, длиной до 12,0 см из *m. psoas* (рис. 1), которые проводят под жировой капсулой из одного продольного доступа у нижнего полюса почки медиально и латерально (рис. 2). Нефропексия методом Лопаткина – Пытеля в модификации: производится формирование фиксирующей «корзинки» (рис. 3) путем фиксации мышечных лоскутов, прове-

денных через жировую капсулу и фиксированных к нижнему полюсу почки узловыми рассасывающимися нитями, что устраняет патологическую подвижность почки. Дополнительно накладываются фиксирующие швы на мышцы и боковые поверхности почки. Почка погружается обратно в паранефральную клетчатку. Производят контроль на гемостаз. Рана зашивается послойно с оставлением трубчатого дренажа у зоны операции. По завершении операции накладывается асептическая повязка на рану (рис. 4).

Больные после операции в течение суток находятся под наблюдением в анестезиолого-реанимационном отделении. Назначаются инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы), антибактериальная терапия (цефотаксим 2,0 x 2 р./день в/в), антигеморрагическая терапия (этамзилат натрия 12,5% 2,0 x 3 р./день в/в), симптоматическая терапия и обезболивание.

Пациенты начинают ходить в первый или второй послеоперационный день с выпиской на седьмой день. Обычно пациенты получают пероральные анальгетики для контроля боли и возвращаются для последующих визуализирующих исследований через 2–6 месяцев после процедуры. Для полного анализа и объективной оценки хирургического лечения необходимо учитывать не только результат оперативного вмешательства, но и характер течения послеоперационного периода пациентов (жалобы, которые беспокоят пациента через несколько месяцев, лет после операции, реабилитация – как медицинская, так и социальная, самооценивание больным результата).

### Заключение

Оригинальный способ нефропекции у детей позволяет обеспечить мышечно-капсулярное сращение как по задней, так и по боковым поверхностям.

Указанным выше способом было проведено 77 операций, при этом рецидивов заболевания не отмечалось. 18 пациентов были прооперированы классическим способом Лопаткина – Пытеля, выявлен 1 рецидив заболевания. Предложенный метод хирургического лечения нефроптоза у пациентов детского возраста можно провести в любом хирургическом стационаре городского уровня. Для этого необходимо хирургу, имеющему опыт хирургических операций и хорошо представляющему противопоказания и показания для метода лечения нефроптоза, овладеть данным методом хирургического лечения.

Применение оригинальной методики хирургического лечения нефроптоза у пациентов детского возраста и модифицированного способа ведения больных в послеоперационном периоде позволяет сократить сроки восстановления качества жизни больных нефроптозом за счет ранней активизации, на фоне неосложненного послеоперационного периода. Вертикализация и самостоятельная ходьба со 2-х суток, длительность койко-дней пребывания в стационаре сокращена до 1 недели, число рецидивов болезни – 1 пациент из 90 оперированных (1,1%). Практические результаты используются в клинике Алтайского государственного медицинского университета на базе «Алтайского краевого клинического центра охраны материнства и детства» в отделении урологии и андрологии.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература / References

1. Clark B.A., Sekhon A. Nephroptosis in a young woman with joint laxity. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009;5:722–725. DOI: 10.1038/nrneph.2009.169.
2. Winfield H. Nephroptosis. The 5-Minute Urology Consult. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000;1: 368-369.
3. Ibragimov R.P., Issayev D.A., Madadov I.K. Laparoscopic nephropexy for symptomatic nephroptosis: first experience. Case report. *Bulletin of Surgery in Kazakhstan.* 2018;2:31–33.
4. Dietl J. Wanderende Nieren und deren Einklemmung. (Part I-III). *Wien Med. Wschr.* 1864;14:563–593.
5. Hahn E. Die operative Behandlung der beweglichen Niere durch Fixation. *Zentralbl. Chirurgie.* 1881;29:449-556.
6. Hoenig D.M., Hemal A.K., Shalhav A.L., Clayman R.V. Nephroptosis: a “disparaged” condition revisited. *Urology.* 1999;54(4):590–596. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)00279-4.
7. Barber N.J., Thompson P.M. Nephroptosis and nephropexy – hung up on the past? *Eur. Urol.* 2004;46(4):428–433. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.03.023.
8. Голощапов А.М., Семенов Б.В. Нефроптоз у детей / Тезисы докладов II пленума правления Всероссийского общества урологов. Ленинград, 1968. С. 55–57. [Goloshchapor A.M., Semenov B.V. Nefroptoz u detei. Tezisy dokladov II plenuma pravleniya Vserossiiskogo obshchestva urologov. Leningrad; 1968. P. 55–57. (In Russ.)]
9. Севрюков А.В., Кочкин А.Д., Стрельцова О.С., Гурвич Н.И., Крупин В.Н. Нефроптоз: диагностика, лечение, профилактика. Н. Новгород: изд-во НижГМА, 2015. 55 с. [Sevryukov A.V., Kochkin A.D., Strel'tsova O.S., Gurchich N.I., Krupin V.N. Nefroptoz: diagnostika, lechenie, profilaktika. Nizhny Novgorod: NizhGMA; 2015. 55 p. (In Russ.)]
10. Соловьев А.А., Тетьев И.Г., Подкаменев В.В., Урусов В.А. Нефроптоз у детей. Иркутск: Изд-во Иркутского университета, 1997. 141 с. [Solov'ev A.A., Tet'ev I.G., Podkamenev V.V., Urusov V.A. Nefroptoz u detei. Irkutsk: Izdatel'stvo Irkutskogo universiteta; 1997. 141 p. (In Russ.)]
11. Державин В.М., Вишневикий Е.Л., Абдурахманов Х.И., Казанская И.В.; отв. ред. В.С. Кононов. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. Бишкек: Илим, 1991. 279 с. [Derzhavin V.M., Vishnevskiy E.L., Abdurakhmanov Kh.I., Kazanskaya I.V.; executive editor Kononov V.S. Puzrynomochetchnikovyi refluks u detei. Bishkek: Ilim; 1991. 279 p. (In Russ.)]
12. Hoenig D.M., Hemal A.K., Shalhav A.L., Clayman R.V. Nephroptosis: a «disparaged» condition revisited. *Urology.* 1999;54(4):590–596. DOI:10.1016/s0090-4295(99)00279-4.
13. Краснова Т.В. Оценка нарушений гемодинамики при нефроптозе с помощью ультразвуковой доплерографии: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Москва, 2000. 25 с. [Krasnova T.V. Otsenka narushenii gemodinamiki pri nefroptoze s pomoshch'yu ul'trazvukovoi dopplerografii. [dissertation] Moscow; 2000. 25 p. (In Russ.)]
14. Srirangam S.J., Pollard A.J., Adeyoju A.A.B., et al. Nephroptosis: seriously misunderstood? *BJU Int.* 2009;103:296–300. DOI:10.1111/j.1464410X.2008.08082.x.
15. Siegel C. Changes of renal blood flow in nephroptosis: assessment by color Doppler imaging, isotope renography and correlation with clinical outcome after laparoscopic nephropexy. *J. Urol.* 2005;173(6):2024. DOI: 10.1097/01.ju.0000161244.98818.46.
16. Андрейчиков А.В. Нефроптоз: (возрастные аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, профилактики и лечения): автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Москва, 1989. 21 с. [Andreychikov A.V. Nefroptoz: (vozrastnye aspekty etiologii, patogeneza, kliniki, diagnostiki, profilaktiki i lecheniya). [dissertation] Moscow; 1989. 21 p. (In Russ.)]
17. Samuel G. Deem. Nephroptosis Treatment Management. Available at: URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1458935-treatment#d16> (accessed 05.07.2023).
18. Волкова В.С. Гемо- и урологические осложнения нефроптоза (патогенез, симптоматология, диагностика, лечение): автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Москва, 1977. 27 с. [Volkova V.S. Gemo- i urologicheskie oslozhneniya nefroptoza (patogenez, simptomatologiya, diagnostika, lechenie). [dissertation] Moscow; 1977. 27 p. (In Russ.)]
19. Краснова Т.В., Митьков В.В., Виноградов В.Р., Калеко В.Г., Литваков Ю.П., Хитрово А.Н. Значение доплерографических методов в диагностике гемодинамических нарушений при нефроптозе // Ультразвуковая диагностика. 1999;4:29–38. [Krasnova T.V., Mit'kov V.V., Vinogradov V.R., Kaleko V.G., Litvakov Yu.P., Khitrovo A.N. The importance of Dopplerographic methods in the diagnosis of hemodynamic disorders in nephroptosis. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 1999;4:29–38. (In Russ.)]
20. Патент РФ на изобретение № 2782329/25.10.2022. Бюл. № 30. Тен Ю.В., Осипов А.А., Тен К.Ю., Фролкива К.Р., Елькова Д.А. Способ оперативного лечения нефроптоза у детей. [Patent RUS № 2782329/25.10.2022. Byul. № 30. [Ten Yu.V., Osipov A.A., Ten K.Yu., Frolkova K.R., El'kova D.A. Sposob operativnogo lecheniya nefroptoza u detei. (In Russ.)]

УДК 618.34

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-32-36

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРОЕНИЯ ПОСЛЕДОВ РОДИЛЬНИЦ С НАЧАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН

Юпатов Е.Ю.

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия (420015, г. Казань, ул. Булгерова, 36), e-mail: e.yupatov@mcclinics.ru

**Цель работы:** изучение макроморфометрических и морфологических характеристик последов у родильниц с начальными формами хронических заболеваний вен для оптимизации флеботропной терапии. Беременность является признанным фактором риска развития хронических заболеваний вен

(ХЗВ). В первую очередь варикозной трансформации подвергаются вены малого таза. В этих условиях происходит формирование плаценты. Целью исследования явилось изучение макроморфометрических и морфологических характеристик последов у рожениц с начальными формами хронических заболеваний вен для оптимизации флеботропной терапии. В статье приводятся данные обследования 319 беременных женщин с описанием проведенной терапии и полученных в ходе исследования результатов. Описаны результаты морфологического исследования последов рожениц с хроническими заболеваниями вен и без них. Проведен анализ основных показателей, полученных в результате морфологического исследования последов, в зависимости от проводимой терапии. Выводы: терапия с применением компрессионного трикотажа, венотоника и флебопротектора позволяет добиться оптимальных условий для функционирования плаценты, выражающихся в улучшении компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте.

Ключевые слова: беременность, хронические заболевания вен, морфология последа.

## MORPHOLOGICAL FEATURES OF AFTERBIRTH STRUCTURE IN POSTPARTUM WOMEN WITH CHRONIC VENOUS DISEASES

*Yupatov E. Yu.*

Kazan State Medical Academy branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia (420015, Kazan, Butlerov St., 36), e-mail: e.yupatov@mclinics.ru

**Pregnancy is one of the major predisposing factors for developing chronic venous disease (CVD). First of all, the veins of the pelvis undergo pathological transformation. Under these conditions, the formation of the placenta occurs. The aim of the research was to study macromorphometric and morphological features of afterbirth in women with chronic venous diseases in order to improve phlebotropic therapy. 319 pregnant women were examined. The article presents description of the therapy performed and the results obtained during the study. The results of a morphological study of afterbirth of women with and without chronic venous diseases are described. The main indicators obtained as a result of morphological examination of afterbirth, are analyzed depending on the therapy. To conclude, using compression knitwear, venotonics and phlebo protectors makes it possible to achieve optimal conditions for functioning of the placenta, improving compensatory and adaptive reactions in the placenta.**

Keywords: pregnancy, chronic venous diseases, morphology of the placenta.

### Введение

Беременность является признанным фактором риска развития хронических заболеваний вен (ХЗВ) [1]. По данным современных исследований, в российской популяции распространенность ХЗВ достигает 70–80%, преимущественно за счет начальных форм (С1 по классификации СЕАР) [2]. Хронические заболевания вен у многих женщин впервые возникают во время беременности [3]. В первую очередь варикозной трансформации подвергаются вены малого таза. Вследствие чего в органах малого таза возникают предпосылки для ряда патологических реакций – гипоксии и трофических изменений [4]. В этих условиях происходит формирование плаценты. В настоящее время в литературе отсутствуют данные о состоянии последа от рожениц с начальными формами хронических заболеваний вен.

На базах кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России проведено оригинальное исследование, целью которого явилось изучение макроморфометрических и морфологических характеристик последов у рожениц с начальными формами хронических заболеваний вен для оптимизации флеботропной терапии.

### Материал и методы

Анализировали течение беременности и исходы родов у 319 беременных женщин. Группу сравнения составили 98 беременных, не имевших признаков хронических заболеваний вен. В основную группу была включена 221 беременная с начальными призна-

ками хронических заболеваний вен, соответствовавших классу С1 по СЕАР. После постановки диагноза и определения стадии ХЗВ объекты исследования из основной группы были разделены на три подгруппы, в зависимости от проводимого лечения. Первую подгруппу сформировали 57 пациенток, без специфических венозных жалоб, им назначали компрессионный трикотаж. Во II подгруппу отнесли 63 пациенток, принимавших, помимо компрессионной терапии, венотоник. В III подгруппу включили 101 пациентку, которым дополнительно к компрессионной терапии и венотонику был назначен антикоагулянт с ангиопротективным действием, содержащий 80% гепарина (быстродвижущейся фракции) и 20% дерматан сульфата.

Материал для морфологического исследования плацент получали сразу после родов, отбирали участки из центральных, парацентральных и краевых зон, фрагменты оболочек и пуповины. Определяли плодово-плацентарный коэффициент, массу плацент (г). Фрагменты плаценты для морфометрического анализа забирали из центральной, парацентральной и краевой зон, исследовали также участки оболочек и пуповины с фиксацией в 10%-ном нейтральном формалине. Окраску парафиновых срезов проводили гематоксилином и эозином. Исследование полученных образцов выполняли с помощью микроскопа NIKON eclipse E400 с видеосистемой и программой анализа видеоизображений.

Проверка нормальности распределения проводилась с применением критерия Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для описания количе-

ственных показателей, имевших нормальное распределение, использовались среднее арифметическое и стандартное отклонение (M) и (SD) соответственно. Если распределение количественных данных отличалось от нормального, данные описывались с применением медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1;Q3). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах.

Оценка групповых различий количественных показателей с нормальным распределением осуществлялась с использованием данных параметрической статистики с применением t-критерия. Сравнение количественных показателей, имевших распределение, отличное от нормального, а также качественных и ранговых показателей осуществлялось с применением методов непараметрической статистики таблиц 2x2 с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

Для статистической обработки использовали программы Statistica for Windows 10.0, Microsoft Excel 2018.

### Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследованных в группе сравнения и основной группах не имел статистически значимых различий и составил 30,1 (6,3) и 28,8 (5,3)

соответственно ( $p=0,06$ ). В основной группе, в отличие от группы сравнения, преобладали первородящие первобеременные ( $\chi^2=15,94$ , OR 0,36; 95% CI 0,21:0,60,  $p=0,001$ ).

Сравнение осложнений текущей беременности между основной группой и группой сравнения показало, что у беременных с ХЗВ преобладали угроза преждевременных родов ( $\chi^2=20,68$ , OR 6,44; 95% CI 2,59:16,92,  $p=0,001$ ), дистресс плода ( $\chi^2=13,91$ , OR 3,51 CI 1,74; 7,21,  $p < 0,001$ ), нарушения маточно-плацентарного кровотока, по данным УЗИ, в 3-м триместре ( $\chi^2=10,27$ , OR 8,04 CI 1,91; 46,82,  $p < 0,001$ ), маловодие ( $\chi^2=7,36$ , OR 6,33, 95% CI 1,50; 36,99,  $p < 0,001$ ), нарушение маточно-плацентарного кровотока во втором триместре ( $\chi^2=6,94$ , OR 4,73, 95% CI 1,39;18,9,  $p < 0,001$ ) и умеренная преэклампсия ( $\chi^2=2,92$ , OR 2,09, 95% CI 1,50; 36,99,  $p=0,08$ ).

Все участницы исследования родили в срок. Средний вес при рождении не имел статистически значимых различий между группами 3342,1 (221,2) г в основной и 3445,7 (324,6) г в группе сравнения ( $p=0,05$ ). Различалась оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни – 6,5 (6; 7) в основной группе и 8 (8; 8) в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), а так же на 5-й минуте жизни 7,5 (7; 8) и 9 (8; 9) в основной и группе сравнения соответственно ( $p < 0,001$ ).

Результаты макроморфометрического исследования плацент представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Макроморфометрические показатели плацент у женщин контрольной и основной групп**

Макроморфометрические показатели Me (Q1; Q3)	Группа сравнения (n=98)	I подгруппа (n=57)	II подгруппа (n=63)	III подгруппа (n=90)	p
Масса плацент	539 (490,0; 560,0)	398,8 (363,0; 420,1)	401,2 (381,0; 422,1)	511,0 (470,0; 528,0)	* $p=0,03$ ** $p=0,04$ *** $p=0,06$
Плодово-плацентарный индекс	0,15 (0,13; 0,16)	0,14 (0,13; 0,17)	0,14 (0,12; 0,18)	0,16 (0,14; 0,19)	* $p=0,03$ ** $p=0,02$ *** $p=0,2$

Примечание: \* – различия между I подгруппой и группой сравнения; \*\* – различия между II подгруппой и группой сравнения; \*\*\* – различия между III подгруппой и группой сравнения.

Как видно из данных таблицы, основные макроморфометрические показатели имели свои особенности. Так, массы плацент у пациенток основной группы и группы сравнения между собой в целом не различались. Однако детальный анализ распределения массы плацент и плодово-плацентарного коэффициента показал, что различий не было у пациенток III подгруппы и группы сравнения ( $p=0,06$ ) и ( $p=0,2$ ) соответственно, тогда как у пациенток I под-

группы масса плацент была статистически значимо меньше, чем группе сравнения, на 35,16% ( $p=0,03$ ). Во второй подгруппе также масса плацент была на 34,31% меньше, чем в группе сравнения ( $p=0,04$ ). Плодово-плацентарный коэффициент был ниже на 7,14% в первой и второй подгруппах, чем в группе сравнения ( $p=0,03$ ).

В морфологической картине строения последов были выявлены следующие изменения (табл. 2).

Таблица 2

**Морфологические показатели плацент у женщин контрольной и основной групп**

Морфологические показатели	Группа сравнения, n=98 (n%)	I подгруппа, n=57 (n%)	II подгруппа, n=63 (n%)	III подгруппа, n=90 (n%)	$\chi^2$	p
Соответствие последа сроку беременности	68 (97,1)	55 (96,4)	61 (96,8)	87 (96,6)	0,006* 0,01** 0,01***	0,94* 0,97** 0,89***
Патологическая незрелость ворсин	2 (2,8)	8 (14,1)	8 (12,6)	3 (3,3)	9,07* 17,01** 0,009***	0,01* 0,01** 0,92***

Дистрофические нарушения	1 (1,4)	25 (43,8)	27 (42,8)	5 (5,6)	51,81* 157,74** 1,82***	<0,001* <0,001** 0,17***
Терминальные ворсины	68 (97,1)	17 (29,8)	18 (28,5)	73 (81,1)	19,51* 22,30** 3,01***	<0,001* <0,001** 0,08***
Компенсаторная реакция	21 (30)	55 (96,4)	92 (96,8)	30 (60)	74,62* 87,78** 3,78***	<0,001* <0,001** 0,05***
Циркуляторные изменения	19 (27,1)	52 (91,2)	57 (90,5)	64 (71,1)	76,15* 78,62** 12,09***	<0,001* <0,001** <0,001***
Отечность пуповины	3 (4,2)	9 (15,7)	10 (15,8)	7 (7,8)	6,46* 5,32** 0,02***	0,03* 0,04** 0,97***

Примечание: \* – различия между I подгруппой и группой сравнения; \*\* – различия между II подгруппой и группой сравнения; \*\*\* – различия между III подгруппой и группой сравнения.

В основном у всех родивших женщин строение последов соответствовало сроку беременности, статистически значимых различий по данному показателю не было выявлено как между основной группой и группой сравнения ( $\chi^2=0,006$ ,  $p=0,94$ ), так и внутри основной группы между подгруппами II и III ( $\chi^2=0,04$ ,  $p=0,83$ ).

Количество незрелых ворсин преобладало в плацентах I и II подгруппы – 14,1% и 12,6%, тогда как в группе сравнения и во III подгруппе патологически незрелые ворсины выявлялись в 2,8% и 3,3% соответственно. Было отмечено, что встречаемость патологически незрелых ворсин также фиксировалась чаще в последах I и II подгрупп (14,1 и 12,6% соответственно), тогда как в III подгруппе и в группе сравнения не имела статистических различий ( $\chi^2=0,009$ , OR 1,65, 95% CI 0,21; 14,55  $p=0,92$ ).

Дистрофические нарушения выявлялись в 1,4% наблюдений в группе сравнения, что было значительно меньше, чем в подгруппе I (43,8%) и II (42,8%), но не имело статистически значимых различий с подгруппой III ( $\chi^2=1,82$ , OR 5,71, 95% CI 0,62; 133,9,  $p=0,17$ ). В основной группе проявление дистрофических изменений плаценты встречалось чаще в I подгруппе ( $\chi^2=51,81$ , OR 81,84, 95% CI 11,85; 1581,4,  $p<0,001$ ).

Отдельно необходимо отметить распространенность терминальных ворсин как один из основных показателей зрелости плаценты. Так, в группе сравнения и в III подгруппе терминальные ворсины определялись в 97,1% и 81,1% наблюдений, что не имело статистических различий ( $\chi^2=3,01$ , OR 1,19, 95% CI 0,92; 4,01,  $p=0,08$ ). В I подгруппе терминальные ворсины встречались в 4 раза реже ( $p<0,001$ ), а во II подгруппе – в 3,7 раза реже ( $p<0,001$ ), чем в группе сравнения.

Признаки циркуляторных нарушений в основной группе в целом выявлялись значительно чаще, чем в группе сравнения, что было обусловлено наличием основного заболевания, несмотря на проводимую терапию ( $\chi^2=97,07$ , OR 14,94, 95% CI 19,44; 19,45  $p<0,001$ ). Только в III подгруппе циркуляторные изменения определялись статистически значительно меньше, чем в I и II подгруппах ( $\chi^2=7,74$ , OR 0,22, 95% CI 0,07; 0,68  $p<0,001$ ) и ( $\chi^2=7,09$ , OR 0,26, 95% CI 0,08; 0,73  $p<0,001$ ) соответственно.

Отечность пуповины определялась во II подгруппе чаще, чем в группе сравнения, в 5 раз ( $\chi^2=4,36$ ,

$p=0,03$ ), и в 2,14 раза чаще, чем во III подгруппе ( $\chi^2=4,37$ ,  $p=0,04$ ).

Описанные изменения в строении последов были выражены в распространенности компенсаторной реакции, которая определялась чаще в I и II подгруппах, чем в группе сравнения ( $\chi^2=74,62$ , OR 97,16, 95% CI 20,52; 634,90  $p<0,001$ ) и ( $\chi^2=87,91$ , OR 115,5, 95% CI 25,12; 726,31  $p<0,001$ ), а в III подгруппе имела тенденцию к отличию ( $\chi^2=3,78$ , OR 1,95, 95% CI 0,99; 3,87  $p=0,05$ ).

### Заключение

У большинства женщин хронические заболевания вен впервые развиваются во время беременности [5–7]. Среди участниц исследования преобладали первобеременные первородящие женщины. Анализ течения беременности показал, что у пациенток с ХЗВ чаще встречаются осложнения, связанные с функцией плаценты, что подтверждается данными литературы [8–10]. Несмотря на то, что масса новорожденных не имела статистически значимых различий с пациентками, не имевшими признаков ХЗВ, функциональное состояние детей на 1-й и 5-й минутах жизни значительно различалось. При этом морфологическими особенностями строения последов родильниц с хроническими заболеваниями вен, получавших компрессионную терапию и венотоник, были более низкий плодово-плацентарный индекс, преобладание незрелых ворсин, выраженные дистрофические изменения, снижение содержания терминальных ворсин, циркуляторные и компенсаторные реакции. Последы пациенток с ХЗВ, получавших помимо компрессионного трикотажа и венотоника в составе комплексной терапии флебопротектор, отличались более высоким плодово-плацентарным коэффициентом, меньшим количеством незрелых ворсин, меньшей выраженностью дистрофических и циркуляторных реакций. Содержание терминальных ворсин у данной группы пациентов не отличалось от такового у здоровых беременных. Компенсаторно-приспособительные механизмы у них также были похожими на пациенток без признаков ХЗВ.

Сопоставив данные, полученные в ходе морфологического исследования последов с осложнениями беременности, исходами для новорожденного можно предположить, что начальные формы хронических заболеваний вен могут быть ассоциированы с небла-

гоприятным течением и исходами беременности, а комплексная терапия, влияющая на функциональное состояние венозной системы, способствует их улучшению.

Безусловно, учитывая широкую распространенность начальных форм хронических заболеваний вен у беременных женщин, необходимо продолжать исследования, направленные на прогнозирование неблагоприятных исходов беременности и родов и их своевременную коррекцию.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература / References

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2018. Т.12. №3. С. 146-240. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu i khronicheskikh zabolevaniy ven. *Phlebology*. 2018;12(3): 146-240. (In Russ.)]
2. Селиверстов Е.И., Авакьянц И.П., Никишков А.С., Золотухин И.А. Эпидемиология хронических заболеваний вен. Флебология. 2016;10(1):3543. [Seliverstov E.I., Avak'yants I.P., Nikishkov A.S., Zolotukhin I.A. Epidemiology of Chronic Venous Disease. *Flebologiya*. 2016;10(1):3543. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/flebo201610135-42>
3. Хрыщанович В.Я., Скобелева Н.Я. Медицинская профилактика и лечение беременных с варикозной болезнью // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. Т.21. №4. С. 2734. [Khryshchanovich V.Ya., Skobeleva N.Ya. Medical prevention and management of varicose vein disease during pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(4):2734. (In Russ.)]
4. Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Цуканов Ю.Т. и др. Варикозная болезнь у беременных: особенности гестационного периода, флебогемодинамика малого таза и нижних конечностей // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. №3. С.4-8. [Beznoshchenko G.B., Kravchenko E.N., Tsukanov Yu.T. et al. Varicose veins in pregnant women: features of the gestational period, phlebohodynamics of the small pelvis and limbs. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist*. 2016;3:4-8. (In Russ.)]
5. Хрыщанович В.Я., Скобелева Н.Я. Медицинская профилактика и лечение беременных с варикозной болезнью // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. Т.21. №4. С. 2734. Khryshchanovich V.Ya., Skobeleva N.Ya. Medical prevention and management of varicose vein disease during pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(4):2734. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/rosakush20212104127>.
6. Smyth R.M., Aflaifel N., Bamigboye A.A. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:10:CD001066. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001066.pub3>.
7. Rabe E., Guex J.J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F.; VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int. Angiol*. 2012;31:2:105-115.
8. Иванов Е.В., Низамов Ф.Х., Михайлова А.В. Течение беременности и родов у женщин, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей // Медицинская наука и образование Урала. 2012. №3. С.5-7. [Ivanov E.V., Nizamov F.Kh., Mikhaylova A.V. Pregnancy and delivery in women with lower limb varicosity. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2012;3:5-7. (In Russ.)]
9. Можейко Л.Ф., Тихонович Е.В., Перепелица С.И. Особенности течения беременности и родов у пациенток с хронической венозной недостаточностью // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016. Т.6. №4. С. 519-525. [Mozheyko L.F., Tikhonovich E.V., Perepelitsa S.I. Aspects of pregnancy and labor in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Reproduktivnoye zdorov'e. Vostochnaya Evropa*. 2016;6:4:519- 525. (In Russ.)]
10. Lurie F., Passman M., Meisner M., Dalsing M. et al. The 2020 Update of the CEAP Classification System and Reporting Standards. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord*. 2020;8:3:342- 352. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.12.075>.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 547: 615.212

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-37-45

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО КРИТЕРИЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 3-АМИНОТИЕНО[2,3-В]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>Бибик И.В., <sup>2</sup>Покровский М.В., <sup>1,2</sup>Бибик Е.Ю., <sup>1,3</sup>Фролов К.А., <sup>1,3</sup>Кривоколыско С.Г., <sup>4</sup>Доценко В.В., <sup>3</sup>Панков А.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия (291045, г. Луганск, кв. 50 лет Обороны Луганска, 1г), e-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru

<sup>2</sup>Белгородский государственный университет, научно-исследовательский университет, НИИ «Фармакология живых систем», Белгород, Россия (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85)

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет им. Владимира Даля», научно-исследовательская лаборатория «ХимЭкс», Луганск, Россия (291034, г. Луганск, кв. Молодежный, 20а, корп. 7)

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия (350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149)

Несмотря на высокий уровень развития медицины и фармации в современном мире, масштабы встречаемости болевого синдрома умеренной и высокой степени интенсивности не снизились. Имея второе место в мире по объему продаж, НПВС характеризуются тем, что занимают лидирующие позиции по числу и тяжести неблагоприятных действий. В этой связи одной из наиболее актуальных проблем современной медицинской науки является изыскание новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с анальгетической и противовоспалительной активностью. Целью настоящей работы было исследование болеутоляющих свойств новых, синтезированных на базе НИЛ «ХимЭкс», производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-в]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов по комплексному критерию анальгетической активности. Определение анальгетической активности новых производных цианотиоацетамида производилось на основе комплексного системного подхода с помощью трех тестов (орофациальной тригеминальной боли, тепловой иммерсии хвоста, горячей пластины). Предложенный эмпирический интегральный критерий анальгетической активности Апат, основанный на количественных характеристиках трех классических фармакологических тестов, позволил установить, что среди десяти соединений максимально выраженной анальгетической активностью при применении их в дозе 5 мг/кг обладают три образца (AZ023, AZ331, AZ383), превышающие таковую у метамизола натрия в 41,75, 53,58 и 57 раз соответственно. Новые конденсированные 3-аминотиено[2,3-в]пиридины и 1,4-дигидропиридины с шифрами AZ023, AZ331, AZ383 являются перспективными для разработки и дальнейших исследований как потенциальные анальгетические средства.

Ключевые слова: анальгетическая активность, конденсированные 3-аминотиено[2,3-в]пиридины, 1,4-дигидропиридины, производные цианотиоацетамида.

## DETERMINING THE COMPLEX CRITERION OF ANALGESIC ACTIVITY IN NEW DERIVATIVES OF CONDENSED 3-AMINOTHIENO[2,3-B]PYRIDINES AND 1,4-DIHYDROPYRIDINES IN AN EXPERIMENT

<sup>1</sup>Bibik I.V., <sup>2</sup>Pokrovskiy M.V., <sup>1,2</sup>Bibik E.Yu., <sup>1,3</sup>Frolov K.A., <sup>1,3</sup>Krivokolysko S.G., <sup>4</sup>Dotsenko V.V., <sup>3</sup>Pankov A.A.

<sup>1</sup>Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia (291045, Lugansk, 50-th Anniversary of the Defense of Lugansk St., 1-G), e-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru

<sup>2</sup>Belgorod National Research University, Belgorod, Russia (308015, Belgorod, Pobedy St., 85)

<sup>3</sup>Lugansk national University named after Vladimir Dal, NIL «HimEx», Lugansk, Russia (291034, Lugansk, Molodezhnyy square, 20A, bld. 7)

<sup>4</sup>Kuban State University, Krasnodar, Russia (350040, Krasnodar, Stavropol'skaya St., 149)

Despite the current high level of development in medicine and pharmacy, the incidence of moderate and high intensity pain syndrome has not decreased. Taking the second place in the world in terms of sales, NSAIDs occupy leading positions in the number and severity of adverse actions. In this regard, one of the most pressing problems in modern medical science is search for new highly effective and safe medicines with analgesic and anti-inflammatory activity. The purpose of this work was to study the analgesic properties of the new derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines synthesized by this team on the basis of NIL «ChemEx» according to the complex criterion of analgesic activity. Determination of analgesic activity of new cyanothioacetamide derivatives was carried out on the basis of a comprehensive systematic approach

using three tests (orofacial trigeminal pain, thermal immersion of the tail, hot plate). The empirical integral criterion of analgesic activity Anat developed by this team on the base of quantitative characteristics of three classical pharmacological tests, allowed us to establish, that among ten compounds, three samples (AZ023, AZ331, AZ383) have the most pronounced analgesic activity when used at a dose of 5 mg/kg (AZ023, AZ331, AZ383) exceeding that of sodium metamizole by 41.75 times, 53.58 and 57 times, respectively. New condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines with codes AZ023, AZ331, AZ383 are perspective for development and further research as potential analgesics.

Keywords: analgesic activity, condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridine, 1,4-dihydropyridines, cyanothioacetamide derivatives.

## Введение

В настоящее время болевой синдром, разнообразный в своих проявлениях по локализации и интенсивности, является одной из основных жалоб пациентов. Несмотря на высокий уровень развития медицины и фармации в современном мире, масштабы встречаемости болевого синдрома умеренной и высокой степени интенсивности не снизились. Наоборот, сейчас можно заметить тенденции значительного ее роста, особенно это касается болевого синдрома, носящего хронический характер, резко снижающего качество жизни пациентов [1–3].

Среди хронических болевых синдромов лидирующий процент (до 90% по встречаемости) приходится на головные (мигренозные) и лицевые боли [4, 5]. Кроме того, высокий процент среди хронических болевых синдромов занимают боли скелетно-мышечного происхождения, в том числе и синдром Титце, боли в спине и суставах. Для таких патологических состояний свойственно сохранение болевого компонента даже после устранения поврежденных тканей [6–8].

Статистические данные говорят о том, что до 75% пациентов, имеющих жалобы на хронический болевой синдром, предпочитают не обращаться к врачу [9]. Важно отметить, что ежегодно выписывается около 500 миллионов рецептов на НПВС, а без рецепта реализуется около 26 миллиардов НПВС в год [10–12].

В работах А.Д. Каприна и Г.Р. Абузарова, а также О.И. Усиенко описывается потребность пациентов РФ в разрешенных для использования сильнодействующих анальгетиках, ведь на сегодняшний день обеспечение данной группой препаратов находится на уровне менее 20% [13, 14]. Этот факт констатирует отсутствие, в некоторых случаях, возможности оказания пациентам необходимой помощи и исключает возможность персонализированной анальгезии для больных многочисленными и полиэтиологическими хроническими заболеваниями.

Поэтому особой актуальностью характеризуется проблематика адекватного, эффективного и безопасного обезболивания в клинической практике.

В настоящее время фармацевтическая промышленность предлагает практикующему врачу более 70 НПВС разнообразной химической структуры. Однако основным камнем преткновения в лечении пациентов с болевым синдромом является их весьма низкий профиль безопасности. Имея второе место в мире в рейтинге по объему продаж после антибиотиков, НПВС характеризуются тем, что занимают лидирующие позиции по числу и тяжести неблагоприятных действий [15–17]. Их гастротоксические, гематотоксические, гепатотоксические, кардиотоксические и нефротоксические свойства могут быть причиной неблагоприятных последствий проводимого лечения.

В этой связи одной из наиболее актуальных проблем экспериментальной фармакологии и современной медицинской науки в целом является изыскание новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с анальгетической и противовоспалительной активностью.

В фокусе современных научных исследований особый интерес представляют новые гетероциклические соединения из ряда производных цианотиоацетамида [18]. Последний является легкодоступным и полифункциональным реагентом, широко используемым в синтетической органической химии. Одним из главных направлений использования тиоамида является синтез широкого круга S,N-гетероциклических соединений, к важнейшим из которых следует отнести 3-цианопиридин-2(1H)-тионы. По данным исследований ряда авторов, производные цианотиоацетамида в настоящее время можно считать перспективными для поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с разнообразными фармакодинамическими эффектами [19–21]. Они по своей структуре близки к многочисленным биологически активным соединениям, послужившим объектами для создания антигипертензивных, антигистаминных, противовоспалительных, диуретических, противоопухолевых лекарственных средств. В публикациях последних лет есть сведения о том, что некоторым из них присуща высокая противовирусная активность, в частности в отношении вирусов клещевого энцефалита и Повассан. Определенным соединениям свойственна умеренная анти-ВИЧ-активность. Отдельные биологически активные соединения аналогичной химической структуры проявляют выраженные противовоспалительные и аналептические свойства.

В этой связи осуществлен предварительный отбор из 340 синтезированных на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля новых производных цианотиоацетамида при помощи программ виртуального биоскрининга Swiss Target Prediction, разработанных учеными из Swiss Institute of Bioinformatics, [http://swisstargetprediction.ch/index.php], online-ресурсы: Online SMILES Translator and Structure File Generator от U.S. National Cancer Institute [https://cactus.nci.nih.gov/translate/], OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature от University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics [https://opsin.ch.cam.ac.uk/] для определения наиболее перспективных соединений с учетом предполагаемых биомшеней для фармакокоррекции болевого синдрома [22].

В результате избраны 10 образцов новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминотиено[2,3-b]пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый фрагменты, наиболее перспективных с учетом предполагаемых биомшеней для фармакокоррекции болевого синдрома *in vivo*. Это со-



единения с лабораторными шифрами: **AZ-023**, **AZ-169**, **AZ-213**, **AZ-257**, **AZ-331**, **AZ-420**, **AZ-383**, **AZ-729**, **AU-04271** и **AU-04288**. Биомишенями для них, по результатам предикторного анализа, являются арахидонат-5-липоксигеназа, циклооксигеназа-2, фосфолипаза А2, фосфодиэстераза, простагнандные, соматостатиновые, аденозиновые и каннабиондные.

Так, конденсированный тиенопиридин с лабораторным шифром **AZ-023**, по результатам виртуального биоскрининга, потенциально будет воздействовать на простагнандные рецепторы типов EP1, EP2 и EP4, каннабиондные рецепторы CB1 типа, арахидонат-5-липоксигеназу, что может указывать на их болеутоляющую активность.

Производное 1,4-дигидропиридина, имеющееся у нас в обработке, с шифром **AZ-213** способно связываться с циклооксигеназой-2, простагнандными рецепторами типов EP, EP2 и EP4, серотониновым и дофаминовым транспортером.

Соединение аналогичной химической структуры с шифром **AZ-257** выявляет своими биологическими мишенями арахидонат-5-липоксигеназу, циклооксигеназу-2, соматостатиновый рецептор 3, простагнандный EP рецептор.

Отобранный из обширной библиотеки лаборатории «ХимЭкс» новых органических соединений образец с лабораторным шифром **AZ-331** может связываться с коллагеназой-3, фосфолипазой А2, арахидонат-5-липоксигеназой и эндотелиальными рецепторами типа ET-A и ET-B.

Новое производное дигидропиридинов с лабораторным шифром **AZ-383** потенциально имеет возможность связываться с арахидонат-5-липоксигеназой, воздействовать на аденозиновые рецепторы А1 и А2b и ЦОГ-2.

Соединение с шифром **AZ-420** способно влиять на активность серин-треонин протеинкиназы, фосфолипазы А2, арахидонат-5-липоксигеназы и бета-секретазы.

Конденсированные тиенопиридины под лабораторными шифрами **AU-04271** и **AU-04288** в качестве биомишеней имеют арахидонат-5-липоксигеназу, фосфолипазу А2, вольтажзависимые натриевые каналы, что увеличивает вероятность проявления обезболивающей активности.

Производное конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов с шифром **AZ-729** может оказывать воздействие на простагнандные EP1, EP2 и EP4 рецепторы, вольтажзависимые натриевые каналы, каннабиондные CB2 рецепторы, соматостатиновые рецепторы 3 и арахидонат-5-липоксигеназу.

Целью настоящей работы было исследование болеутоляющих свойств новых, синтезированных на базе НИЛ «ХимЭкс», производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов по комплексному критерию анальгетической активности.

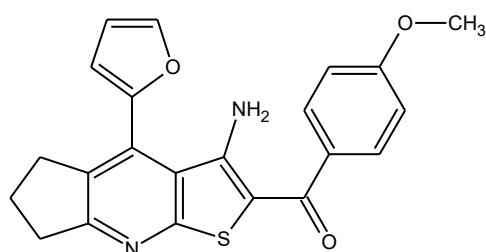
### Материал и методы

Рандомизированное контролируемое исследование осуществлено в три этапа на 390 белых беспородных крысах-самцах массой 250–280 грамм, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» в осенне-зимний период. В эксперимент не включались животные, вес которых отличался более чем на 50 г. Кроме того, в эксперимент не включались особи женского пола. На момент включения в исследование экспериментальные животные во всех группах были сопоставимы по возрасту, полу, массе тела, породе, отсутствию видимой патологии развития.

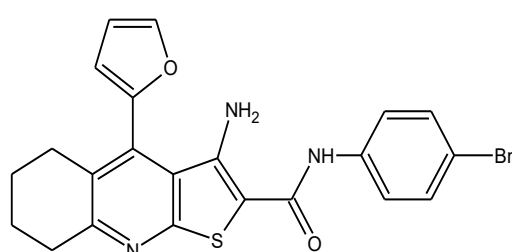
Эксперимент реализован в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Исследования проведены в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 года № 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.).

Рандомизация проводилась методом «конвертов». В эксперименте использовались группы, состоящие из 10 животных. Животные поделены на интактную, контрольную (крысы, которым вводили 2 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида внутривентриально до моделирования теста), сравнения (получавшие метамизол натрия) и 10 опытных групп, по количеству исследуемых новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридина.

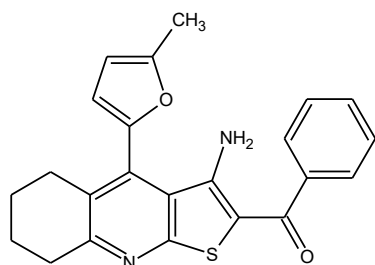
Исследуемые образцы новых производных цианоацетамида с лабораторными шифрами **AZ-023**, **AZ-169**, **AZ-213**, **AZ-257**, **AZ-331**, **AZ-420**, **AZ-383**, **AZ-729**, **AU-04271**, **AU-04288**, предварительно отобранные по результатам проведенного виртуального биоскрининга, имеют структуру и химическое строение, представленные на рис. 1.



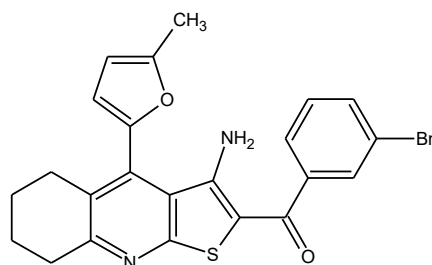
**AU04-288** [3-amino-4-(2-furyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[*b*]thieno[3,2-*e*]pyridin-2-yl](4-methoxyphenyl)methanone



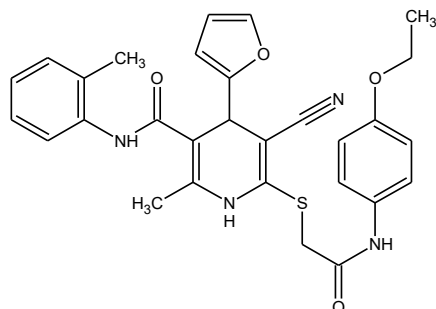
**AU04-272** 3-amino-*N*-(4-bromophenyl)-4-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinoline-2-carboxamide



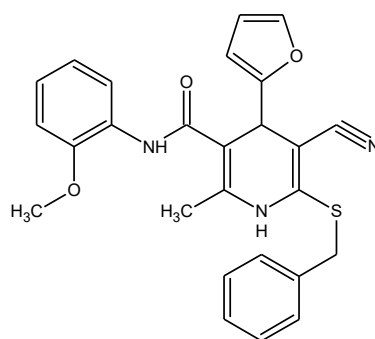
**AZ-023** [3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](phenyl)methanone



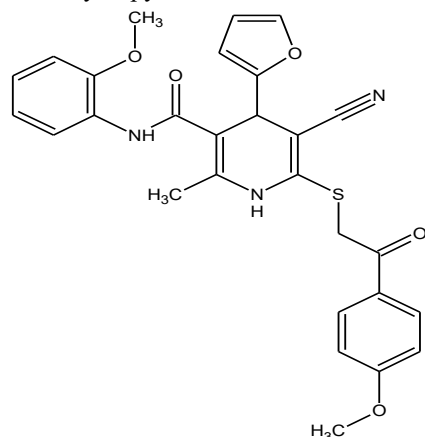
**AZ-729** [3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](3-bromophenyl)methanone



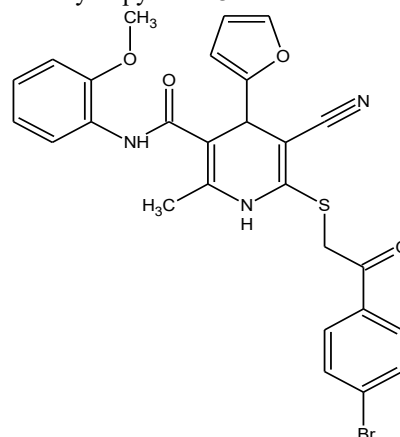
**AZ-383** 5-cyano-6-({2-[(4-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-*N*-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



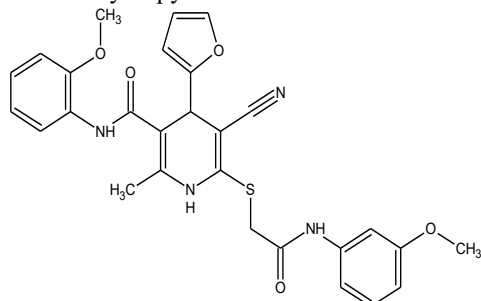
**AZ-169** 6-(benzylthio)-5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



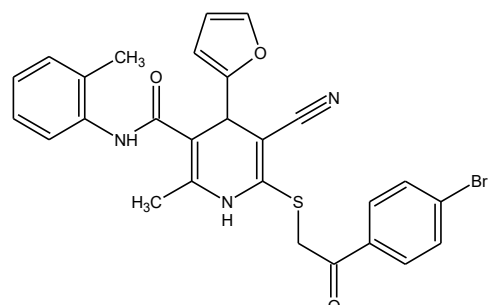
**AZ-331** 5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-6-({2-[(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio}-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



**AZ-257** 6-({2-[(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio}-5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



**AZ-420** 5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-6-({2-[(3-methoxyphenyl)amino]-2-oxоethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



**AZ-213** 6-({2-[(4-bromophenyl)-2-oxоethyl]thio}-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-*N*-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

Рис. 1. Химические формулы исследуемых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов

Определение анальгетической активности новых производных цианоацетамида производилось на основе комплексного системного подхода с помощью трех тестов, согласно [23]:

а) орофациальной тригеминальной боли, которая моделировалась подкожным введением 0,1 мл 5%-ного раствора формалина в область вибрисс. Болеутоляющий эффект оценивался по фиксации количества чесательных движений передними лапами орофациальной области за минуту, которое подсчитывалось через 10-, 15- и 20-минутный интервал времени после введения 0,1 мл 5%-ного раствора формалина в область вибрисс;

б) тепловой иммерсии хвоста: эксперимент основан на спинальном флексорном рефлексе в ответ на погружение хвоста крысы в горячую воду, нагретую в среднем до 50...53 °С, с измерением временно́го промежутка латентного периода реакции;

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

Исследуемые новые конденсированные производные тиенопиридина и дигидропиридина вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до моделирования острого болевого синдрома в эксперименте *in vivo*. В качестве препарата сравнения использован метамизол натрия, вводимый в дозе 7 мг/кг внутривенно соответственно.

Критериями анальгетического эффекта считались: количество чесательных движений в тесте орофациальной тригеминальной боли и достоверное увеличение латентного периода реакции после введения исследуемых веществ в тестах тепловой иммерсии хвоста и горячей пластины. Следовательно, экспериментальными характеристиками в исследованиях приняты количественные показатели – частота чесательных движений  $n$  в первом тесте и время латентного периода  $a$  и  $t$ , сек, во втором и третьем тестах соответственно.

В качестве статистических методов обработки результатов исследований выбраны метод определения центральной тенденции (по средним величинам) и метод определения изменчивости признаков (показателей вариации), согласно [26], для выявления уровня выраженности измеренных признаков, с целью дальнейшего формирования предлагаемого критерия анальгетической активности.

Поэтому статистическая обработка полученных экспериментальных результатов производилась по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость. При этом определялись: среднее арифметическое для показателей  $n$ ,  $a$ ,  $t$ ; дисперсия значений  $\sigma^2$  вокруг среднего арифметического и среднеквадратическое отклонение  $\sigma$  в онлайн-ресурсе «Среднее арифметическое, дисперсия, вариация» (режим доступа: <https://allcalc.ru/node/89>). В связи с индивидуальными характеристиками животных, несмотря на их конституциональную идентичность, однородность полученных экспериментальных данных оценивалась коэффициентом вариации  $V$  в указанном онлайн-ресурсе.

Если коэффициент вариации был менее 10%, то изменчивость ряда данных принято считать незначительной, от 10% до 20% относится к средней, более 20% и менее 33% – к значительной. Если коэффициент вариации превышает 33%, то это говорит о неоднородности информации и необходимости исключения самых больших и самых маленьких значений. Оценка значений исключаемых данных и сглаживание ряда данных производились на основе 95%-ного доверительного интервала, размер которого по опытным группам определялся в зависимости от значений статистических показателей в онлайн-калькуляторе «Изучай электронику» (режим доступа: <https://learningaboutelectronics.com>) [24, 25].

Анальгетическая активность рассматриваемых образцов обратно пропорциональна частоте чесательных движений  $n$  и прямо пропорциональна времени латентного периода  $a$  и  $t$  в тестах. Поэтому для оценки болеутоляющей активности новых соединений предлагается условный эмпирический интегральный критерий анальгетической активности  $A_{nat}$ :

$$A_{nat} = \frac{a+t}{n_{cp}}$$

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 01.11.2021.

## Результаты и их обсуждение

Данные исследований анальгетической активности в трех фармакологических тестах для десяти оригинальных синтезированных производных конденсированных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов представлены в табл. 1.

Так, анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что значение критерия  $A_{nat} = 0,4$  для контрольной группы может находиться в пределах погрешности измерений.

Исходя из результатов экспериментальных исследований по трем классическим фармакологическим тестам на выявление анальгетической активности видно, что предварительное введение ненаркотического анальгетика метамизола натрия за 1,5 часа до моделирования болевого синдрома способствует трехкратному возрастанию предложенного условного эмпирического интегрального критерия анальгетической активности  $A_{nat}$  в сравнении с таковым у контрольной группы без фармакокоррекции.

Все изучаемые в работе новые производные конденсированных тиенопиридинов и дигидропиридинов, вводимые с профилактической целью перед моделированием острого болевого синдрома, оказывают болеутоляющую активность различной степени выраженности, судя по значению критерия  $A_{nat}$ .

## Результаты дисперсионного анализа показателей анальгетической активности исследуемых образцов.

Группы	Статистические характеристики: количественные показатели ( $n$ , $a$ , $t$ ), дисперсия $\sigma^2$ , среднеквадратическое отклонение $\sigma$ , коэффициент вариации $V$					Критерий $A_{nat}$
	Фармакологический тест					
	орофациальная тригеминальная боль			тепловая иммерсия хвоста	горячая пластина	
Контрольная	$n = 76,7$ ; $\sigma^2 = 19,4$ ; $\sigma = 4,4$ ; $V = 5,7\%$	$n = 34,8$ ; $\sigma^2 = 127,7$ ; $\sigma = 11,3$ ; $V = 32,4\%$	$n = 20,3$ ; $\sigma^2 = 28,1$ ; $\sigma = 5,3$ ; $V = 26,1\%$	$a = 9,4$ с; $\sigma^2 = 3,6$ ; $\sigma = 1,9$ ; $V = 20,2\%$	$t = 8,0$ с; $\sigma^2 = 3,5$ ; $\sigma = 1,9$ ; $V = 23,8\%$	0,40
	$n_{cp} = 43,9$					
Референтная (метамизол натрия)	$n = 38,5$ ; $\sigma^2 = 41,0$ ; $\sigma = 6,4$ ; $V = 16,6\%$	$n = 21,2$ ; $\sigma^2 = 15,2$ ; $\sigma = 3,9$ ; $V = 18,4\%$	$n = 12,5$ ; $\sigma^2 = 5,3$ ; $\sigma = 2,3$ ; $V = 18,4\%$	$a = 13,4$ с; $\sigma^2 = 2,3$ ; $\sigma = 1,5$ ; $V = 11,1\%$	$t = 15,6$ с; $\sigma^2 = 11,0$ ; $\sigma = 3,3$ ; $V = 21,2\%$	1,20
	$n_{cp} = 24,1$					
AZ-383	$n = 6,5$ ; $\sigma^2 = 1,7$ ; $\sigma = 1,3$ ; $V = 20,0\%$	$n = 2,2$ ; $\sigma^2 = 0,19$ ; $\sigma = 0,44$ ; $V = 20,0\%$	$n = 1,4$ ; $\sigma^2 = 0,2$ ; $\sigma = 0,45$ ; $V = 32,1\%$	$a = 47,5$ с; $\sigma^2 = 127,5$ ; $\sigma = 11,3$ ; $V = 23,8\%$	$t = 171,0$ с; $\sigma^2 = 3102$ ; $\sigma = 55,7$ ; $V = 32,6\%$	64,3
	$n_{cp} = 3,4$					
AZ-023	$n = 4,0$ ; $\sigma^2 = 1,7$ ; $\sigma = 1,3$ ; $V = 32,5\%$	$n = 7,3$ ; $\sigma^2 = 9,6$ ; $\sigma = 3,1$ ; $V = 31,7\%$	$n = 7,5$ ; $\sigma^2 = 5,8$ ; $\sigma = 2,4$ ; $V = 32,0\%$	$a_{cp} = 29,0$ с; $\sigma^2 = 13,5$ ; $\sigma = 3,7$ ; $V = 12,7\%$	$t = 286$ с; $\sigma^2 = 599$ ; $\sigma = 24,5$ ; $V = 8,6\%$	50,1
	$n_{cp} = 6,3$					
AZ-420	$n = 7,0$ ; $\sigma^2 = 3,2$ ; $\sigma = 1,8$ ; $V = 25,7\%$	$n = 3,8$ ; $\sigma^2 = 0,16$ ; $\sigma = 0,4$ ; $V = 10,5\%$	$n = 2,3$ ; $\sigma^2 = 0,25$ ; $\sigma = 0,5$ ; $V = 21,7\%$	$a = 44,6$ с; $\sigma^2 = 182,3$ ; $\sigma = 13,5$ ; $V = 30,3\%$	$t = 116$ с; $\sigma^2 = 639,5$ ; $\sigma = 25,2$ ; $V = 21,9\%$	36,5
	$n_{cp} = 4,4$					
AZ-257	$n = 8,0$ ; $\sigma^2 = 6,8$ ; $\sigma = 2,6$ ; $V = 32,5\%$	$n = 11,0$ ; $\sigma^2 = 2,9$ ; $\sigma = 1,7$ ; $V = 15,4\%$	$n = 10,4$ ; $\sigma^2 = 2,9$ ; $\sigma = 1,7$ ; $V = 16,3\%$	$a = 11,4$ с; $\sigma^2 = 6,6$ ; $\sigma = 2,6$ ; $V = 22,8\%$	$t = 27,5$ с; $\sigma^2 = 81,0$ ; $\sigma = 9,0$ ; $V = 32,7\%$	4,00
	$n_{cp} = 9,8$					
AZ-213	$n = 8,8$ ; $\sigma^2 = 2,6$ ; $\sigma = 1,6$ ; $V = 18,2\%$	$n = 10,5$ ; $\sigma^2 = 3,6$ ; $\sigma = 1,9$ ; $V = 18,1\%$	$n = 8,0$ ; $\sigma^2 = 3,2$ ; $\sigma = 1,8$ ; $V = 22,5\%$	$a = 14,3$ с; $\sigma^2 = 2,7$ ; $\sigma = 1,6$ ; $V = 11,2\%$	$t = 21,5$ с; $\sigma^2 = 39,0$ ; $\sigma = 6,2$ ; $V = 28,8\%$	3,93
	$n_{cp} = 9,1$					
AZ-331	$n = 4,0$ ; $\sigma^2 = 0,25$ ; $\sigma = 0,5$ ; $V = 12,5\%$	$n = 1,75$ ; $\sigma^2 = 0,25$ ; $\sigma = 0,5$ ; $V = 28,5\%$	$n = 3,2$ ; $\sigma^2 = 0,8$ ; $\sigma = 0,9$ ; $V = 28,1\%$	$a = 30,8$ с; $\sigma^2 = 49,2$ ; $\sigma = 7,0$ ; $V = 22,7\%$	$t = 174,3$ с; $\sigma^2 = 6938$ ; $\sigma = 83,3$ ; $V = 47,8\%$	68,4
	$n_{cp} = 3,0$					
AZ-729	$n = 11,2$ ; $\sigma^2 = 2,6$ ; $\sigma = 1,6$ ; $V = 14,3\%$	$n = 11,4$ ; $\sigma^2 = 2,9$ ; $\sigma = 1,7$ ; $V = 14,9\%$	$n = 7,6$ ; $\sigma^2 = 0,8$ ; $\sigma = 0,9$ ; $V = 11,8\%$	$a = 11,5$ с; $\sigma^2 = 15,5$ ; $\sigma = 3,8$ ; $V = 33,0\%$	$t = 34,7$ с; $\sigma^2 = 126,3$ ; $\sigma = 11,2$ ; $V = 32,7\%$	4,60
	$n_{cp} = 10,1$					
AZ-169	$n = 12,0$ ; $\sigma^2 = 10,9$ ; $\sigma = 3,3$ ; $V = 27,5\%$	$n = 6,0$ ; $\sigma^2 = 2,9$ ; $\sigma = 1,7$ ; $V = 28,3\%$	$n = 3,6$ ; $\sigma^2 = 1,2$ ; $\sigma = 1,1$ ; $V = 30,6\%$	$a = 7,6$ с; $\sigma^2 = 4,9$ ; $\sigma = 2,2$ ; $V = 28,9\%$	$t = 8,3$ с; $\sigma^2 = 1,9$ ; $\sigma = 1,4$ ; $V = 16,8\%$	2,20
	$n_{cp} = 7,2$					
AU-04271	$n = 10,4$ ; $\sigma^2 = 2,9$ ; $\sigma = 1,7$ ; $V = 16,3\%$	$n = 10,4$ ; $\sigma^2 = 1,02$ ; $\sigma = 1,01$ ; $V = 9,7\%$	$n = 7,5$ ; $\sigma^2 = 0,64$ ; $\sigma = 0,8$ ; $V = 10,7\%$	$a = 9,9$ с; $\sigma^2 = 2,8$ ; $\sigma = 1,7$ ; $V = 17,2\%$	$t = 4,6$ с; $\sigma^2 = 1,6$ ; $\sigma = 1,3$ ; $V = 28,3\%$	1,54
	$n_{cp} = 9,4$					

AU-04288	n = 7,3; $\sigma^2 = 5,3$ ; $\sigma = 2,3$ ; V = 31,5%	n = 10,6; $\sigma^2 = 6,3$ ; $\sigma = 2,5$ ; V = 23,6%	n = 8,8; $\sigma^2 = 6,8$ ; $\sigma = 2,6$ ; V = 29,5%	a = 10,8 с; $\sigma^2 = 4,7$ ; $\sigma = 2,2$ ; V = 20,4%	t = 6,6 с; $\sigma^2 = 4,4$ ; $\sigma = 2,1$ ; V = 31,8%	2,00
	n <sub>ср</sub> = 8,9					

Подобную метамизолу натрия антиноцицептивную активность проявляют производные конденсированных тиенопиридинов с лабораторными шифрами AU-04271 и AU-04288, а именно, значения условного эмпирического интегрального критерия аналгетической активности  $A_{nat}$  для них определены на уровне 1,5 и 2,0 соответственно.

Внутрижелудочное введение производного 1,4-дигидропиридина с шифром AZ-169 привело к незначительному увеличению этого критерия до 2,2, как видно из табл. 1.

В экспериментальных группах животных, получавших новые синтезированные в нашей лаборатории производные 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ-257, AZ-213 и AZ-729, исследуемый условный эмпирический интегральный критерий аналгетической активности  $A_{nat}$  составляет 3,9; 4,0 и 4,6 соответственно, что в 3,3...3,8 раза выше такового у метамизола натрия.

Четыре новых деривата конденсированных 3-аминотиено[2,3-б]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов показали по результатам трех классических фармакологических тестов по доклиническому исследованию биологически активных веществ высокую и отчетливо выраженную обезболивающую активность. Это соединения с лабораторными шифрами AZ-420, AZ-023, AZ-331 и AZ-383.

Так, значения изучаемого условного эмпирического интегрального критерия аналгетической активности  $A_{nat}$  для производного 1,4-дигидропиридина с лабораторным шифром AZ-420 составляет 36,5, что в 30,4 раза выше значения, зафиксированного в референтной группе.

Отчетливо выраженную аналгетическую активность проявили три образца-лидера в этом плане: соединения с шифрами AZ-023, AZ-331 и AZ-383. Изучаемый эмпирический интегральный критерий аналгетической активности  $A_{nat}$  в опытных группах крыс, получавших производный тиенопиридина с шифром AZ-023, по результатам трех тестов составил 50,1, превышая показатель в группе сравнения в 41,8 раза. Значение этого критерия у крыс экспериментальных опытных групп, получавших с профилактической целью производные 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ-331 и AZ-383, имели максимальные значения в этой серии экспериментов. А именно, 64,3 и 68,4, что в 53,6...57 раз больше, чем у метамизола натрия. Очевидно, что такое преимущество последних перед препаратом-референтом обосновывает целесообразность дальнейших доклинических исследований и детальное изучение показателей их острой и хронической токсичности, а также гепато-, нефро-, гемато- и гастротоксичности.

### Заключение

Предложенный эмпирический интегральный критерий аналгетической активности  $A_{nat}$ , основанный на количественных характеристиках трех классических фармакологических тестов по изучению аналгетической активности *in vivo*, позволил установить, что среди десяти новых производных кон-

денсированных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов максимально выраженной аналгетической активностью при применении их в дозе 5 мг/кг обладают три соединения с шифрами:

- AZ023 ([3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](phenyl)methanone),
- AZ331 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-{[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio}-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide);
- AZ383 ([3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](phenyl)methanone).

Они превышают аналгетическую активность метамизола натрия в 41,8 раза, 53,6 и 57 раз соответственно.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45).*

### Литература / References

1. Соснов А.В., Садовников С.В., Семечко Ф.М. и др. Сильнодействующие ненаркотические аналгетики как направление развития фармацевтики // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. №1(14). С.196-206. [Sosnov A.V., Sadovnikov S.V., Semechko F.M. et al. Potent non-narcotic analgesics as a direction of pharmaceutical development. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2016;1(14):196-206. (In Russ.)]
2. Brandsbor B. Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspect. *Danish Medical Journal*. 2018. № 59(1). B4374.
3. Munoz-Farjas, E. Neurophysiological studies of headaches. *Rev. Neurol*. 2017;25:1611-1616.
4. Колесников Ю.А. Перспективы использования комбинации локально вводимых нестероидных противовоспалительных средств и опиоидов в лечении боли периферического генеза // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019. Т.16. №3. С.41-47. [Kolesnikov Yu.A. Prospects of using a combination of locally administered nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of peripheral pain *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019;16(3):41-47. DOI:10.21292/2078-5658-2019-16-3-41-47. (In Russ.)]
5. Табеева Г.Р. Мигрень и нестероидная противовоспалительная терапия: традиции и современность // Consilium Medicum. 2013. №2. С.110-115. [Tabeeva G.R. Migraine and nonsteroidal anti-inflammatory therapy: traditions and modernity. *Consilium Medicum*. 2013;2:110-115. (In Russ.)]
6. Han M.N., Nam J.H., Noh E., Lee E.K. Gastrointestinal risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents used in the treatment of osteoarthritis in elderly patients: a nationwide retrospective cohort study. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019;57(11):531-511. DOI: 10.5414/CP203377.
7. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов // Consilium Medicum. 2017. № 19(12). С.94-99. [Dyadyk A.I., Kugler T.E.

- Pobochnye efekty nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov *Consilium Medicum*. 2017;19(12):94-99. (In Russ.)]
8. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И., Корянова К.Н. Нежелательные лекарственные реакции на нестероидные противовоспалительные препараты в педиатрической практике: исследование серии случаев по данным врачебных извещений в Республике Крым за 2010–2018 гг. // Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18. №3. С.160-166. [Matveev A.V., Krashennnikov A.E., Egorova E.A., Konyayeva E.I., Koryanova K.N. Undesirable drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatric practice: a study of a series of cases according to medical notices in the Republic of Crimea for 2010-2018. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2019;8(3):160-166. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2032> (In Russ.)]
  9. Шопабаяева А.Р., Серикбаяева Э.А., Латаева Э.Х. Роль обезболивающих препаратов: на пути к преодолению боли // Вестник КазНМУ. 2017. №4. С. 258-259. [Shopabayeva A.R., Serikbayeva E.A., Lataeva E.Kh. The role of painkillers: on the way to overcoming pain. *Vestnik KazSMU*. 2017;(4):258-259. (In Russ.)]
  10. Олейникова Т.А., Пожидаева Д.Н. Анализ тенденций развития фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов в России // Ремедиум. 2018. № 5. С.14–20. [Oleynikova T.A., Pozhidaeva D.N. Analysis of trends in the development of the pharmaceutical market of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Russia. *Remedium*. 2018;(5):14–20. (In Russ.)]
  11. Костина И.Н., Огнев М.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) разной химической структуры для лечения послеоперационной боли: рандомизированное проспективное клиническое исследование // Проблемы стоматологии. 2017. Т. 13. № 2. С.45-48. [Kostina I.N., Ognev M.Yu. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) of different chemical structures for the treatment of postoperative pain: a randomized prospective clinical trial. *Problemy stomatologii*. 2017;13(2):45-48. (In Russ.)]
  12. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С. и др // Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для обезболивания: терапевтический анализ) // Терапевтический архив. 2018. №90(6). С. 65–73. [Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S. et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicenter study of NOTA (NSAIDs for pain relief: therapeutic analysis). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(6):65–73. (In Russ.)]
  13. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р. Фармакотерапия онкологической боли в России. Реальность и перспектива // Материалы Международного медицинского конгресса «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации и стран СНГ». 2014. С. 32-49. [Kaprin A.D., Abuzarova G.R. Pharmacotherapy of oncological pain in Russia. Reality and perspective. *Materialy Mezhdunarodnogo meditsinskogo kongressa «Palliativnaya meditsina v zdravookhraneni Rossiskoi Federatsii i stran SNG»*. 2014:32-49. (In Russ.)]
  14. Соснов А.В., Семченко Ф.М., Власов М.И., Тохмахчи В.Н., Соснова А.А. Развитие комплексной фармакотерапии сильной и средней боли. Часть I. Мультиадресное комбинирование опиоидов и ненаркотических анальгетиков центрального действия // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. №2. С.176-187. [Sosnov A.V., Semchenko F.M., Vlasov M.I., Tohmahchi V.N., Sosnova A.A. Development of complex pharmacotherapy of severe and moderate pain. Part I. Multi-target combination of opioids and non-narcotic analgesics of central action. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2017;(2):176-187. (In Russ.)]
  15. Полухова Ш.М., Мусаева Э.М., Гусейнова Г.А. Лекарственные гепатопатии // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2018. Т. 17. №4. С. 29-36. [Polukhova Sh.M., Musaeva E.M., Guseynova G.A. Medicinal hepatopathies. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018;17(4):29-36. (In Russ.)]
  16. Epidemiology of drug-induced liver injury in a University Hospital from Colombia: updated Rucam Being used for prospective causality assessment / A. Cano-Paniagua, P. Amarilesa, N. Angulob, M. Restepo-Garaya. *Annals of Hepatology*. 2019;18:501-507.
  17. Toshmamatov B.N. Morphological changes of the stomach with polypragmasia. *Society and Innovations. Special Issue*. 2021;5:492-497.
  18. Khan M.M., Khan S., Saigal S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Advances. Royal Society of Chemistry (RSC)*. 2016; 6(48): 42045–42061. DOI: 10.1039/c6ra06767k.
  19. Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Samokish A.A. et al. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydropyridinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydropyridinonitriles: synthesis, structure, and analgesic activity. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(9):1646 – 1660. DOI: 10.1134/S1070363221090073.
  20. Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Samokish A.A. et al. New Hybrid Molecules Based on Sulfur-Containing Nicotinonitriles: Synthesis, Analgesic Activity in Acetic Acid-Induced Writhing Test, and Molecular Docking Studies. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2022;48(3):628–635. DOI: 10.1134/S1068162022030104.
  21. Bibik I.V., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V., Frolov K.A. et al. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021; 9(2): 154-166. DOI: 10.1134/S107036322102002X.
  22. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073-3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540.
  23. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. 941с. [Mironov A.N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Moscow: Grif i K; 2012. 941p. (In Russ.)]
  24. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 144 с. [Petri A., Sebin K. *Naglyadnaya statistika v meditsine*. Moscow: GEOTAR-Media; 2002. 144p. (In Russ.)]
  25. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях // Социальные аспекты здоровья населения. 2019. Т.65. №6. С.10. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10 [Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2019;65(6):10. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10 (In Russ.)]
  26. Математические методы в биологии и экологии. [Matematicheskie metody v biologii i ekologii. (In Russ.)] Доступно по: URL: [http://lab314.brsu.by/sil/sil\\_BC/sil\\_BC/sil\\_labs/sil\\_118/MM.pdf](http://lab314.brsu.by/sil/sil_BC/sil_BC/sil_labs/sil_118/MM.pdf). Ссылка активна на 25.03.2021.

## РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ АЭРОЗОЛЬНОГО ТИПА, ВКЛЮЧАЮЩЕГО ПЕРФТОРДЕКАЛИН, КОЛЛАГЕН И ГИАЛУРОНОВУЮ КИСЛОТУ

<sup>1,2</sup>Козвонин В.А., <sup>2</sup>Дунаева Е.Б., <sup>2</sup>Куклина С.А., <sup>2</sup>Колеватых Е.П., <sup>2</sup>Павлеева Е.А., <sup>2</sup>Коснырева О.В., <sup>1</sup>Анисимов А.Н., <sup>2</sup>Коледаева Е.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Киров, Россия (610000, г. Киров, ул. Московская, д. 36), e-mail: nio@kirovgma.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

**Цель:** оценка эффективности аэрозольного раневого покрытия, включающего перфтордекалин, коллаген и гиалуроновую кислоту, с научным обоснованием выбора компонентов на экспериментальной модели (ожог II–III стадии на лабораторных животных – беспородных крысах). Результаты исследования, полученные лабораторными (гематологический и биохимический анализ крови), планиметрическими и гистологическими методами, оценивались статистически (среднее арифметическое, ошибка средней арифметической, уровень значимости различий средних величин определяли на основании t-критерия Стьюдента (для независимых выборок) для уровня достоверности 95% ( $p < 0,05$ )). Наиболее выраженное уменьшение площади ожоговой поверхности в группах с применением раневого покрытия достигнуто к 21-м суткам, но при этом увеличился уровень микробной контаминации раневой поверхности в группе животных с применением покрытия. В результате экспериментального исследования были выявлены достоинства и недостатки разработанного раневого покрытия. Предложены мероприятия по оптимизации химического состава раневого покрытия.

**Ключевые слова:** ожоговые раны, раневое покрытие, перфтордекалин, коллаген, гиалуроновая кислота, ожоговая модель на лабораторных животных, планиметрия, гистологическое исследование, регенерация, микроорганизмы.

## DESIGN AND EVALUATION IN AN EXPERIMENT ON THE EFFECTIVENESS OF AN AEROSOL-TYPE WOUND DRESSING, INCLUDING PERFLUORODECALIN, COLLAGEN AND HYALURONIC ACID

<sup>1,2</sup>Kozvovnin V.A., <sup>2</sup>Dunaeva E.B., <sup>2</sup>Kuklina S.A., <sup>2</sup>Kolevatykh E.P., <sup>2</sup>Pavleeva E.A., <sup>2</sup>Kosnyreva O.V., <sup>1</sup>Anisimov A.N., <sup>2</sup>Koledaeva E.V.

<sup>1</sup>Vyatka State University, Kirov, Russia (610000, Kirov, Moskovskaya St., 36), e-mail: nio@kirovgma.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

The experiment evaluated the effectiveness of an aerosol wound dressing including perfluorodecalin, collagen and hyaluronic acid with a scientific justification for the choice of components, an experimental model (2-3 stage burn on laboratory animals (outbred rats)). The results of the study obtained by laboratory (hematological and biochemical blood tests), planimetric and histological methods were evaluated statistically (arithmetic mean, arithmetic mean error, the level of significance of differences in mean values was assessed based on Student's t-test (for independent samples) with 95% significance level ( $p < 0.05$ )). The most pronounced decrease in the area of the burn surface in the groups with the use of wound dressing was achieved by the 21st day, but at the same time, the microbiological parameters of the experimental groups with the use coverage have a greater contamination with microorganisms than in the control groups. The conclusions reflect the advantages and disadvantages of the developed wound cover. Measures to optimize the composition of the wound dressing are proposed.

**Keywords:** burns, wound dressing, perfluorodecalin, collagen, hyaluronic acid, burn model on laboratory animals, planimetry, histological examination, regeneration.

### Введение

Разработка и изучение регенераторных свойств новых экспериментальных раневых покрытий (РП) являются актуальной проблемой, так как они представляют собой современный метод лечения, позволяющий снизить частоту неблагоприятных исходов при различной патологии и уменьшить сроки госпитализации [1]. Изучение процессов и механизмов регенерации в новых типах раневых покрытий позволит более широко внедрять их в клиническую практику.

При этом следует оценивать новизну разрабатываемого изделия не только по вариациям состава

компонентов, стимулирующих заживление раны, но и по способу применения такого раневого покрытия. Аэрозольное нанесение РП обеспечивает ряд преимуществ, которые заключаются в простоте применения – может применяться лицами, не имеющими медицинского образования; скорости (быстрое нанесение путем распыления); равномерном распределении по сложным в конфигурации поверхностям; отсутствию контакта с раной и снижении риска вторичного инфицирования, а также уменьшении болевых ощущений вследствие отсутствия прямого тактильного контакта с раной.

Новизна разработки заключается в создании высокоэффективного изделия медицинского назначения, обладающего комплексным действием при лечении поверхностных ран различного генеза и форм (ссадины, царапины, порезы, ожоги, язвы и пр.). В состав продукта включены компоненты со следующими свойствами: интенсификация процессов газообмена (улучшение диффузии кислорода в ткани – перфтордекалин (ПФД)) и формирование на раневой поверхности пленки (гидрогелевый каркас для новых клеток – коллаген, стимуляция роста сосудов – гиалуроновая кислота). Раневые покрытия применяют с целью создания наиболее благоприятных и оптимальных условий, в которых будет происходить регенерация тканей с поражениями различного генеза. В настоящее время существует огромное количество вариантов раневых покрытий, используемых в различных областях медицины, но разнообразие РП аэрозольного типа небольшое, а имеющиеся в своем составе перфторуглероды (ПФУ) отсутствуют на фармацевтическом рынке.

Одним из наиболее ценных свойств ПФД является его способность к восстановлению газового состава пораженных тканей. Благодаря своему химическому строению ПФД обладает высоким сродством к кислороду, что значительно улучшает процессы газообмена между поверхностью раны и внешней средой. Данный процесс происходит за счет разницы между парциальным давлением кислорода в воздухе и тканях, при этом ПФД служит своеобразным «мостиком», через который и осуществляется транспорт кислорода [2]. За счет аналогичного механизма (разности парциальных давлений) происходит и удаление углекислого газа.

Коллаген стимулирует естественный процесс обмена веществ, а также способствует эффективному и быстрому росту новой ткани на месте повреждения, выступая при этом в качестве матрицы для направленной регенерации ткани: фибробласты, лимфатические и кровеносные сосуды, нервы из прилегающей здоровой ткани, внедряясь в коллагеновую матрицу, распространяются строго по ней [3].

В результате многих исследований было доказано, что молекулы гиалуроновой кислоты (ГК) принимают участие в клеточной пролиферации и миграции, выполняя две важные функции в процессе регенерации тканевых дефектов. Первая функция заключается в обеспечении молекулами ГК формирования временного раневого матрикса, который способствует улучшению диффузии питательных веществ и очищению раны от продуктов клеточного метаболизма. Вторая важная функция состоит в активном участии ГК в пролиферации и миграции эпителиоцитов, составляющих основную массу эпидермиса. По мере регенеративных процессов раны образованная временная структура замещается протеогликанами и коллагеном. Благодаря наличию ГК прикрепление клеток к экстрацеллюлярному матриксу снижается, что приводит к их отслаиванию, облегчению миграции и дальнейшему делению [4]. При этом потенциально возможным является синергидное действие компонентов, что может привести к более выраженному лечебному эффекту.

Говоря о травматизме, следует особо выделить термические ожоги, которые остаются одним из самых тяжелых видов травм, лечение которых является

сложным и дорогостоящим [5, 6]. Даже небольшие по глубине и площади ожоги могут приводить к различным функциональным нарушениям и негативным последствиям, а также влиять на качество жизни, социальную адаптацию и трудоспособность пострадавших. В связи с этим для оценки эффективности РП выбрана ожоговая модель на лабораторных животных. Оценка регенераторного действия РП предполагалась по следующим критериям: фотофиксация визуальных изменений при течении раневого процесса; измерение площади уменьшения ожога (раны) по дням (планиметрия); достижение показателей общего анализа крови до референтных значений (в сравнении с контрольной группой); оценка показателей биохимического анализа крови (в сравнении с контрольной группой); определение признаков восстановления морфологической картины гистопрепарата (в сравнении с контрольной группой); установление критериев микробной контаминации.

Цель: оценка эффективности аэрозольного раневого покрытия, включающего перфтордекалин, коллаген и гиалуроновую кислоту, с научным обоснованием выбора компонентов на экспериментальной модели (ожог II–III ст. на лабораторных животных – беспородных крысах).

#### Материал и методы

Под наблюдением находились 200 лабораторных беспородных крыс. Для проведения эксперимента животные были разделены на 8 групп (Н – исходные показатели без патологии; К 1 – моделируется патология (ожог), и животные выводятся из эксперимента на 1-е сутки после ожога для анализа показателей на высоте патологического процесса; К 10 – группа контроля на 10-е сутки; РП 10 – группа с ежедневным нанесением экспериментального РП и выводом на 10-е сутки; К 21 – группа контроля на 21-е сутки; РП 21 – группа с ежедневным нанесением экспериментального РП и выводом на 21-е сутки; К 28 – группа контроля на 28-е сутки; РП 28 – группа с ежедневным нанесением экспериментального РП и выводом на 28-е сутки).

При моделировании термического ожога пользовались методами экспериментальных исследований в соответствии с требованиями санитарных правил (утв. главным государственным санитарным врачом № 1045-73). В виварии поддерживали температуру воздуха 24–26 °С согласно приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 и требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, выводу их из эксперимента и последующей утилизации [7]. Под эфирным наркозом удалялась шерсть из межлопаточной и лопаточной области животных путем выстригания и выбривания. Эффективность наркоза устанавливалась по угнетению роговичного рефлекса и отсутствию реакции на болевые раздражители. Стеклянные пробирки с внутренним диаметром 22 мм (площадь сечения 3,14 см<sup>2</sup>), длиной 20–25 см заполнялись горячей водой и помещались вертикально в кипящую (100 °С) воду на 2/3 высоты, прогревались в течение 1 мин. Затем осуществляли плотный контакт с участком кожи в области обеих лопаток животного, находящегося под действием наркоза, на 30 секунд, до термической травматизации тканей, соответствующей приблизительно III степени ожога. После моделирования ожога на раневую поверхность



животным опытных групп наносили экспериментальное РП путем распыления, после интенсивного встряхивания баллона.

Измерение скорости эпителизации проводили планиметрическим методом по Л.Н. Поповой [8], взятие крови у животных осуществляли после предварительной эвтаназии методом декапитации в микропробирки с ЭДТА (гематологические исследования на автоматическом анализаторе URIT – 3020) и гепарином (для биохимических исследований с целью определения общего белка, креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ с применением стандартных наборов на спектрофотометре ЮНИКО 1201) [9]. Для проведения гистологического исследования забор материала осуществляли сквозным иссечением острыми ножницами участка раны от периферии к центру с захватом здоровых тканей. Затем полученные образцы помещали в емкости с 10%-ным раствором формалина. В гистологической лаборатории готовили препараты в соответствии со стандартной методикой [10].

Для микробиологического исследования взятие материала с раневой поверхности производили стерильным ватным тампоном транспортной среды Эймса круговыми вращательными движениями от центра к периферии поверхности раны. Материал доставляли в бактериологическую лабораторию, готовили десятикратные разведения с последующим посевом на питательные среды Эндо, Левина, Плоскирева, Сабуро, желточно-солевой агар,

стрептококкАгар, кровяную среду, АнаэроАгар. Инкубировали при температуре 37 °С в течение 24 – 48 – 72 часов. Идентификацию осуществляли с помощью биохимических наборов КандидаТест, ЭнтероТест, СтафиТест, СтрептТест, АнаэроТест (ERBO LACHEMA, Чехия).

Применяли статистический анализ «STATISTICA 10». При сравнении показателей групп контроля между собой и групп с применением РП использовали метод множественных сравнений Шеффе, а для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента для уровня достоверности 95% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

В течение 30–40 минут после проведения манипуляции моделирования ожоговой травмы у животных в месте контакта формировался участок сухого коагуляционного некроза с образованием струпа белесоватого цвета. Корочка была тонкой, достаточно мягкой, чтобы собрать ее в складку. Из-за более глубокого повреждения (повреждаются все слои эпидермиса до дермы, в том числе нервные окончания) болевая чувствительность в месте ожога была снижена или отсутствовала.

В первые сутки после ожога в группе контроля (К 1) ожоговая рана имела четкие границы. Отмечалось утолщение и уплотнение ожогового струпа. Цвет приобрел буровато-коричневый оттенок, при надавливании экссудат не выделялся (рис. 1).



Рис. 1–3. Внешний вид ожоговых ран

Рис. 1. 1-е сутки – ожог без лечения (группа К 1); рис. 2. 21-е сутки (группа К 21); рис. 3. 21-е сутки (группа РП 21)

На третьи и пятые сутки во всех группах визуальных изменений не наблюдалось. Струп плотный, бурого цвета. Экссудата при пальпации не выявлено. В дальнейшем на поверхности раны формировалась корочка, затрудняющая наблюдение за динамикой процесса продолжительностью до 21-х суток.

На 21-е сутки у представителей групп лечения РП отмечено значительное сокращение ожоговой площади. Экссудата при пальпации не выявлено (рис. 3). Среди животных контрольной группы наблюдали отхождение струпа со всех краев и скручивание его внутрь раны (рис. 2). На 28-е сутки большинство животных (60%) из групп лечения не имели раневых корочек. У остальных животных из этой группы на поверхности раны сохранялись незначительные по размерам струпы.

По данным планиметрического исследования, площадь ожоговых ран во всех группах уменьшалась с разной скоростью (рис. 4).

Сравнивая среднюю площадь ожога в группах с лечением и без лечения, можно отметить, что до 21-х суток значительных отличий между полученными результатами не было. Начиная с 21-х суток наблюдали резкое уменьшение ожоговой площади в обеих группах, но при этом в группах лечения площадь ожога оказалась значительно меньше (40 мм<sup>2</sup>), чем в группе контроля (278 мм<sup>2</sup>). Такое явление объясняется более ранним отделением раневого струпа в группах лечения, что свидетельствует о более быстром течении восстановительных процессов в поврежденных тканях. На 28-е сутки площадь ожога в обеих группах также уменьшилась и составила: 31 мм<sup>2</sup> – группа контроля и 8 мм<sup>2</sup> – группа лечения.

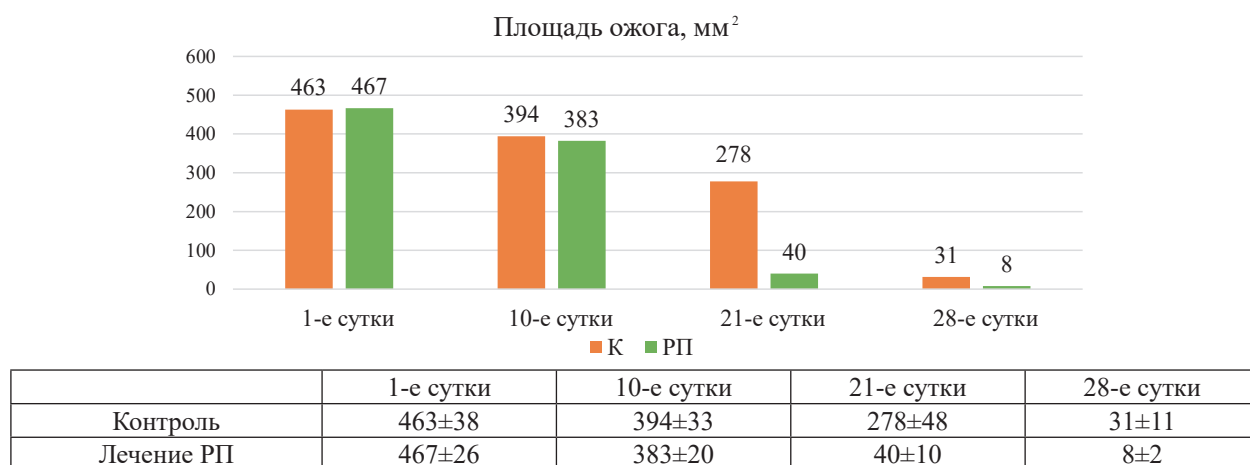


Рис. 4. Результаты планиметрического исследования в динамике

Согласно результатам проведенного статистического анализа по методу множественных сравнений Шеффе, достоверные отличия выявлены между группами контроля: К 1 и К 10, К 1 и К 21, К 1 и К 28, К 10 и К 21, К 10 и К 28 при уровне значимости  $p < 0,05$ . В группах лечения с применением экспериментального раневого покрытия достоверные отличия выявлены между группами: РП 1 и РП 10, РП 1 и РП 21, РП 1 и РП 28, РП 10 и РП 21, РП 10 и РП 28, РП 21 и РП 28 при уровне значимости  $p < 0,05$ .

При сравнении между собой групп с лечением и без лечения, достоверные отличия выявлены между группами РП 21 и К 21, РП 28 и К 28 при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Анализируя гематологические и биохимические показатели контрольных и экспериментальных групп с РП, следует отметить, что они не превышали уровень референсных значений [11], не имели значимых статистических отличий между собой.

#### Результаты гистологического исследования

Здоровая эпидермальная ткань экспериментального лабораторного животного (группа Н, беспородные крысы) представлена на рис. 5, четко визуализируются слои эпидермиса и дермы, кровеносные сосуды, волосные фолликулы.

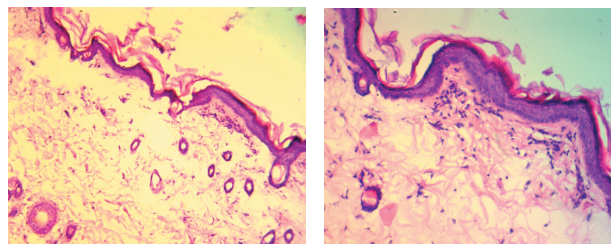


Рис. 5. Участок здоровой кожи лабораторного животного (беспородные крысы). Слева ув.  $\times 100$ , справа – ув.  $\times 200$

Гистологическая картина участка кожи после моделирования ожога (группа К 1, 1-е сутки) представлена на рис. 6. Отмечается обширный гомогенный участок коагуляционного некроза. Эпидермис резко истончен, фактически отсутствует, не дифференцируется на слои, дерма также утрачивает признаки дифференцировки. Волосные фолликулы с прилежащими к ним сальными железами разрушены. Просвет капилляров с признаками стаза клеточных элементов.

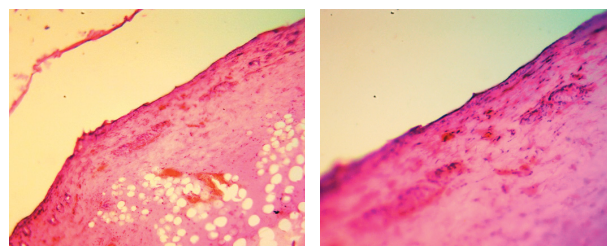


Рис. 6. Участок кожи ожоговой раны на 1-е сутки (группа К 1). Коагуляционный некроз. Слева – ув.  $\times 100$ ; справа – ув.  $\times 200$

В группе с применением раневого покрытия на 28-е сутки (РП 28) наблюдалось формирование слоев эпидермиса. Сосочки дермы сглажены, имеют вид волнистой линии. Волокна коллагена гомогенно-розового цвета. Отмечаются базофильно окрашенные ядра фибробластов. Выявлена закладка волосных луковиц (рис. 7).

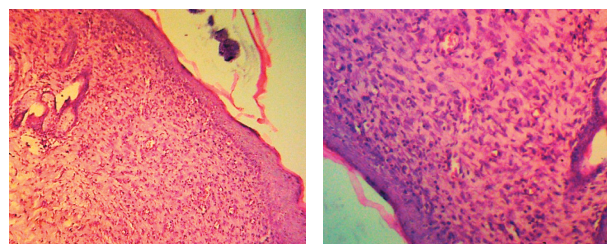


Рис. 7. Участок кожи ожоговой раны на 28-е сутки (группа РП 28). Слева – ув.  $\times 100$ ; справа – ув.  $\times 200$

Анализируя полученные результаты гистологического исследования, можно сделать следующий вывод: процессы восстановления и регенерации в группе лечения с применением экспериментального РП протекают быстрее за счет ускорения процессов ангиогенеза, более выраженного процесса эпителизации, а также раннего отторжения некротических масс. Начальные процессы регенерации отмечались уже на 10-е сутки по сравнению с группой контроля. На 28-е сутки эпителий и дерма имели фактически нормальное строение.

#### Результаты микробиологического исследования

Показатели микробиологического исследования, полученные в эксперименте, отражают видовой состав и уровень бактериальной обсемененности в

группах контроля и с применением РП. Наименьшая микробная обсемененность отмечалась у представителей контрольных групп (К 1, К 10, К 21, К 28) и нормы (Н).

Наибольшее значение в развитии гнойно-воспалительного процесса имели анаэробные и факультативно-анаэробные бактерии: *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*. Причем в группах применения разработанного нами раневого покрытия отмечали рост количества бактерий и грибов рода *Candida*.

### Обсуждение

В исследовании проведен анализ регенераторных свойств экспериментального раневого покрытия, основным действующим компонентом которого является ПФД, вспомогательными – коллаген и гиалуроновая кислота.

Предполагаемый механизм действия основан на способности ПФД к процессу локального газопереноса за счет разности парциальных давлений кислорода в окружающей среде и поврежденной ткани. Насыщение поврежденных тканей кислородом приводит к ускорению регенерационных процессов и уменьшению сроков заживления ран. Для предотвращения испарения ПФД с раневой поверхности применялись вспомогательные компоненты – коллаген и гиалуроновая кислота, формирующие биodeградируемый слой геля на раневой поверхности.

Известно также, что ПФД, наряду с регенераторными свойствами, может способствовать росту бактерий [12]. Таким образом, при анализе микробиологического исследования раневого отделяемого было выявлено увеличение уровня бактериальной обсемененности в группах с применением раневого покрытия в сроки 10-е, 21-е, 28-е сутки, по сравнению с контрольными группами.

На основе комплексного анализа полученных в исследовании показателей можно предложить: 1) дополнительное включение антисептического средства в состав раневого покрытия, для предупреждения развития микробной инфекции в ране; 2) после оптимизации состава провести повторное экспериментальное исследование, подтверждающее антибактериальные свойства; 3) рекомендовать применение раневого покрытия в клинической практике, при условии прохождения регистрационных мероприятий как изделия медицинского назначения. По результатам комплексного исследования можно сделать следующие выводы.

### Выводы

1. Скорость уменьшения площади раневой поверхности в группах с применением экспериментального РП в 3,9 раза превышает аналогичный показатель в группах контроля (К 1 – 463 мм<sup>2</sup>, К 28 – 31 мм<sup>2</sup>; РП 1 – 467 мм<sup>2</sup>, РП 28 – 8 мм<sup>2</sup>).

2. Гематологические и биохимические показатели контрольных групп и групп с применением раневого покрытия в сроки 10-е, 21-е, 28-е сутки находились в пределах референсных значений и не имели достоверных отличий.

3. Микробиологические показатели экспериментальных групп с применением РП подтверждают более выраженную обсемененность раневой поверхности, чем в контрольных группах. Это связано с тем,

что входящие в состав компоненты экспериментального раневого покрытия – коллаген и гиалуроновая кислота – представляют собой питательную среду для роста микроорганизмов, ПФД также может являться стимулятором роста бактерий.

4. Результаты гистологического исследования подтверждают эффективность выполнения методики моделирования патологического процесса (достигнут уровень ожога III ст.). При этом скорость формирования эпителия выше в экспериментальных группах с применением РП, что объясняется комплексным регенераторным эффектом состава исследуемого раневого покрытия.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература / References

1. Андреев Д.Ю., Парамонов Б.А., Мухтарова А.М. Современные раневые покрытия. Часть I // Вестник хирургии. 2009. Т. 168. №3. С. 98 – 101. [Andreev D.Yu., Paramonov B.A., Mukhtarova A.M. Modern wound coverings. Part I. *Bulletin of Surgery*. 2009;168(3):98-101. (In Russ.)]
2. Козвонин В.А., Анисимов А.Н., Сазанов А.В., Сырчина Н.В. Разработка раневого покрытия с применением соединений перфторуглеродов, гиалуроновой кислоты и коллоидного серебра. Результаты и обсуждение // Современные научные исследования и разработки. 2018. №10(27). С. 426-434. [Kozvonin V.A., Anisimov A.N., Sazanov A.V., Syrchina N.V. Development of wound coating using compounds of perfluorocarbons, hyaluronic acid and colloidal silver. Results and discussion. *Modern Scientific Research and Development*. 2018;10-27:426-434. (In Russ.)]
3. Barnes M.J., Knight C.G., Farndale R.W. The collagen-platelet interaction. *Current Opinion in Hematology*. 1998;5(5):314-320.
4. Neuman M.G. et al. Hyaluronic acid and wound healing. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2015;18(1):53-60.
5. Алексеев А.А. Организация медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации // Сборник тезисов IX съезда травматологов-ортопедов России. Саратов, 2010. С. 15–16. [Alekseev A.A. Organizatsiya meditsinskoi pomoshchi postradavshim ot ozhogov v Rossiiskoi Federatsii // Sbornik tezisov IX s'ezda travmatologov-ortopedov Rossii. Saratov, 2010. P. 15–16. (In Russ.)]
6. Ганиева Р.Р., Киямова Г.М., Стяжкина С.Н. Эпидемиология ожогового травматизма у взрослого населения за 2018 год // Сборник избранных статей по материалам научных конференций ГНИИ «Нацразвитие». 2019. С. 144-147. [Ganieva R.R., Kiyamova G.M., Styazhkina S.N. Epidemiologiya ozhogovogo travmatizma u vzroslogo naseleniya za 2018. Sbornik izbrannykh statei po materialam nauchnykh konferentsii instituta «Natsrazvitie». 2019. P. 144-147. (In Russ.)]
7. Унижаева А.Ю., Мартынчик С.А. Медико-экономическая оценка затрат и качества стационарной помощи при ожоговой травме // Социальные аспекты здоровья населения. 2012. Т. 28. №. 6. С. 8. [Unizhaeva A.Yu., Martynchik S.A. Medical and economic assessment of costs and quality of inpatient care for burn injury. *Social Aspects of Public Health*. 2012;28(6):8. (In Russ.)]
8. Козвонин В.А., Анисимов А.Н., Дунаева Е.Б. и др. Возможность применения соединений перфторуглеродов,

гиалуроновой кислоты и коллоидного серебра в новых типах раневых покрытий. Экспериментальное исследование // Вятский медицинский вестник. 2022. №2(74). С. 63-66. [Kozvonin V.A., Anisimov A.N., Dunaeva E.B. et al. The possibility of using compounds of perfluorocarbons, hyaluronic acid and colloidal silver in new types of wound coatings. Experimental study. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022;2(74):63-66. (In Russ.)]

9. Попова Л.Н. Как измеряются границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении ран: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Воронеж, 1942. С. 22. [Popova L.N. Как izmeryayutsya granitsy vnov' obrazuyushchegosya epidermisa pri zazhivlenii ran [dissertation]. Voronezh. 1942. P. 22. (In Russ.)]

10. Available at: [https://vector-best.ru/prod/index.php?SECTION\\_ID=2428&ysclid=Ihos66c6oy60109063](https://vector-best.ru/prod/index.php?SECTION_ID=2428&ysclid=Ihos66c6oy60109063) (accessed March 15, 2023).

11. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1971. 272 с. [Volkova O.V., Eletskiy Yu.K. *Osnovy gistologii s gistologicheskoi tekhnikoi*. Moscow: Meditsina; 1971. 272 p. (In Russ.)]

12. Абрашова Т.В. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. С.-ПБ.: ЛЕМА, 2013. 116 с. [Abrashova T.V. *Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometrichekie pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnykh*. St-Petersburg: LEMA; 2013. 116 p. (In Russ.)]

13. Мартинсон Е.А. и др. Влияние перфтордекалина на рост *Escherichia coli* M17 при глубинном культивировании // Фундаментальные исследования. 2014. № 5. С.71-74. [Martinson E.A. et al. The effect of perfluorodecalin on the growth of *Escherichia coli* M17 during deep cultivation. *Fundamental research*. 2014;5:71-74. (In Russ.)]

УДК 616.092.12+612.172.2

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-50-55

## ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНЫМ РИТМОМ У СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Спицин А.П., Кушкова Н.Е., Першина Т.А., Железнова А.Д.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru

**Цель исследования** – изучение взаимосвязи показателей вариабельности сердечного ритма с профилем артериального давления у студентов старших курсов медицинского университета. В исследовании приняли участие 78 студентов (36 юношей и 42 девушки) в возрасте 21–26 лет (средний возраст  $24,2 \pm 0,7$  года). Изучали основные показатели сердечно-сосудистой системы, вариабельности сердечного ритма в зависимости от величины артериального давления. Проведено сопоставление уровня АД с показателями сердечного ритма. По мере роста артериального давления выявлены достоверные изменения интегральных показателей вариабельности сердечного ритма. С увеличением АД изменения в регуляции сердечного ритма приобретают не только количественный, но и качественный характер. Повышение АД сопровождается ростом симпатической и снижением парасимпатической активности, а также централизацией управления сердечным ритмом. Указанные изменения появляются уже при уровне артериального давления выше 120/80 мм рт. ст.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, артериальное давление, артериальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма, студенты.

## PECULIARITIES OF AUTONOMIC HEART RATE CONTROL IN SENIOR MEDICAL STUDENTS DEPENDING ON THE SYSTEMIC ARTERIAL BLOOD PRESSURE

Spitsin A.P., Kushkova N.E., Pershina T.A., Zheleznova A.D.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru

**The purpose of the study** was to analyze relationship between heart rate variability and blood pressure profile in senior medical students. The study involved 78 students (36 boys and 42 girls) aged 21 – 26 years (mean age  $24.2 \pm 0.7$  years). We studied the main indicators of the cardiovascular system, heart rate variability depending on the value of blood pressure. The level of blood pressure was compared with heart rate indicators. As blood pressure increased, significant changes in the integral indicators of heart rate variability were revealed. With an increase in blood pressure, both quantitative and qualitative changes in heart rhythm regulation occur. In students with increased blood pressure, sympathetic activity also increased, but parasympathetic activity decreased. Central control of heart rate was also revealed. These changes occur in students with blood pressure more than 120/80 mm Hg.

**Keywords:** cardiovascular system, blood pressure, arterial hypertension, heart rate variability, students.

## Введение

В настоящее время окружающая среда, образ жизни людей претерпевают значительные изменения, что оказывает негативное влияние на состояние здоровья человека, его адаптационные возможности [1]. Сердечно-сосудистая система (ССС) рассматривается в экологической физиологии как важный индикатор адаптационных реакций организма [2]. Методы исследования функций ССС лежат в основе оценки степени напряжения регуляторных механизмов и функциональных резервов организма человека [3]. Для оценки функционального состояния организма человека и адаптации к различным факторам среды, а также реакций на психоэмоциональную нагрузку широко используется анализ variability сердечного ритма [4].

В соответствии с действующими российскими клиническими рекомендациями, «артериальная гипертензия (АГ) – синдром повышения систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст.». Тем не менее связь между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний отмечается уже начиная с относительно низких значений – 110–115 мм рт. ст. для САД и 70–75 мм рт. ст. для ДАД [5]. Новые рекомендации ACC/AHA и ESC/ESH по артериальной гипертензии в качестве оптимального АД указывают уровень ниже 120/80 мм рт. ст., а САД 130–139 и ДАД 85–89 мм рт. ст. относят к высокому нормальному АД [6].

В последние годы отмечается явная тенденция к «омоложению» сердечно-сосудистых заболеваний. Кризовое течение гипертонической болезни отмечено у 25,5% юношей и 11% девушек, отмечаются случаи инфаркта миокарда в молодом возрасте [7]. Ранее нами было показано, что уже при умеренном повышении артериального давления у лиц молодого возраста, по данным реографии, отмечается снижение объемного кровотока мозга [8].

В связи с этим актуальным является выяснение сходств и отличий показателей сердечного ритма по мере роста артериального давления у практически здоровых людей.

Цель исследования – изучение взаимосвязи показателей variability сердечного ритма с профилем артериального давления у студентов старших курсов медицинского университета.

## Материал и методы

Обследовано 78 студентов (36 юношей и 42 девушки) в возрасте 21–26 лет (средний возраст  $24,2 \pm 0,7$  года). В исследование включены студенты только с нормальной массой тела. По результатам измерения АД в соответствии с новыми клиническими рекомендациями ACC и АНА по артериальной гипертензии 2017 года все студенты были разделены на 4 группы. В первую группу (контроль) вошли 30 человек с нормальным АД (САД  $< 120$  мм рт. ст. и ДАД  $< 80$  мм рт. ст.); во вторую группу – 15 человек с повышенным АД (САД 120–129 мм рт. ст. и ДАД  $< 80$  мм рт. ст.); в третью – 15 человек с высоким нормальным давлением (САД 130–139 мм рт. ст. и ДАД 80–89 мм рт. ст.); в четвертую – 11 человек с артериальной гипертензией степени (САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст.). Все испытуемые предварительно были ознакомлены с содержанием исследования, получено их информированное согласие на него. Запись ЭКГ производили в положении лежа на спине, при ровном

дыхании, в тихом, спокойном помещении. Кардиограмма регистрировалась по стандартной методике в течение 5–10 мин. В дальнейшем рассчитывали временные стандартизированные характеристики динамического ряда кардиоинтервалов: частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.); среднее квадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN, мс); стандартное отклонение разности последовательных RR-интервалов (RMSSD, мс); частоту последовательных RR-интервалов с разностью более 50 мс (pNN50, %); амплитуду моды (АМо, %); индекс напряжения (ИН, усл. ед.); показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР, баллы). Условные обозначения показателей variability сердечного ритма (BCP) представлены в соответствии с международными стандартами оценки BCP и используемыми ориентировочными нормативами [9]. Далее на основе проведения спектрального анализа BCP рассчитывали и анализировали частотные параметры: общую мощность спектра (TP), мощности в высокочастотном (HF, 0,16–0,4 Гц), низкочастотном (LF, 0,05–0,15 Гц) и очень низкочастотном (VLF,  $< 0,05$  Гц) диапазонах. Кроме того, вычисляли коэффициент LF/HF, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце. В исследовании принимали участие юноши и девушки с нормотоническим исходным типом вегетативной регуляции. Типы вегетативной регуляции определяли в состоянии покоя на основании значений MxDMn, SI, TP, где диапазон нормотонии соответствовал для MxDMn от 200 до 300 мс, SI – от 70 до 140 усл. ед., для TP – от 1000 до 2000 мс<sup>2</sup> [10].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи электронных таблиц Excel и компьютерной программы Statistica Advanced 10 for Windows.ru, лицензионный номер 136-394-673. Для проверки показателей на нормальность распределения использовались критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Количественные данные, соответствующие или приближенные к нормальному распределению, были представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибки средней ( $M \pm m$ ). Различия между сравниваемыми группами оценивались параметрическим критерием t-Стьюдента. Если данные отличались от нормального распределения, то они описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей. В этом случае для сравнения показателей в группах применяли непараметрический критерий U Манна – Уитни. Корреляционные взаимосвязи изучались с помощью критерия Спирмена. Достоверными считали различия и корреляции при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

*Первая группа (САД  $< 120$  мм рт. ст. и ДАД  $< 80$  мм рт. ст.).*

Выявлены достоверные корреляционные связи между ростом и массой тела ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,00001$ ), а также между ростом и САД ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,028$ ). Выявлена достоверная прямая связь массы тела только с систолическим АД ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,041$ ). Обнаружена сильная достоверная отрицательная связь возраста с САД ( $r = -0,55$ ;  $p = 0,0003$ ) и более слабая с ДАД ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,047$ ). Систолическое АД составляло  $112,6 \pm 1,05$  мм рт. ст., а ДАД –  $68,23 \pm 1,02$  мм рт. ст.

При проведении корреляционного анализа показателей BCP с АД не выявлено достоверных связей

ни с САД, ни с ДАД. Характерно, что в регуляции ЧСС принимают участие все контуры регуляции, причем ведущее значение отводится парасимпатическому отделу автономной нервной системы. На это указывают характер и сила корреляционных связей между ЧСС и показателями сердечного ритма. Установлена достоверная связь ЧСС с rMSSD ( $r=-0,54$ ;  $p=0,0005$ ), pNN50 ( $r=-0,56$ ;  $p=0,0003$ ), TP ( $r=-0,38$ ;  $p=0,017$ ), HF ( $r=-0,56$ ;  $p=0,0002$ ), отражающими парасимпатическую активность. Корреляция между ЧСС и АМо была положительной ( $r=0,4$ ;  $p=0,01$ ). Положительной также оказалась и связь ЧСС с % LF, которая отражает относительный уровень активности подкоркового вазомоторного центра [11]. Доля HF составляла  $49,24\pm 2,54\%$ , а LF –  $24,08\pm 1,9\%$ . Это свидетельствует о тесных взаимосвязях механизмов, обуславливающих формирование LF- и HF-мощностей в спектре сердечного ритма у обследуемых в исходном состоянии [12]. В то же время не выявлено достоверной связи между ЧСС и абсолютной величиной мощности LF-компонента. Амплитуда молы (АМо) как маркер гуморального канала регуляции сердца имела достоверные положительные корреляционные связи с % VLF ( $r=0,45$ ;  $p=0,013$ ), более слабую связь с % LF ( $r=0,38$ ;  $p=0,035$ ) и индексом централизации ( $r=0,47$ ;  $p=0,009$ ). Вклад VLF в суммарную мощность спектра составлял  $26,68\pm 2,18\%$ . Корреляционная связь между ЧСС и VLF также оказалась неоднозначной. Между ЧСС и VLF выявлена отрицательная достоверная связь ( $r=-0,32$ ;  $p=0,046$ ), в то же время между ЧСС и % VLF корреляции не было. Мощность VLF-колебаний вариабельности сердечного ритма является чувствительным индикатором управления метаболическими процессами и хорошо отражает энергодифицитные состояния [13]. Исследование корреляционной связи VLF с отдельными показателями сердечного ритма показало следующее. Выявлена положительная корреляционная связь как с LF ( $r=0,46$ ;  $p=0,01$ ), так и с HF ( $r=0,51$ ;  $p=0,004$ ) компонентами спектра. В то же время связь VLF с относительным вкладом LF (% LF) была отрицательная ( $r=-0,51$ ;  $p=0,004$ ), а связи VLF с относительным вкладом HF (% HF) не было.

При исследовании спектральных характеристик сердечного ритма особое место занимают индекс централизации (ИЦ, Index of Centralization) и индекс активации подкорковых центров (ИАПЦ). Индекс централизации отражает соотношение между автономным и центральным контурами регуляции сердечного ритма [14]. Этот показатель позволяет судить об активности сердечно-сосудистого подкоркового центра, связанного с деятельностью высших уровней управления. Индекс централизации (IC) составлял  $3,21\pm 0,53$  у.е. Выявлена достоверная положительная корреляционная связь ЧСС с IC ( $r=0,44$ ;  $p=0,006$ ). Это указывает на высокий уровень межсистемного управления регуляцией сердечного ритма.

*Вторая группа (САД 120–129 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст.).*

При сравнительном анализе межгрупповых различий были выявлены статистически значимые различия некоторых показателей ВСП по сравнению с группой 1. Выявлено уменьшение вклада HF ( $21,52\pm 3,83\%$  по сравнению с  $29,38\pm 2,07\%$ ,  $p=0,043$  в первой группе). Увеличение мощности LF-компонента спектра ВСП во второй группе менее выражено, чем HF-домена, и не имело статистической достоверности. Также отмечено увеличение индекса централизации

( $6,86\pm 1,6$  и  $3,41\pm 0,48$ ,  $p=0,046$  соответственно). Отмечен рост отношения LF/HF ( $3,8\pm 1,00$  и  $1,99\pm 0,38$  в первой группе,  $p=0,07$ ), что соответствует симпатикотонии [15]. САД и ДАД также достоверно различались ( $p=0,0000$  и  $p=0,039$  соответственно).

Не выявлено корреляционных связей показателей ВСП с АД. Оценивая степень изменений связей ЧСС с показателями ВСП, необходимо отметить, что корреляционные связи между ростом и массой тела ( $r=0,4$ ;  $p=0,001$ ), ростом и возрастом ( $r=-0,56$ ;  $p=0,037$ ), а также ростом и САД ( $r=0,73$ ;  $p=0,003$ ) оказались более сильными по сравнению с 1-й группой. Рост составлял  $170,4\pm 2,05$  см, а масса тела –  $65,7\pm 3,26$  кг. В отличие от первой группы, обнаружена определенная отрицательная связь между ростом и АД ( $r=-0,43$ ;  $p=0,089$ ). Более сильная связь выявлена между массой тела и САД ( $r=0,54$ ;  $p=0,047$ ). Установлено усиление связи ЧСС с SDNN ( $r=-0,70$ ;  $p=0,005$ ), pNN50 ( $r=-0,53$ ;  $p=0,046$ ), rMSSD ( $r=-0,63$ ;  $p=0,017$ ). При этом также становится более сильной связь ЧСС с АМо ( $r=0,76$ ;  $p=0,001$ ), ИИ ( $r=0,77$ ;  $p=0,0011$ ). Изменились также и взаимосвязи ЧСС со спектральными показателями СР. Связь ЧСС с общей мощностью спектра усилилась ( $r=-0,61$ ;  $p=0,019$ ). Корреляционная связь ЧСС с HF-доменом оказалась более слабой по сравнению с первой группой ( $r=-0,59$ ;  $p=0,024$ ). В то же время корреляционная связь ЧСС с LF и VLF доменами в данной группе была не значимой, хотя на долю LF приходилось  $42,4\pm 4,68\%$ , а VLF –  $21,52\pm 3,83\%$ . Существенно увеличился индекс централизации (с  $3,21\pm 0,51$  до  $6,86\pm 1,6$  во второй группе).

Изучение корреляционных взаимосвязей между отдельными показателями СР выявило следующие особенности. Обнаружена достоверная положительная связь АМо с ЧСС ( $r=0,76$ ;  $p=0,0016$ ), которой не было в первой группе. Это свидетельствует о высоком уровне активности симпатического отдела АНС [16], что, несомненно, указывает на ухудшение качества вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Наблюдается незначительное ослабление связи АМо с SDNN ( $r=-0,93$ ;  $p=0,000001$ ), pNN50 ( $r=-0,80$ ;  $p=0,0005$ ), rMSSD ( $r=-0,81$ ;  $p=0,0004$ ). Связь АМо с VLF становится недостоверной. Становится более положительной связь АМо с LF-доменом ( $r=-0,62$ ;  $p=0,018$  и  $r=-0,72$ ;  $p=0,000005$  в первой группе). Усиливается также связь АМо с % VLF ( $r=0,64$ ;  $p=0,14$  по сравнению с  $r=0,44$ ;  $p=0,013$  в группе 1), а корреляционные связи % LF и относительным вкладом HF (% HF) становятся незначимыми. Также утрачивается связь АМо с индексом централизации, имеющая место в группе 1. Усиливается связь ИИ с ЧСС ( $r=0,77$ ;  $p=0,001$  и  $r=0,37$ ;  $p=0,04$  в группе 1) и с % VLF ( $r=0,53$ ;  $p=0,047$  по сравнению с  $r=0,38$ ;  $p=0,034$  в первой группе). Корреляционные связи индекса напряжения с % LF и относительным вкладом HF (% HF) становятся незначимыми. В данной группе становятся незначимыми и связи LF домена с VLF и HF компонентами по сравнению со значимыми взаимосвязями в первой группе. Утрачивается связь HF с VLF доменом и HF с LF компонентом в данной группе. Более отрицательной в данной группе становится связь HF с % VLF ( $r=-0,65$ ;  $p=0,011$  по сравнению с  $r=-0,53$ ;  $p=0,002$  в первой группе). VLF домен в данной группе имеет достоверную связь только с % HF компонентом ( $r=-0,6$ ;  $p=0,023$ ), а с другими показателями сердечного ритма значимых связей не было.

Третья группа (САД 130–139 мм рт. ст. и ДАД 85–89 мм рт. ст.). Систолическое артериальное давление составляло в среднем 134,5±1,43 мм рт. ст.

При сравнении соотношения LF/HF, характеризующего вагосимпатического баланс, отмечается выраженное преобладание симпатического компонента (2,84±0,44). На долю VLF компоненты приходилось 33,96±2,23%, а на HF – всего 24,43±2,21%. По сравнению со второй группой наблюдалось возрастание доли очень низкочастотного диапазона, что позволяет говорить о возрастании активности и центрального контура регуляции и существенном ослаблении парасимпатического отдела АНС [17]. Выявлена только достоверная корреляционная связь ЧСС с массой тела ( $r=0,68$ ;  $p=0,005$ ). Определенная связь массы тела также выявлена с другими показателями сердечного ритма: % HF ( $r=-0,68$ ;  $p=0,005$ ), % VLF ( $r=0,48$ ;  $p=0,068$ ), LFnu ( $r=0,58$ ;  $p=0,02$ ), HFnu ( $r=-0,58$ ;  $p=0,02$ ) и IC ( $r=0,61$ ;  $p=0,016$ ). САД и ДАД не имели достоверных корреляционных связей ни с временными, ни со спектральными показателями ВСР. Представляет интерес тот факт, что маркеры парасимпатической нервной системы (SDNN, RMSSD и pNN50) имеют сильные связи не только с HF-, но и с LF-волнами. Абсолютная величина LF-волн коррелировала с SDNN ( $r=0,85$ ;  $p=0,00006$ ), rMSSD ( $r=0,77$ ;  $p=0,0007$ ), pNN50 ( $r=0,77$ ;  $p=0,0008$ ) и отрицательно коррелировала с маркерами симпатической нервной системы: индексом напряжения ( $r=-0,77$ ;  $p=0,0006$ ), АМО ( $r=-0,85$ ;  $p=0,00006$ ). Эти данные подтверждают мнение об общности происхождения HF- и LF-волн [12]. Ряд авторов полагает, что в генезе низкочастотных колебаний сердечного ритма (LF-волны) определенную роль играют парасимпатические компоненты. Эту точку зрения подтверждают клинические наблюдения [18]. Эксперты Европейского кардиологического общества [19] предупреждают об осторожном отношении к мнению о том, что LF-волны отражают активность исключительно симпатического отдела.

Четвертая группа (САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст.).

САД в среднем достигало 146,9±1,15 мм рт. ст., а ДАД – 80,18±3,31 мм рт. ст. Временные и спек-

ральные показатели СР существенно не отличались от третьей группы. Абсолютные значения VLF и LF в четвертой группе были больше по сравнению с третьей группой (2899,2±690,7 мс<sup>2</sup> в отличие от 2447,9±248,7 мс<sup>2</sup> и 4237,9±899,7 мс<sup>2</sup> по сравнению с 5173,4±1776,9 мс<sup>2</sup>).

При корреляционном анализе установлено наличие отрицательной связи САД с массой тела ( $r=-0,67$ ;  $p=0,049$ ). При этом достоверных корреляционных связей АД с показателями СР не обнаружено. Положительная, но недостоверная связь САД наблюдалась только с SDNN ( $r=0,53$ ;  $p=0,09$ ). Возникает отрицательная взаимосвязь ДАД с RRNN ( $r=-0,61$ ;  $p=0,048$ ). Следует также отметить, что корреляционные связи LF с маркерами парасимпатической нервной системы SDNN, rMSSD, pNN50 и TP становятся более сильными по сравнению с 3-й группой ( $r=0,95$ ;  $p=0,000005$ ;  $r=0,83$ ;  $p=0,001$  и  $r=0,89$ ;  $p=0,0002$  соответственно). В то же время маркеры симпатической нервной системы (ИН, АМО) имели значимые отрицательные связи с мощностью как LF, так и HF. Причем сила отрицательной связи АМО с SDNN, rMSSD, pNN50 усиливается в четвертой группе. Становится недостоверной связь АМО с VLF, в отличие от значимой связи в группе 3 ( $r=0,56$ ;  $p=0,03$ ). Корреляционная связь между LF и индексом активации подкорковых центров становится недостоверной, в отличие от третьей группы. Также в четвертой группе по сравнению с группой 3 более отрицательные связи между ИН и VLF ( $r=-0,76$ ;  $p=0,006$  и  $r=-0,49$ ;  $p=0,059$ ), а также между ИН и LF ( $r=-0,88$ ;  $p=0,0003$  и  $r=-0,73$ ;  $p=0,002$ ). Кроме того, связь между LF и VLF становится более сильной ( $r=0,81$ ;  $p=0,0026$  по сравнению с  $r=0,59$ ;  $p=0,02$  в третьей группе). Это может указывать на перестройку структуры системы нейрогуморальной регуляции в сторону надсегментарных, в том числе гипоталамико-гипоталамических и кортикальных влияний [19]. Усиливается также связь между LF с общей мощностью спектра ( $r=0,98$ ;  $p=0,00000$  и  $r=0,9$ ;  $p=0,000005$  в группе 3). Представляет интерес тот факт, что маркеры парасимпатической нервной системы SDNN, rMSSD, pNN50 не имели достоверных связей с HF по сравнению с достоверными положительными связями в третьей группе.

Таблица

**Показатели ВСР у студентов старших курсов в зависимости от величины АД с нормотоническим типом АНС, Me (P25-P75)**

Показатели	АД		p
	САД <120 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст. (n=28)	САД 120–129 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст. (n=13)	
RRNN, мс	820 (780–846)	828 (759–845)	0,93
SDNN, мс	45,37 (40,56–60,98)	44,02 (36,7–52,29)	0,004
rMSSD, мс	40,7 (31,8–56,34)	34,0 (23,93–44,67)	0,005
pNN50, мс	8,36 (4,57–17,12)	5,91 (2,55–10,89)	0,005
АМО, %	40,4 (32,4–44,7)	47,4 (38,524–52,14)	0,008
ИН, ед.	99,71 (66,73–124,32)	106,9 (67,9–167,5)	0,002
TP, мс <sup>2</sup>	4240 (2867–6528)	3654 (2958–5172)	0,001
VLF, мс <sup>2</sup>	980 (720–1337)	1192,5 (1095–1612,5)	0,01
LF, мс <sup>2</sup>	1053 (545–1534)	980,6 (511,9–1588,4)	0,004
HF, мс <sup>2</sup>	2053 (1252–2918)	1206 (863,9–2093)	0,0008
VLF, %	30,02 (18–35,1)	33,9 (18,9–45,3)	0,018
LF, %	21,57 (16,8–31,19)	24,13 (19,8–32,25)	0,008
HF, %	44,45 (37,02–59,44)	40,47 (25,86–54,42)	0,28

LF/HF	1,12 (0,63–2,04)	1,63 (1,09–5,39)	0,082
ИАЦ, ед.	0,85 (0,61–1,52)	0,91 (0,48–1,35)	0,06
ИЦ, ед.	1,12 (0,63–2,04)	1,47 (0,84–2,87)	0,24

Примечание: *n* – количество испытуемых, *p* – различия между группами.

## Выводы

1. При оптимальном артериальном давлении (САД <120 мм рт. ст., ДАД <80 мм рт. ст.) в регуляции ЧСС принимали участие все контуры регуляции, причем ведущая роль отводится парасимпатическому отделу АНС (по силе и значимости корреляционных связей). Это указывает на высокий уровень межсистемного управления сердечным ритмом, на гибкость и широкие возможности управления ЧСС. При этом связей ЧСС нет ни с ДАД, ни с САД.

2. При нормальном артериальном давлении САД от 120 до 129 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст. доля парасимпатического компонента в регуляции ЧСС снижается с возрастом вклада LF и увеличением соотношения LF/HF, что можно рассматривать как увеличение вклада симпатического отдела АНС в регуляции СР. Это подтверждается и усилением корреляционных связей ЧСС с АМо. Рост централизации управления сердечным ритмом подтверждается более высокими значениями ИН. При этом связей ЧСС нет ни с ДАД, ни с САД.

3. При САД 130–139 мм рт. ст. и ДАД 85–89 мм рт. ст. характер и структура корреляционных взаимосвязей между показателями гемодинамики и ВСР продолжают изменяться. По мере роста АД изменения в регуляции сердечного ритма приобретают не только количественный, но и качественный характер. При этом доминирующим в регуляции ЧСС становится VLF-домен, что позволяет говорить о возрастании вклада центрального контура регуляции. Маркеры парасимпатической АНС (SDNN, rMSSD, pNN50), в отличие от двух предыдущих уровней АД, имели сильные связи с LF-волнами.

4. При САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. усиливаются корреляционные связи LF с маркерами парасимпатической нервной системы SDNN, rMSSD, pNN50 по сравнению с предыдущим уровнем АД ( $r=0,95$ ;  $p=0,000005$ ;  $r=0,83$ ;  $p=0,001$  и  $r=0,89$ ;  $p=0,0002$  соответственно). Кроме того, связь между LF и VLF становится также более сильной ( $r=0,81$ ;  $p=0,0026$ ). Отмечена тенденция к установлению связи САД с SDNN ( $r=0,53$ ;  $p=0,09$ ) и RRNN с ДАД ( $r=-0,61$ ;  $p=0,048$ ). Меняются структура и направленность некоторых связей между временными и спектральными показателями, в отличие от предыдущих групп, что указывает не только на изменения ВРС, но и на регуляцию АД.

5. Показатели вариабельности сердечного ритма дают представление об особенностях симпатико-парасимпатических взаимоотношений и регулирующих влияний со стороны надсегментарных структур по мере роста артериального давления у практически здоровых. Повышение АД сопровождается ростом симпатической и снижением парасимпатической активности, а также централизацией управления сердечным ритмом; указанные изменения начинаются при переходе от нормального к высокому нормальному АД.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература / References

1. Поборский А.Н. Повышение переносимости организмом учащихся комплексного влияния условий обучения и среды // Академический журнал Западной Сибири. 2014. №4 (53). С. 87-95. [Poborskiy A.N. Povysheniye perenosimosti organizmom uchashchikhhsya kompleksnogo vliyaniya usloviy obucheniya i sredy. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri*. 2014;(4– 53): 87-95. (In Russ.)]

2. Агаджанян Н.А., Нотова С.В. Стресс, физиологические и экологические аспекты адаптации, пути коррекции. Оренбург: ПК ГОУ ОГУ. 2009. 187с. [Agadzhanyan N.A., Notova S.V. Stress, fiziologicheskie i ekologicheskie aspekty adaptatsii, puti korrektsii. Orenburg, 2009. 187 p. (In Russ.)]

3. Гудков А.Б., Попова О.Н., Необученных А.А. Новоселы на Европейском Севере. Физиолого-гигиенические аспекты: монография. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета. 2012. 285 с. [Gudkov A.B., Popova O.N., Neobuchennykh A.A. Novosyoly na Yevropeyskom Severe. Fiziologo-gigiyenicheskiye aspekty [Monograph]. Arkhangel'sk: Northern SMU; 2012. 285 p. (In Russ.)]

4. Баевский Р.М., Черникова А.Г. Анализ вариабельности сердечного ритма / Методы и приборы космической кардиологии на борту Международной космической станции / Под ред. Р.М. Баевского, О.И. Орлова. М.: Техносфера. 2016. [Bayevskiy R.M., Chernikova A.G. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma. Metody i pribory kosmicheskoi kardiologii na bortu Mezhdunarodnoi kosmicheskoi stantsii. Bayevskiy R.M., Orlov O.I., editors. Moscow: Tekhnosfera, 2016. (In Russ.)]

5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020. [Ministerstvo zdavoohranenia Rossiiskoi Federatsii. Klinicheskie rekomendatsii «Arterial'naya gipertensia u vsroslykh», 2020. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/62>. Ссылка активна на 01.10.2021.

6. Резник Е.В., Никитин И.Г. Новые рекомендации ACC/AHA и ESC/ESH по артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. № 17 (5). С. 99-119. [Reznik E.V., Nikitin I.G. New ACC/AHA and ESC/ESH arterial hypertension guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2018. 17 (5): 99-119. (In Russ.)]

7. Ляпин В.А., Флянку И.П., Любошенко Т.М. Состояние здоровья и особенности образа жизни студентов в период обучения в вузе // Научный медицинский вестник 2015. №1 (1). С. 29-39. [Lyapin V.A., Flyanku I.P., Lyuboshenko T.M. Health status and lifestyle characteristics of students during their studies at the university. *Nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2015. №1 (1). S. 29-39. (In Russ.)]

8. Спицин А.П., Железнова А.Д., Кушкова Н.Е. Особенности церебральной и системной гемодинамики у студентов с оптимальным и высоким нормальным артериаль-



ным давлением // Вятский медицинский вестник. 2021. № 3 (71). С. 82-85. [Spitsin A.P., Zheleznova A.D., Kushkova N.E. Features of cerebral and systemic hemodynamics in students with normal and elevated blood pressure. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2021;(3 -71): 82-85. (In Russ.)]

9. Bauer A. et al. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J. Am. Coll. Cardiology*. 2008;52( Suppl. 17):1353–1365.

10. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Особенности сердечно-сосудистой системы и variability ритма у юношей Магаданской области с различными типами гемодинамики // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2017. № 40. С. 132–149. [Aver'yanova I.V., Maksimov A.L. Cardiovascular profiles and heart rate variability observed in young male residents of Magadan region having different hemodynamic type. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya*. 2017. № 40: 132–149. (In Russ.)]

11. Weippert M., Behrens K., Rieger A., Stoll R., Kreuzfeld S. Heart Rate Variability and Blood Pressure during Dynamic and Static Exercise at Similar Heart Rate Levels. 2013. *PLoS ONE*. 8(12): e83690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083690>.

12. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М., Шустов Е.Б. Вызванные кожные вегетативные потенциалы (современные представления о механизмах) // Физиология человека. 2000. 26. (5). С.79–91. [Kotel'nikov S.A., Nozdrachev A.D., Odinak M.M., Shustov Ye.B. Vyzvannyye kozhnyye vegetativnyye potentsialy (sovremennyye predstavleniya o mekhanizmakh). *Fiziologiya cheloveka*. 2000. 26. (5): 79–91. (In Russ.)]

13. Капустян Е.Г. Спектральные характеристики variability ритма у женщин в послеродовом периоде в зависимости от латеральной конституции и гестационных асимметрий // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. [Kapustyan E.G. Spectral characteristics of heart rate variability with women in postnatal period depending on lateral constitution and gestational

asymmetry. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;6. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25372>. Ссылка активна на 08.01.2018.

14. Яблuchанский Н.И., Мартыненко А.В. Variability ритма сердца: в помощь практическому врачу. Харьков: КНУ, 2010. 131 с. [Yabluchanskiy N.I., Martynenko A.V. Variabel'nost' ritma serdtsa: v pomoshch' prakticheskomu vrachu. Khar'kov: KNU; 2010. 131 p. (In Russ.)]

15. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2003. 752 с. [Veyn A.M. Vegetativnyye rasstroystva: klinika, diagnostika, lechenie. Veyn A.M., editor. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoye agentstvo; 2003. 752 p. (In Russ.)]

16. Прокопенко Н.А. Влияние индивидуальных особенностей личности на variability ритма сердца у женщин разного возраста при эмоциональном воздействии // Успехи геронтологии. 2011. № 24(3). С. 498-504. [Prokopenko N.A. Vliyaniye individual'nykh osobennostei lichnosti na variabel'nost' ritma serdtsa u zhenshchin raznogo vozrasta pri emotsional'nom vozdeistvii. *Uspexi gerontologii*. 2011; (24-3): 498-504. (In Russ.)]

17. Кузнецова О.В., Комкова Ю.Н. Возрастные особенности гемодинамики и дыхания у мальчиков школьного возраста по данным временного и спектрального анализа // Новые исследования. 2015. №2(43). С.27. [Kuznetsova O.V., Komkova Yu.N. Age changes of hemodynamics and breathing characteristics studied in school boys with the use of time and spectral analysis. *Novyye issledovaniya*. 2015;(2-43): 27. (In Russ.)]

18. Koh J., Brown T.E., Beightol L.A. et al. Human autonomic rhythms: vagal cardiac mechanisms in tetraplegic patients. *J. Physiol. (Lond.)*. 1994. 474. 483–495.

19. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation*. 1996. 93. (5). 1043.

УДК 612.821:614.253.4

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-55-59

## ОЦЕНКА УРОВНЯ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ И ПРИЧИН СТРЕССА У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Частоедова И.А., Полежаева Т.В., Шитова О.В., Патурова И.Г., Жукова Е.А.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: [kf17@kirovgma.ru](mailto:kf17@kirovgma.ru)

**Цель исследования:** оценить уровень стрессоустойчивости и изучить причины учебного стресса у студентов-медиков. В исследовании принимали участие 309 обучающихся (85 юношей и 224 девушки) 19–23 лет. Проводились оценка уровня стрессоустойчивости и анализ причин учебного стресса у студентов. Результаты проведенного исследования показывают, что у более 50% обучающихся выявлен средний уровень стрессоустойчивости. При этом низкий уровень устойчивости к стрессу наблюдался у девушек чаще, чем у юношей. Основными причинами учебного стресса у студентов являлись: большая учебная нагрузка, недостаточные знания по отдельным предметам, неумение организовать режим дня и страх перед будущим. Выявлено, что у девушек достоверно чаще отмечались такие причины стресса, как большая учебная нагрузка, жизнь вдали от родителей и сложность учебников. Анализ причин стресса в группах с низким и средним уровнем стрессоустойчивости свидетельствует о том, что для юношей большое значение имеет страх перед будущим, а для девушек – неумение организовать режим дня.

**Ключевые слова:** уровень стрессоустойчивости, учебный стресс, причины стресса, студенты.

## ASSESSMENT OF THE LEVEL OF STRESS RESISTANCE AND CAUSES OF STRESS IN MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS

Chastoyedova I.A., Polezhaeva T.V., Shitova O.V., Paturova I.G., Zhukova E.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf17@kirovgma.ru

**Objective of the study:** to assess the level of stress resistance and to study the causes of educational stress in medical students. The study involved 309 students (85 boys and 224 girls) aged 19–23. The assessment of the level of stress resistance and the analysis of the causes of educational stress among students was carried out. The results of the study show that more than 50% of students have an average level of stress resistance. At the same time, a low level of resistance to stress was observed in girls more often than in boys. The main causes of educational stress among students were: a large academic load, insufficient knowledge of individual subjects, inability to organize the daily routine and fear of the future. It was revealed that girls were significantly more likely to have such causes of stress as a large academic load, living away from their parents and the complexity of textbooks. An analysis of the causes of stress in groups with low and medium levels of stress resistance indicates that fear of the future is of great importance for boys, and for girls – the inability to organize the daily routine

Keywords: the level of stress resistance, learning stress, causes of stress, students.

### Введение

Проблема сохранения здоровья студентов имеет мировое значение. Оценка психического здоровья у студентов-медиков из других стран указывает на то, что половина из них имеет симптомы нарушений [1–3].

К началу обучения в медицинском вузе профиль психического здоровья студентов-медиков аналогичен их немедицинским сверстникам [4], однако уже в первый год обучения психическое здоровье студентов начинает ухудшаться [5], и ситуация все больше усугубляется в дальнейшие годы обучения [6], достигая к III курсу своего максимума, далее сохраняется на высоком негативном уровне или может снизиться ко времени завершения обучения [7].

Основными факторами студенческого стресса являются большая учебная нагрузка, плохие отметки, недостаточная подготовка к учебным занятиям, к экзамену, контрольной работе, в том числе и при дистанционной форме обучения, неудовлетворенность результатами своей деятельности, лишение сна, а также конфликтные ситуации с преподавателями, дефицит времени и совмещение учебы с работой [8–12]. Отмечены различия в причинах стресса у юношей и девушек. Для девушек в большей степени, чем для юношей, среди стрессоров характерно влияние учебной нагрузки, нерегулярного питания, больших объемов материала для запоминания, строгих преподавателей, сложности в понимании материала, неумение правильно организовать свой режим дня, излишнее серьезное отношение к учебе и застенчивость [13].

Различная индивидуальная чувствительность к стрессу разных людей связана с таким параметром, как стрессоустойчивость. Имеются единичные данные о частоте встречаемости низкого уровня стрессоустойчивости у студентов, отмечающие высокую частоту этого явления у девушек [14]. Отмечены гендерные особенности уровня стрессоустойчивости. Так, у юношей выше уровень стрессоустойчивости, чем у девушек [13].

Таким образом, большая часть исследований в этой области посвящена изучению только причин стресса у студентов или уровня стрессоустойчивости. Представляет интерес не только гендерный аспект данной проблемы, но и анализ причин стресса в зависимости от уровня стрессоустойчивости.

Цель исследования: оценить уровень стрессоустойчивости и изучить причины учебного стресса у студентов-медиков.

### Материал и методы

Было обследовано 309 студентов (85 юношей и 224 девушки) II курса Кировского государственного медицинского университета в возрасте 19–23 лет (средний возраст  $19,15 \pm 0,03$  года). Исследование проводили в конце октября – начале ноября, в период, когда не было сдачи зачетов и экзаменов.

Для определения уровня стрессоустойчивости использовался тест самооценки стрессоустойчивости С. Коухена и Г. Виллиансона [15], который позволяет определить уровни стрессоустойчивости по сумме баллов: свыше 34 баллов – очень низкая стрессоустойчивость, 24–33 балла – низкая стрессоустойчивость, 14–23 балла – средняя стрессоустойчивость, 7–13 баллов – высокая стрессоустойчивость, 0–6 баллов – очень высокая стрессоустойчивость. Причины учебного стресса оценивали с помощью опросника Ю.В. Щербатых [16].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи электронных таблиц Excel и компьютерной программы Statistica Advanced 10 for Windows RU, лицензионный номер 136-394-673. Для проверки данных на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилки. Так как распределение количественных данных отличалось от нормального, то результаты описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-й и 75-й процентилей, а для сравнения показателей в группах применяли непараметрический критерий U – Манна – Уитни. Частоту встречаемости признака оценивали с помощью критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

При оценке показателя стрессоустойчивости результат соответствовал 22,5 [20; 25] балла, что характеризует средний уровень. При сопоставлении показателей у юношей (23 [18; 23] балла) и девушек (23 [21; 26] балла) достоверных различий не было обнаружено.

По уровню стрессоустойчивости все студенты были разделены на 3 группы. У большинства студентов (59%, 182 человека) выявлен средний уровень стрессоустойчивости, у 39% (121 человек) обследованных – низкий уровень стрессоустойчивости и лишь у 2% (6 человек) респондентов – высокий уровень стрессоустойчивости (рис. 1).

Процентное распределение студентов по уровню стрессоустойчивости

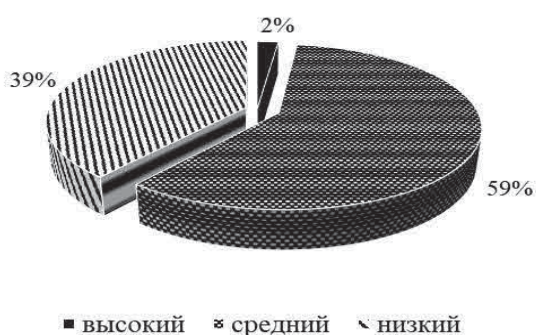


Рис. 1. Процентное распределение студентов по уровню стрессоустойчивости

При сравнении частоты встречаемости обучающихся с разным уровнем стрессоустойчивости было выявлено, что у девушек достоверно чаще, чем у юношей, регистрировался низкий уровень стрессоустойчивости (табл. 1). Наши результаты сопоставимы с данными других исследований [13].

Таблица 1

Процентное распределение девушек и юношей по уровню стрессоустойчивости

Уровни стрессоустойчивости:	юноши, n=85		девушки, n=224		p-уровень по критерию хи-квадрат
	абс.	%	абс.	%	
высокий	4	4,7	2	0,9	0,03
средний	64	75,3	119	53,1	0,0008
низкий	17	20,0	103	46,0	0,0001

Причины стресса



Рис. 2. Причины стресса у студентов (частота, %)

При анализе результатов анкетирования было выявлено, что основными причинами учебного

стресса у студентов являлись: большая учебная нагрузка, недостаточные знания по отдельным предметам, неумение организовать режим дня и страх перед будущим (рис. 2). В меньшей степени обучающихся тревожат проблемы в личной жизни, обучение у строгих преподавателей, жизнь вдали от родителей, сложность учебников, излишне серьезное отношение к учебе и конфликты в группе.

Сравнительный анализ причин стресса у юношей и девушек показал, что у девушек достоверно чаще отмечались такие причины стресса, как большая учебная нагрузка, жизнь вдали от родителей и сложность учебников (табл. 2).

Таблица 2

Причины стресса у девушек и юношей

Причины стресса	юноши, n=85		девушки, n=224		p-уровень по критерию хи-квадрат
	абс.	%	абс.	%	
большая учебная нагрузка	44	52	180	80	<b>0,001</b>
недостаточные знания по отдельным предметам	42	49	115	52	0,7
неумение организовать режим дня	40	47	116	52	0,4
страх перед будущим	28	33	92	41	0,1
обучение у строгих преподавателей	22	26	81	36	0,08
проблемы в личной жизни	25	29	56	25	0,4
излишне серьезное отношение к учебе	17	20	57	25	0,3
жизнь вдали от родителей	3	4	43	19	<b>0,006</b>
сложность учебников	7	8	25	11	<b>0,001</b>
конфликты в группе	6	7	15	7	0,1

Для оценка частоты встречаемости причин стресса в зависимости от уровня стрессоустойчивости были сформированы 2 группы: 1-я группа (17 юношей и 103 девушки) – с низким уровнем стрессоустойчивости и 2-я группа (64 юноши и 119 девушек) со средним уровнем стрессоустойчивости. У юношей с низким уровнем стрессоустойчивости достоверно чаще регистрировался страх перед будущим, а у девушек – неумение организовать режим дня.

Таблица 3

Частота встречаемости различных причин стресса в зависимости от уровня стрессоустойчивости и пола

Причины стресса	юноши, n=85				девушки, n=224			
	низкий уровень, n=17		средний уровень, n=64		низкий уровень, n=103		средний уровень, n=119	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
большая учебная нагрузка	11	65	32	50	84	82	95	79
недостаточные знания по отдельным предметам	6	35	35	55	54	52	60	50
неумение организовать режим дня	4	24	29	45	64	<b>62**</b>	51	<b>43**</b>

страх перед будущим	9	53*	18	28*	47	46	45	38
обучение у строгих преподавателей	3	17	17	27	39	38	40	33
проблемы в личной жизни	7	41	16	25	32	31	24	20
излишне серьезное отношение к учебе	5	29	11	17	30	29	26	22
жизнь вдали от родителей	1	6	3	5	22	21	20	17
сложность учебников	3	17	3	5	11	11	13	11
конфликты в группе	2	12	4	6	8	8	7	6

Примечание: достоверные различия между группами с низким и средним уровнем стрессоустойчивости \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ .

## Выводы

1. У большинства студентов выявлен средний уровень стрессоустойчивости; у девушек чаще, чем у юношей, отмечался низкий уровень стрессоустойчивости.

2. Выявлены гендерные особенности частоты встречаемости причин стресса.

3. Обнаружены отличительные особенности частоты причин учебного стресса в зависимости от уровня стрессоустойчивости.

Считаем важным отметить, что полученные в работе данные необходимо учитывать при организации работы кураторов групп и проведении занятий с использованием различных приемов повышения стрессоустойчивости у обучающихся (особенно у девушек), что сделает освоение учебного материала более эффективным.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература / References

1. Aktekin M., Karaman T., Senol Y.Y., Erdem S., Erengin H., Akaydin M. Anxiety, depression and stressful life events among medical students: a prospective study in Antalya, Turkey. *Med. Educ.* 2001; 35:12-17.
2. Roberts L.W., Warner T.D., Lyketos C., Frank E., Ganzini L., Carter D. Perceptions of academic vulnerability associated with personal illness: a study of 1,027 students at nine medical schools. Collaborative Research Group on Medical Student Health. *Compr. Psychiatry.* 2001; 42:1-15.
3. Nandi M., Hazra A., Sarkar S., Mondal R., Ghosal M.K. Stress, and its risk factors in medical students: an observational study from a medical college in India. *Indian J. Med. Sci.* 2012; 66(1-2):1-12. DOI: 10.4103/0019-5359.110850.
4. Carson A.J., Dias S., Johnston A. et al. Mental health in medical students: a case control study using the 60 item General Health Questionnaire. *Scott. Med. J.* 2000;45:115-116.
5. Moffat K.J., McConnachie A., Ross S., Morrison J.M. First year medical student stress and coping in a problem-based learning medical curriculum. *Med. Educ.* 2004; 38:482-91.
6. Niemi P.M., Vainiomaki P.T. Medical students' distress-quality, continuity, and gender differences during a six year medical programme. *Med. Teach.* 2006; 28:136-141. DOI: 10.1080/01421590600607088.
7. Карякина С.Н. Характеристика учебного стресса студентов младших и старших курсов высшего учебного заведения // Ученые записки ОГУ. Серия: Гуманитарные и социальные науки. 2010. №3. С. 210-216. [Karyakina S.N.

Harakteristika uchebnogo stressa studentov mladshih i starshih kursov vysshego uchebnogo zavedeniya. *Uchenye zapiski OSU. Seriya: Gumanitarnye i sotsial'nye nauki.* 2010; 3: 210-216. (In Russ.)]

8. Зотова О.М., Зотов В.В. Информационные перегрузки как фактор стресса студентов вузов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2015. № 4. С. 108-115. [Zotova O.M., Zotov V.V. Informacionnyye peregruzki kak faktor stressa studentov vuzov. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* 2015; 4: 108-115. (In Russ.)]

9. Городецкая И.В., Солодовникова О.И. Оценка уровня учебного стресса у студентов ВГМУ // Вестник ВГМУ. 2016. №2. С. 118-128. [Gorodetskaya I.V., Solodovnikova O.I. Assessment of the level of educational stress among VSMU students. *Vestnik VSMU.* 2016; 2:118-128. (In Russ.)]

10. Матюшкина Е.Я. Учебный стресс у студентов при разных формах обучения // Консультативная психология и психотерапия. 2016. Т. 24. № 2. С. 47-63. [Matyushkina E.Ya. Academic stress of students with different forms of learning. *Counseling Psychology and Psychotherapy.* 2016; 24(2): 47-63. (In Russ.)] DOI: 10.17759/cpp.20162402004.

11. Имамгалиева Л.А. Социологический анализ влияния стресса на учебное поведение студентов // Вестник Тамбовского университета. Серия «Общественные науки». 2017. Т. 3. Вып. 2 (10). С. 73-76. [Imamgalieva L.A. Sociological analysis of the influence of stress on the educational behavior of students. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya «Obshchestvennyye nauki».* 2017; 3. Issue 2 (10):73-76. (In Russ.)]

12. Бобрищева-Пушкина Н.Д., Кузнецова Л.Ю., Попова О.Л. Экзаменационный стресс у студентов медицинских вузов: распространенность, причины и профилактика // Гигиена и санитария. 2018. №97(5). 456-460 с. [Bobrishcheva-Pushkina N.D., Kuznetsova L.Yu., Popova O.L. Exam stress in medical university students: prevalence, causes and prevention. *Gigiena i sanitariya.* 2018; 97(5): 456-460. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-5-456-460>.

13. Tousseva O.V., Pavlova O.V. Adaptation potential of medical students in distance learning. *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2021;28(4):63-71. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-63-71.

14. Тарасова Н.В., Тимофеева Н.С., Шамакина В.В. Особенности формирования стрессоустойчивости в студенческой среде (результаты психологического исследования) // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия «Лингвистика и педагогика». 2022. Т.12. №2. С.154-169. [Tarasova N.V., Timofeeva N.S., Shamakina V.V. Features of stress resistance formation in the student environment (results of psychological research. *Izvestiya Yugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Lingvistika i pedagogika.* 2022; T.12(2):154-169. (In Russ.)]

15. Тест самооценки стрессоустойчивости С. Кохена и Г. Виллиансона. [Test samoootsenki stressoustoychivosti

S. Kokhena i G. Villiansona. (In Russ.)] Доступно по: <https://banktestov.ru/test/56746>. Ссылка активна на 11.01.2022.

Psikhologiya stressa i metody korrektsii. St.-Petersburg: Piter; 2006. 256 p. (In Russ.)]

16. Щербатых Ю.В. Психология стресса и методы коррекции. С.-Пб.: Питер, 2006. 256 с. [Shcherbatykh Yu.V.

УДК [616-005.1:612.127]:57.084.1(045)

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-59-65

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС С ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ И ПОСЛЕ ЕЕ ВОСПОЛНЕНИЯ ИНФУЗИОННЫМ РАСТВОРОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>Шперлинг И.А., <sup>1</sup>Крупин А.В., <sup>2</sup>Рогов О.А., <sup>1</sup>Шперлинг Н.В., <sup>1,3</sup>Арокина Н.К.

<sup>1</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия (195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4), e-mail: gniiivm\_2@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29)

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», Санкт-Петербург, Россия (199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)

**Цель:** оценка эффективности функционирования кардиореспираторной системы у крыс линии Вистар при моделировании острой кровопотери 50% объема циркулирующей крови и после ее восполнения инфузионным раствором. В условиях *in vivo* проведена экспериментальная оценка эффективности функционирования кардиореспираторной системы у крыс линии Вистар при моделировании острой кровопотери 50% объема циркулирующей крови (ОЦК) и после ее восполнения инфузионным раствором. Исследования проведены на 40 крысах-самцах (массой 330±41 г). Животные были распределены на две группы: контрольную – 20 особей (моделирование острой кровопотери без лечения), опытную – 20 особей (моделирование острой кровопотери с последующим ее восполнением коллоидным раствором). Дизайн исследования включал: обезболивание, моделирование острой кровопотери, восполнение ее коллоидным инфузионным раствором, оценку выживаемости, анализ среднего артериального давления (СрАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови в динамике эксперимента. Эксфузия крови вызывала 100%-ную гибель животных в контрольной группе в течение 17–90 мин. после периода кровопотери на фоне прогрессирования метаболического ацидоза и респираторного алкалоза. Компенсаторные реакции на кровопотерю проявились на 5-й мин. после эксфузии крови и заключались в повышении СрАД, увеличении ЧСС и ЧДД, не достигая исходных значений. Инфузия Реополиглюкина, в эквивалентном кровопотере объеме, купировала депрессию показателей кардиореспираторной системы, КОС и газов крови с положительным исходом у 65% животных в постгеморрагическом состоянии. Эксфузия 50% ОЦК у всех животных по окончании периода кровопотери вызывала снижение СрАД до 35–40 мм рт. ст., что на 72,1–72,7% ( $p<0,05$ ) ниже исходных значений, уменьшение ЧСС – на 12,2–16,6% и ЧДД – на 30,8–32,8% ( $p<0,05$ ). Острая кровопотеря вызывает компенсаторную активацию кардиореспираторной системы с дальнейшим наступлением ее декомпенсации, приводящей к развитию смешанных форм расстройства КОС и гибели животных. Эквивалентное восполнение ОЦК коллоидным инфузионным раствором уменьшает гибель животных за счет стабилизации КОС в результате эффективного функционирования кардиореспираторной системы. Результаты исследования могут служить критериями оценки эффективности инфузионных растворов в скрининговых экспериментах на мелких лабораторных животных.

**Ключевые слова:** острая кровопотеря, кардиореспираторная система, кислотно-основное состояние и газы крови, крысы.

## FUNCTIONAL PECULARITIES OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN RATS WITH ACUTE BLOOD LOSS AND AFTER ITS REPLENISHMENT WITH INFUSION SOLUTION IN THE EXPERIMENT

<sup>1</sup>Shperling I.A., <sup>1</sup>Krupin A.V., <sup>2</sup>Rogov O.A., <sup>1</sup>Shperling N.V., <sup>1,3</sup>Arokina N.K.

<sup>1</sup>State Scientific Research Test Institute of the military medicine, Saint-Petersburg, Russia (195043, Lesoparkovaya St., 4), e-mail: gniiivm\_2@mail.ru

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy Lane., 29)

<sup>3</sup>I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia (199034, Saint-Petersburg, Makarov Emb., 6)

**The purpose of the research is to assess efficiency of cardiorespiratory system work in the Wistar line rats while modeling acute blood loss of 50% of circulating blood and after its replenishment with infusion solution. The study was conducted on 40 male rats (the weight is 330±41g). The animals were divided into 2 groups: the**

control group included 20 species (modeling of acute blood loss without treatment), the experimental group included 20 species (modeling of acute blood loss with the following replenishment with colloidal solution). The study design included anesthesia, modeling of acute blood loss, its replenishment with colloidal infusion solution, survival assessment, assessment of mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), frequency of respiratory movements (FRM), acid-base homeostasis (ABH) and blood gases during the experiment. Blood exsuffusion caused death of animals in the control group during 17-90 minutes after blood loss, against the background of metabolic acidosis and respiratory alkalosis progression. Compensatory changes in response to blood loss, such as an increase in MAP, HR and FRM, appeared 5 min after the exsuffusion. Infusion of Rheopoliglyukin, helped to improve the values of the cardiorespiratory system, ABS and blood gases and lead to a positive outcome of a posthemorrhagic condition in 65% of the animals. Exsuffusion of 50% CBV after blood loss caused reduction of MAP to 35-40 mm Hg in all the animals, that is 72,1-72,7% ( $p<0,05$ ) lower than reference values, 12,2-16,6% decrease of HR and 30,8-32,8% ( $p<0,05$ ) decrease of FRM. Acute blood loss causes compensatory activation of the cardiorespiratory system, with its following decompensation, that leads to development of mixed forms of ABS disorder and animals' death. Equivalent replenishment of CBV with colloidal infusion solution reduces animal mortality stabilizing ABS because of effective functioning of the cardiorespiratory system. The results obtained can be used as criteria for assessment of infusion solution effectiveness in screening experiments on small laboratory animals.

Keywords: acute blood loss, cardiorespiratory system, acid-base state and blood gases, rats.

### Введение

Анализ статистики аварий и катастроф показывает, что пострадавшие часто получают повреждения, отягощенные острой кровопотерей, приводящие без адекватной первой помощи и лечения к их гибели. Утрата более 20% объема циркулирующей крови (ОЦК) вызывает в организме развитие патологических и компенсаторных реакций [1, 2]. Нарушаются макро- и микрогемодинамика, развивается гипоксия с последующей полиорганной недостаточностью [3, 4, 5]. Снижение уровня тканевого кровотока ниже пороговых значений вызывает метаболические, биохимические и энзиматические нарушения, что приводит к летальному исходу [3, 6]. Последствия острой кровопотери зависят от ее объема, скорости кровотока, продолжительности постгеморрагического периода и некомпенсированного состояния, сроков устранения причины кровотечения и других факторов (комбинированное воздействие поражающих факторов, переохлаждение или перегревание организма, обезвоживание и др.), а также от индивидуальной реакции организма на уменьшение ОЦК [6, 7].

При острой кровопотере включаются компенсаторные механизмы, в частности централизация кровообращения, направленная на поддержание перфузии тканей головного мозга, легких, сердца. Спазм сосудов периферических тканей и органов (кожа, мышцы, почки) как основной механизм централизации кровообращения приводит к уменьшению объема периферического сосудистого русла и увеличению общего периферического сосудистого сопротивления [8].

Поддержание эффективной перфузии происходит за счет усиления функции кардиореспираторной системы, включающей органы сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Тесное взаимодействие механизмов регуляции кровообращения и дыхания направлено на поддержание постоянства регулируемых констант: парциального давления кислорода, углекислого газа и pH крови, что обеспечивает соответствие метаболическим потребностям организма [9].

Поиск эффективных методов лечения острой кровопотери основан на знании возникающих расстройств, механизмов компенсации и их возможностей. Исследование функциональных особенностей кардиореспираторной системы при критических состояниях позволяет, с одной стороны, оценить сте-

пень выраженности нарушений, происходящих в организме в результате воздействия экзо- и эндогенных факторов, с другой – обосновать саногенетические подходы к их коррекции [6].

Цель исследования: оценка эффективности функционирования кардиореспираторной системы у крыс линии Вистар при моделировании острой кровопотери около 50% объема циркулирующей крови и после ее восполнения инфузионным раствором.

### Материал и методы

Исследования проведены на 40 крысах-самцах (массой  $330\pm 41$  г) линии Вистар. Животные были распределены на две группы: контрольную – 20 особей (моделирование острой кровопотери без лечения), опытную – 20 особей (моделирование острой кровопотери с восполнением ОЦК коллоидным раствором (Реополиглюкин).

Исследования проводили в соответствии с этическими принципами по проведению экспериментов на животных, соблюдали требования нормативно-правовых актов о порядке работы с лабораторными животными Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Для моделирования кровопотери и забора крови после общего обезболивания (внутримышечное введение «Золетил 100» и «Ксила» в соотношении 1:5 из расчета 0,01 мл/кг веса) у животных опытной и контрольной групп осуществляли доступ к артериям задних конечностей. Через катетер левой бедренной артерии производили забор крови со скоростью 0,5 мл/мин. с помощью инфузомата («SINO SN-50», Китай) в течение  $15\pm 2$  мин. до достижения стойкой артериальной гипотонии 35–40 мм рт. ст. в течение 2 мин. после прекращения эксфузии. Продолжительность эксфузии крови и 2 мин. стойкой артериальной гипотонии определили как период кровопотери (ПК). По окончании кровопотери рассчитывали ее объем исходя из расчетного ОЦК крысы – 5% от массы тела [10].

С помощью аналогово-цифрового преобразователя (АЦП) («L-Card», Россия; программа «L-Graph») регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.), частоту дыхательных движений (ЧДД, дд/мин.) и через катетер правой бедренной артерии – среднее артериальное давление (СРАД, мм рт. ст.). С помощью портативного биохимического

анализатора (i-STAT®, США) определяли показатели кислотно-основного состояния и газов крови по следующим параметрам: водородный показатель (рН), напряжение кислорода (рО<sub>2</sub>, мм рт.ст.), напряжение углекислого газа (рСО<sub>2</sub>, мм рт.ст.), концентрация гидрокарбоната (НСО<sub>3</sub>, ммоль/л) и лактата (Лас, ммоль/л).

Животным в опытной группе восполнение ОЦК не проводили. Животным в контрольной группе после ПК через катетер левой бедренной артерии вводили коллоидный инфузионный раствор (Реополиглюкин) со скоростью, эквивалентной скорости эксфузии, в соотношении объемов кровопотери: восполнения, равном 1: 1.

Все показатели у животных в опытной и контрольной группах регистрировали до кровопотери, после ПК и далее через 5, 30, 60, 120 мин. У крыс в интактной группе данные оценивали в соответствующие промежутки времени.

Количественные показатели были обработаны методом вариационной статистики с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Для определения типа распределения данных использовали критерий Шапиро – Уилка. Полученные переменные в исследуемых выборках были представлены в виде медианы (Ме) с 1-м и 3-м квартилями [Q25; Q75]. Для определения статистически значимой разницы в динамике показателей в группе использовали непараметрический W-критерий Вилкоксона. Для определения статистической значимости различий (p<0,05) между двумя сравниваемыми выборками различных групп использовали критерий Манна – Уитни.

### Результаты и их обсуждение

В результате эксфузии крови гибель животных в контрольной группе составила 100% в течение

17–90 мин. после ПК на фоне прогрессирования метаболического ацидоза и респираторного алкалоза. В опытной группе после введения Реополиглюкина выживаемость увеличилась. Так, к 60-й мин. после ПК в опытной группе живыми оставались 65% крыс, а в контрольной – 35%.

Эксфузия 50% ОЦК у животных в опытной и контрольной группах по окончании периода кровопотери вызывала снижение СрАД до 35–40 мм рт.ст., что на 72,1–72,7% (p<0,05) ниже исходных значений, уменьшение ЧСС – на 12,2–16,6% и ЧДД – на 30,8–32,8% (p<0,05).

У всех крыс (n=20) в контрольной группе через 5 мин. после ПК показатели СрАД повысились, ЧСС и ЧДД увеличились на 14,6%, 4,7% и 6,1% соответственно. Через 30 мин. после ПК показатели СрАД у выживших животных (n=15) повысились на 31,7% (p<0,05) по сравнению с предыдущим измерением; но к 60-й мин. (n=7) СрАД снизилось на 31,4% (p<0,05) относительно 30-й мин. ЧСС в процессе эксперимента у выживших крыс возрастала, и уже на 30-й мин после ПК достигла 95% от исходных значений. ЧДД после значительного увеличения, наблюдавшегося на 5-й мин., уменьшалась и к 60-й мин. (n=7) составляла 33,7% относительно исходных значений.

У животных в опытной группе после введения Реополиглюкина показатели СрАД повысились, ЧСС и ЧДД увеличились на 164,1% (p<0,05), 7,1% (p<0,05) и 21,9% (p<0,05) относительно предыдущих значений соответственно. В динамике СрАД снижалось, уменьшалась ЧДД, и к 60-й мин. у выживших животных их показатели были ниже исходных значений на 48,8% (p<0,05) и 26,0% (p<0,05) соответственно. ЧСС после восполнения кровопотери сохраняла свои значения в ходе эксперимента и к 60-й мин. была меньше исходных значений на 2,4% (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели кардиореспираторной системы у крыс линии Вистар с экспериментальной острой кровопотерей 50% ОЦК и после ее восполнения коллоидным инфузионным раствором**

Экспериментальные группы	Параметры	Сроки исследования				
		Исходно (до эксфузии крови)	Время после установления стойкой гипотонии, мин.			
			0	5	30	60
Контрольная (без восполнения кровопотери)	СрАД, мм рт. ст.	135,4 [131,2; 138,3] (n=20)	38,8 [38,2; 39,6]* (n=20)	42,2 [41,6; 46,2]** (n=20)	66,7 [65,5; 71,0]* (n=15)	44,1 [31,7; 56,7]** (n=7)
	ЧСС, ударов/мин.	451,0 [426,0; 464,0] (n=20)	373,0 [362,5; 376,0]* (n=20)	388,0 [371,0; 406,0]** (n=20)	416,0 [416,0; 432,0]** (n=15)	428,0 [360,0; 496,0]* (n=7)
	ЧДД, дл/мин	164,0 [158,5; 170,0] (n=20)	110,0 [106,0; 130,0]* (n=20)	121,0 [114,5; 138,0]* (n=20)	92,0 [90,0; 102,0]* (n=15)	60,0 [59,0; 60,5]* (n=7)
Опытная (инфузия Реополиглюкина)	СрАД, мм рт. ст.	137,4 [132,4; 140,2] (n=20)	37,3 [36,3; 38,3]* (n=20)	93,3 [92,4; 103,1]* (n=20)	76,7 [76,7; 83,1]* (n=20)	70,0 [69,3; 72,4]* (n=13)
	ЧСС, ударов/мин.	448,0 [422,0; 466,0] (n=20)	389,0 [372,0; 406,5]* (n=20)	432,0 [405,0; 444,0]* (n=20)	452,0 [420,0; 464,5]* (n=20)	432,0 [424,0; 446,0]* (n=13)
	ЧДД, дл/мин.	160,0 [152,0; 162,0] (n=20)	122,0 [122,0; 130,5]* (n=20)	151,0 [141,5; 160,0]* (n=20)	146,0 [138,0; 160,0]* (n=20)	120,0 [116,0; 154,0]* (n=13)

Примечание: \* – уровень статистической значимости различий (p<0,05) относительно соответствующих исходных (до кровопотери) значений; # – уровень статистической значимости различий (p<0,05) значений группы «контрольная» относительно соответствующих значений в группе «опытная»; n – количество животных.

Сразу после ПК у крыс контрольной группы было зарегистрировано снижение рН крови от 7,39 до 7,27 (p<0,05), которое постепенно продолжалось: к 5-й мин. на 2,03%, к 30-й мин. на 2,60% и к 60-й мин. на 3,65% относительно исходных

значений. Уровень лактата повысился в 3,8 раза – с 1,70 ммоль/л до 6,53 ммоль/л, далее продолжал нарастать и к 60-й мин. у выживших животных был в 5,5 раза выше исходного уровня. Измерение показателя напряжения кислорода выявило его по-

вышение, но далее рО<sub>2</sub> постепенно снижалось до исходного уровня. Показатели напряжения углекислого газа в крови были снижены на 17,1% (p<0,05) относительно исходного состояния. Далее рСО<sub>2</sub> постепенно снижалось, и к 60-й мин. было на 46,9% ниже исходных значений. Концентрация гидрокарбоната в крови (НСО<sub>3</sub>) снизилась на 41% (p<0,05), далее продолжала снижаться, и к 60-й мин. была на 63,9% ниже исходных значений (p<0,05).

В опытной группе после ПК средние значения рН снижались с 7,38 до 7,30 (p<0,05). Инфузия Реополиглюкина крысам остановила снижение рН крови животных, и к 60-й мин. значения составляли 7,31. Уровень лактата после ПК увеличился в 4,4 раза, к 5-й мин. после введения Реополиглю-

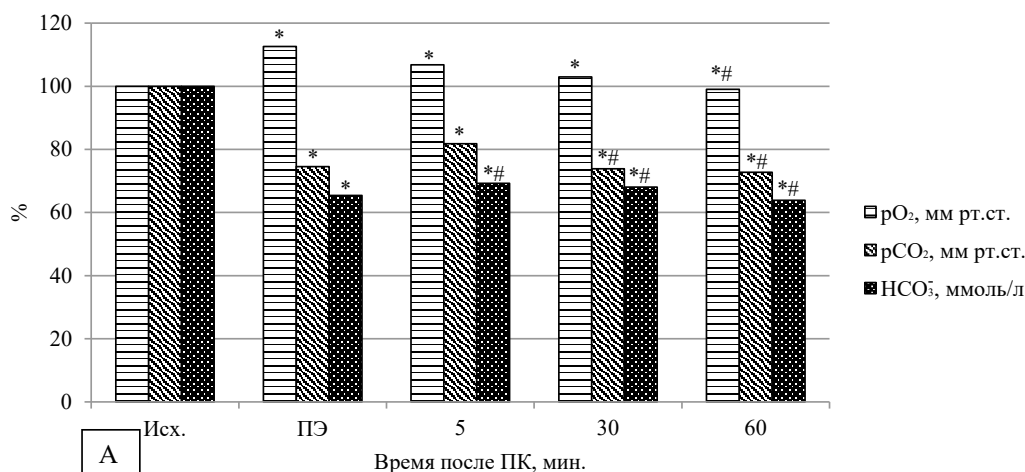
кина снизился, и к 60-й мин. у выживших животных был в 3,9 раза выше исходного уровня. Значения напряжения кислорода после ПК увеличились на 5,4% (p<0,05), после введения Реополиглюкина постепенно снижались и к 60-й мин. составляли 98,7% от исходных. Напряжение углекислого газа в артериальной крови после окончания эксфузии крови снизилось на 24,5% (p<0,05), к 5-й мин. незначительно выросло, и далее значения находились на уровне около 75% от исходных. Концентрация гидрокарбоната в крови после кровопотери снизилась на 34,1% (p<0,05), на 5-й мин. немного повысилась, к 60-й мин. НСО<sub>3</sub> была меньше на 35% исходных показателей (p<0,05) (табл. 2, рис. 1).

Таблица 2

**Показатели кислотно-основного состояния и газов крови у крыс линии Вистар с экспериментальной острой кровопотерей 50% ОЦК и после ее восполнения коллоидным инфузионным раствором**

Экспериментальные группы	Параметры	Сроки исследования				
		Исходно	Время после установления стойкой гипотонии, мин			
			0	5	30	60
Контрольная (без восполнения кровопотери)	рН, усл. ед.	7,39 [7,34; 7,42] (n=20)	7,29 [7,24; 7,31]* (n=20)	7,25 [7,18; 7,27]*# (n=20)	7,20 [7,18; 7,22]*# (n=15)	7,11 [7,11; 7,12]*# (n=7)
	рО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	104,5 [96,8; 107,8] (n=20)	118,0 [114,0; 130,3]* (n=20)	109,0 [106,3; 120,8]* (n=20)	102,0 [98,0; 104,0]* (n=15)	92,0 [89,5; 101,8]*# (n=7)
	рСО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	39,4 [38,6; 43,1] (n=20)	34,1 [32,3; 35,8]* (n=20)	33,3 [32,0; 34,7]* (n=20)	28,2 [27,4; 28,5]*# (n=15)	21,6 [21,0; 22,6]*# (n=7)
	НСО <sub>3</sub> , ммоль/л	25,1 [24,1; 25,6] (n=20)	14,8 [13,6; 16,0]* (n=20)	13,4 [11,8; 14,5]*# (n=20)	10,1 [9,3; 12,1]*# (n=15)	8,4 [7,2; 10,2]*# (n=7)
	Лас, ммоль/л	1,66 [1,46; 1,83] (n=20)	6,84 [5,43; 7,45]* (n=20)	7,90 [6,77; 8,70]*# (n=20)	9,24 [8,37; 9,74]*# (n=15)	9,52 [9,01; 9,92]*# (n=7)
Опытная (инфузия Реополиглюкина)	рН, усл. ед.	7,37 [7,37; 7,41] (n=20)	7,30 [7,29; 7,31]* (n=20)	7,30 [7,28; 7,32]* (n=20)	7,35 [7,35; 7,36] (n=20)	7,31 [7,30; 7,34]* (n=13)
	рО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	103,0 [102,0; 104,0] (n=20)	116,0 [113,0; 117,0]* (n=20)	110,0 [108,0; 113,0]* (n=20)	106,0 [101,0; 108,0] (n=20)	102,0 [101,6; 105,0] (n=13)
	рСО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	44,0 [41,0; 45,0] (n=20)	32,8 [31,5; 34,0]* (n=20)	36,0 [32,8; 38,0]* (n=20)	32,5 [32,0; 33,0]* (n=20)	32,0 [30,0; 34,0]* (n=13)
	НСО <sub>3</sub> , ммоль/л	26,0 [24,0; 26,3] (n=20)	17,0 [15,2; 17,0]* (n=20)	18,0 [16,0; 20,0]* (n=20)	17,7 [16,3; 18,0]* (n=20)	16,6 [16,0; 17,0]* (n=13)
	Лас, ммоль/л	1,28 [1,27; 1,54] (n=20)	6,30 [5,95; 6,45]* (n=20)	4,10 [3,35; 4,64]* (n=20)	6,07 [5,82; 6,26]* (n=20)	5,43 [5,00; 5,80]* (n=13)

Примечание: \* – уровень статистической значимости различий (p<0,05) относительно соответствующих исходных (до кровопотери) значений; # – уровень статистической значимости различий (p<0,05) значений группы «контрольная» относительно соответствующих значений в группе «опытная»; n – количество животных.





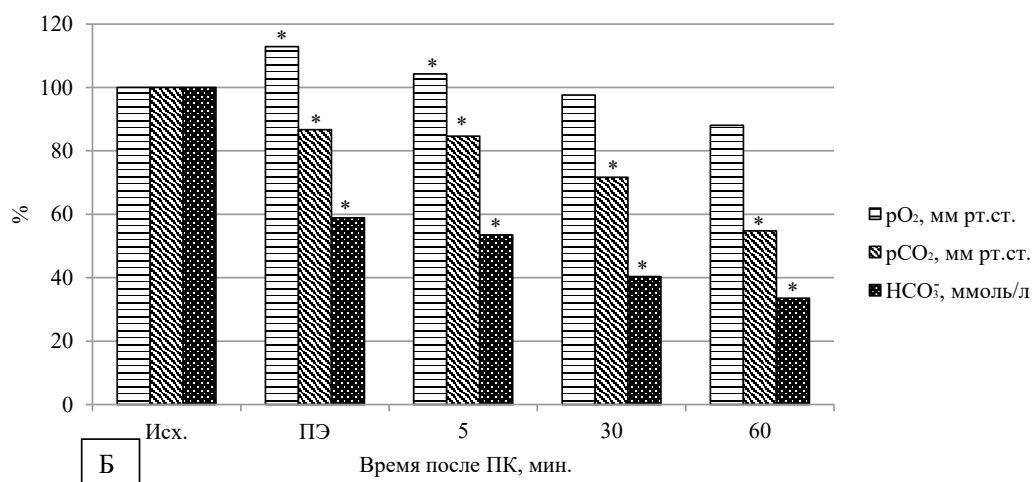


Рис. 1. Показатели кислотно-основного состояния и газов крови у крыс линии Вистар с острой кровопотерей 50% ОЦК, в процентах от исходного уровня, принятого за 100%: А – у крыс в контрольной группе, Б – у крыс в опытной группе; Исх. – исходные значения; \* – уровень статистической значимости различий ( $p < 0,05$ ) относительно соответствующих исходных (до кровопотери) значений

В целом в результате исследования выявлены функциональные особенности кардиореспираторной системы у крыс при экспериментальной острой кровопотере и после ее восполнения инфузионным раствором. О тяжести модели кровопотери свидетельствовала гибель 100% животных в контрольной группе без восполнения ОЦК и 35% в опытной группе после восполнения ОЦК Реополиглокином в течение 90 мин. В контрольной группе после кровопотери у животных ( $n=20$ ) наблюдали уменьшение показателей (СрАД, ЧСС и ЧДД), а в последующем отмечали их рост. ЧСС в процессе эксперимента у выживших крыс возрастала, и уже на 30-й мин. ( $n=15$ ) после установления стойкой гипотонии достигла 95% от исходных значений. Это свидетельствовало о компенсаторной реакции кардиореспираторной системы в рамках централизации кровообращения при снижении перфузии тканей в условиях уменьшенного ОЦК [8]. Однако в динамике эксперимента на 60-й мин. ( $n=7$ ) СрАД снижалось и ЧДД уменьшалось, что указывало на декомпенсацию механизмов обеспечения тканей кислородом.

Инфузия Реополиглокина за счет наполнения кровяного русла приводила к восстановлению исследуемых показателей, демонстрируя эффективность мероприятий по восполнению ОЦК. Важно, что Реополиглокин – коллоид, длительно циркулирующий в кровеносном русле, что обеспечивает постоянство ОЦК после инфузии при остановленном кровотоке [11]. После введения Реополиглокина показатели СрАД повысились и ЧДД увеличились до 72,1% и 94,9% от исходных значений соответственно. ЧСС к 30-й мин. достигала уровня исходных значений, что помогало компенсировать недостаточный подъем СрАД.

Известно, что первичные изменения кислотно-основного состояния могут быть полностью компенсированы и рН крови останется нормальным, но при исчерпании возможностей механизмов компенсации нормализации рН не наступает [12]. Снижение рН на 0,2–0,3 вызывает коматозное состояние, а на 0,3–0,4 – гибель организма [3, 13, 14].

В настоящем исследовании у крыс в опытной группе к 60-й мин. после ПК значения рН снизились

в среднем на 0,27, что свидетельствовало об истощении компенсаторных механизмов организма. Возникший в результате кровопотери ацидотический сдвиг, со снижением рН крови, коррелировал с динамикой концентрации в крови гидрокарбоната, что объясняется компенсаторным расходом карбонатной буферной системы крови для стабилизации кислотности плазмы крови. Незначительное увеличение ЧДД через 5 мин. после установления стойкой гипотонии также свидетельствовало о начале компенсации развивающегося ацидоза за счет увеличения вентиляции легких. Однако выявленных компенсаторных реакций не хватало для устранения ацидемии.

Известно, что при терминальных состояниях в организме возникают наслоения различных форм алкалоза и ацидоза [12]. Поскольку в настоящем исследовании утрата 50% ОЦК вызывала снижение  $pCO_2$ , это указывало на развитие дыхательного алкалоза в ответ на метаболический ацидоз [15]. В результате этого через 5 мин. после установления стойкой гипотонии произошло увеличение ЧДД, что замедлило падение  $pCO_2$ . Однако уже к 30-й мин. наблюдения на фоне уменьшения ЧДД наблюдалось падение  $pCO_2$ , продолжающееся до конца эксперимента.

Увеличение значений  $pO_2$  после окончания эксфузии крови подтверждало возникшую централизацию кровообращения у крыс, что обеспечивало увеличение сатурации гемоглобина кислородом. Однако истощение компенсаторных резервов организма и развитие смешанных форм расстройства кислотно-основного состояния у животных в опытной группе приводило к снижению уровня  $pO_2$  к 30-й мин. и далее, до момента гибели крыс.

Острая кровопотеря приводила к значительному росту уровня лактата, через 60 мин. после эксфузии крови его концентрация у животных опытной группы в 5,5 раза превышала исходные значения. Увеличение уровня лактата после эксфузии крови и дальнейшее его повышение в крови животных подтверждало нарушение микроциркуляции, наличие гипоксии тканей и органов, развитие метаболического ацидоза [3, 6].

В основе патогенеза острой кровопотери лежат истощение компенсаторных механизмов, развитие

сердечно-сосудистой недостаточности, гипоксии и ишемии мозга, активация свободнорадикальных механизмов, повреждение клеточных структур [16].

Восполнение ОЦК Реополиглюкином оставило падение рН, и весь дальнейший период наблюдения значения оставались на постоянном уровне, что снизило риск дальнейшего развития ацидоза. Увеличение значений гидрокарбоната в крови крыс после введения Реополиглюкина, с последующим менее выраженным их снижением в ходе эксперимента, свидетельствовали о предотвращении развития метаболического ацидоза.

Восполнение утраченного ОЦК Реополиглюкином предотвратило развитие дыхательного алкалоза в ответ на развивающийся метаболический ацидоз.

Значения  $pCO_2$  после проведения инфузии животным стабилизировались и в течение эксперимента оставались на уровне 75–83% от исходных значений.

Значения  $pO_2$  в ответ на возникшую централизацию кровообращения были увеличены. Введение Реополиглюкина восстанавливало данные показатели, и к 60-й мин. они составляли 98,7% от исходных, что указывало на купирование возникших нарушений.

Комплексный анализ полученных результатов исследований кардиореспираторной системы у крыс показал, что острая кровопотеря 50% ОЦК вызывает угнетение функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, развитие метаболического ацидоза, гипоксии и дыхательного алкалоза (табл. 3).

Таблица 3

**Функциональные особенности кардиореспираторной системы у крыс линии Вистар с острой экспериментальной кровопотерей 50% ОЦК и после ее восполнения коллоидным инфузионным раствором**

Показатели	Сроки исследования			
	Время после установления периода стойкой гипотонии, мин.			
	0	5	30	60
Выживаемость	↔	↔	↓↓	↓↓
Сердечно-сосудистая и дыхательная системы:				
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Частота сердечных сокращений, ударов/мин.	↓↓	↓↓	↔	↔
Частота дыхательных движений, дд/мин.	↓↓	↓↓	↔	↔
Кислотно-основное состояние и газы крови:				
Кислотность (рН)	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Напряжение кислорода, мм рт. ст.	↑↑	↑	↔	↓
Напряжение углекислого газа, мм рт. ст.	↓	↓	↓	↓
Общая концентрация гидрокарбоната, ммоль/л	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Лактат, ммоль/л	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑

Примечание: ↑/↓ – статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение/понижение показателя относительно исходных значений; ↑↑/↓↓ – статистически значимое ( $p < 0,01$ ) повышение/понижение показателя относительно исходных значений; ↔ – отсутствие значимых различий.

**Выводы**

1. Острая кровопотеря 50% ОЦК у крыс линии Вистар на ранней стадии вызывает компенсаторную активацию кардиореспираторной системы с дальнейшим наступлением ее декомпенсации, приводящей к развитию смешанных форм расстройства кислотно-основного состояния и гибели животных.

2. Инфузия Реополиглюкина, направленная на восполнение ОЦК, уменьшает гибель животных за счет стабилизации КОС в результате эффективного функционирования кардиореспираторной системы.

3. Результаты исследования могут служить критериями оценки эффективности инфузионных растворов в скрининговых экспериментах на мелких лабораторных животных.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

**Литература / References**

1. Крупин А.В., Шперлинг И.А., Романов П.А., Шперлинг М.И. Изменение функциональных и лабораторных показателей при восполнении острой кровопотери охлажденным гипертоническим раствором в эксперименте // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. №2. С.83-94. [Krupin A.V., Shperling I.A., Romanov P.A., Shperling M.I. Changes in functional and laboratory parameters when replenishing acute blood loss with a cooled hypertensive

solution in an experiment. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezyuchainykh situatsiyakh*. 2018; 2: 83-94. (In Russ.)]

2. Moore E.E., Moore H.B., Kornblith L.Z., Neal M.D., et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021; 7(1): 30.

3. Баховадинов Б.Б., Барышев Б.А. Кровезаменители, компоненты крови, посттрансфузионные реакции и осложнения. С.-Пб: Оптима, 2018. 287 с. [Bakhovadinov B.B., Baryshev B.A. Krovезаменiteli, komponenty krovi, posttransfuzionnye reaktsii i oslozhneniya. St-Petersburg: Optima; 2018: 288 p. (In Russ.)]

4. Григорьев Е.В., Лебединский К.М., Щеголев А.В. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов // Анестезиология и реаниматология. 2020. №1. С. 5-24. [Grigor'ev E.V., Lebedinskiy K.M., Shchegolev A.V. Resuscitation and intensive therapy for acute massive blood loss in adult patients. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2020; 1: 5-24. (In Russ.)]

5. Щеголев А.В., Афончиков В.С., Грицай А.Н. Анализ изменений в системе гемостаза при дилуции и кровопотере // Анестезиология и реаниматология. 2020. № 2. С. 55-59. [Shchegolev A.V., Afonchikov V.S., Gritsay A.N. Analysis of changes in the hemostasis system during dilution and blood loss. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2020; 2: 55-59. (In Russ.)]

6. Патифизиология / Под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 896 с. [Novitskiy V.V., Urazova O.I., editors. Patofiziologiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 896 p. (In Russ.)]

7. Cannon J.W., Khan M.A., Raja A.S., Cohen M.J. et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2017. 82(3). 605-617.

8. Hall K., Drobatz K. Volume Resuscitation in the Acutely Hemorrhaging Patient: Historic Use to Current Applications. *Front. Vet. Sci*. 2021. 8. 1-12.

9. Фельдман Г.Л., Воронова Н.В. Физиологические аспекты валеологии (на примере исследования обеспечения тканей кислородом) // Валеология. 1996. № 2. С. 45-50. [Fel'dman G.L., Voronova N.V. Fiziologicheskie aspekty

valeologii (na primere issledovaniya obespecheniya tkanei kislorodom). *Valeologiya*. 1996; 2: 45-50. (In Russ.)]

10. Лабораторные животные / Под ред. А.А. Стекольниковой, Г.Г. Щербакова. С.-Пб: Лань, 2021. 316 с. [Stekol'nikov A.A., Shcherbakov G.G., editors. Laboratornyye zivotnyye. Sankt-Peterburg: Lan'; 2021. 316 p. (In Russ.)]

11. Рагимов А.А., Щербакова Г.Н. Инфузионно-трансфузионная терапия: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 256 с. [Ragimov A.A., Shcherbakova G.N. Infuzionno-transfuzionnaya terapiya: Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 256 p. (In Russ.)]

12. Сумин С.А., Окунская Т.В. Основы реаниматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 768 с. [Sumin S.A., Okunskaya T.V. Osnovy reanimatologii. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 768 p. (In Russ.)]

13. Бурмистрова О.Ю. Основы реаниматологии. С.-Пб: Лань, 2020. 224 с. [Burmistrova O.Yu. Osnovy reanimatologii. St-Petersburg: Lan'; 2020. 224 p. (In Russ.)]

14. Рыжков И.А., Заржецкий Ю.В., Молчанов И.В. Эффективность применения раствора модифицированного жидкого желатина и аутокрови для восполнения острой кровопотери // Анестезиология и реаниматология. 2018. № 6. С. 75-81. [Ryzhkov I.A., Zarzhetskiy Yu.V., Molchanov I.V. The effectiveness of using a solution of modified liquid gelatin and autokrovi to replenish acute blood loss. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2018; 6: 75-81. (In Russ.)]

15. Айан А.М. Хеннеси, Алан Дж. Джапп. Анализ газов артериальной крови. М.: Практическая медицина, 2016. 140 с. [Ian A.M. Hennessy, Alan J. Japp. Analiz gazov arterial'noi krovi. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016. 140 p. (In Russ.)]

16. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Балашов А.Л. и др. Коррекция показателей системы крови, дыхательной и сердечно-сосудистой систем белых крыс при острой массивной кровопотере сукцинат-содержащими препаратами // Российские биомедицинские исследования. 2019. Т.4. №4. С.17-28. [Vasil'ev A.G., Haytsev N.V., Balashov A.L. et al. Correction of indicators of the blood system, respiratory and cardiovascular systems of white rats with acute massive blood loss with succinate-containing drugs. *Rossiiskie biomeditsinskie issledovaniya*. 2019;4: 17-28. (In Russ.)]

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИНЕЙНОГО РОСТА ДЕТЕЙ В ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫХ ГРУППАХ ДЕТСКИХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

<sup>1</sup>Грицинская В.Л., <sup>2</sup>Козырева Ф.У., <sup>3</sup>Макоева Ф.К., <sup>4</sup>Туаева И.Ш.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2), e-mail: tryfive@mail.ru

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия (117997, Москва, ул. Островитянова, 1)

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта» Санкт-Петербург, Россия (190121, Санкт-Петербург, ул. Декабристов, д. 35)

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», Владикавказ, Россия (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40)

Одной из актуальных проблем современной медицины является мониторинг влияния факторов внешней среды на соматометрические показатели детского населения, особенно в критические периоды развития, к которым относится начало систематического обучения в школе. Цель исследования: выявить особенности линейного роста дошкольников в детских образовательных организациях Санкт-Петербурга. В различных районах г. Санкт-Петербурга методом случайной выборки обследовано 3643 (1835 мальчиков и 1808 девочек) воспитанника подготовительных групп детских образовательных организаций. Проводились соматометрия, сравнительная оценка индивидуальных показателей длины тела с нормативами Всемирной организации здравоохранения («WHO GrowthReference, 2007»); определение направленности ростовых процессов по индексу Вервека – Воронцова. Для статистического анализа применяли прикладные программы «STATISTICA v.10.0 © STATSOFT, USA». У 67,4% дошкольников отмечено соответствие длины тела средним референсным значениям шкал нормативов Всемирной организации здравоохранения «WHO Growth Reference, 2007». Физическое развитие выше среднего и высокое у 24,3% мальчиков и 25,2% девочек выявлялось чаще, чем рост ниже среднего и низкорослость (8,2% и 7,4% соответственно). Медианы длины тела во всех возрастно-половых группах обследованных дошкольников превышали значения медианы в нормативах Всемирной организации здравоохранения. У 7,6% мальчиков и 16,7% девочек выявлено преобладание процессов «вытягивания» в высоту над увеличением широтных и объемных размеров. Будущие первоклассники с таким дисбалансом ростовых процессов нуждаются в повышенном внимании со стороны психолого-педагогического и медицинского персонала школы, поскольку такие школьники составляют группу «риска» по снижению выносливости к различным видам нагрузки и возможной дезадаптации к систематическому образовательному процессу. Полученные данные мы предлагаем использовать в качестве ориентиров при индивидуальном дозировании нагрузки, прогнозировании течения адаптационного процесса у первоклассников в условиях мегаполиса.

Ключевые слова: дети, дошкольники, физическое развитие, длина тела, индекс «стенин», школьная адаптация.

## CHARACTERISTICS OF LINEAR GROWTH IN SENIOR PRE-SCHOOL CHILDREN IN PETERSBURG

<sup>1</sup>Gritsinskaya V.L., <sup>2</sup>Kozyreva F.U., <sup>3</sup>Makoeva F.K., <sup>4</sup>Tuaeva I.Sh.

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia (194100, Saint-Petersburg, Litovskaya St., 2), e-mail: tryfive@mail.ru

<sup>2</sup>Russian National Research University after N.I. Pirogov, Moscow, Russia (117997, Moscow, Ostrovityanov St., 1)

<sup>3</sup>National State University of Physical Culture, Sports and Health named after P.F. Lesgaft, Saint-Petersburg, Russia (190121, Saint-Petersburg, Dekabristov St., 35)

<sup>4</sup>North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia (362019, Vladikavkaz, Pushkinskaya St., 40)

One of the urgent problems in modern medicine is monitoring influence of environmental factors on somatometric indicators of the child population, especially in critical periods of development, including the beginning of systematic education at school. To identify the features of the linear growth of preschoolers in children's educational organizations in St. Petersburg. In various districts of St. Petersburg, 3643 (1835 boys and 1808 girls) senior children in educational organizations were examined by random sampling. Somatometry was carried out, a comparative assessment of individual indicators of body length with World Health Organization

standards («WHO Growth Reference, 2007»); determination of the direction of growth processes according to the Verweck – Vorontsov index. For statistical analysis, the STATISTICA v.10.0 © STATSOFT, USA application programs were used. In 67.4% of preschool children, body length corresponded to the average reference values of the World Health Organization GrowthReference, 2007 standard scales. Physical development was above average and high in 24.3% of boys and 25.2% of girls was detected more often than below average height and short stature (8.2% and 7.4% respectively). Median body length in all age and sex groups of the surveyed preschoolers exceeded the median values in the World Health Organization standards. In 7.6% of boys and 16.7% of girls, the predominance of the processes of «stretching» in height over the increase in latitudinal and volumetric dimensions was revealed. Future first-graders with such an imbalance in growth processes need increased attention from the psychological, pedagogical and medical staff of the school, since such students are at risk for reduced endurance to various types of stress and possible maladjustment to the systematic educational process. We propose to use the obtained data as guidelines for individual dosing of the load, predicting the course of the adaptation process in first-graders in a metropolis.

Keywords: children, preschoolers, physical development, body length, «stenia» index, school adaptation.

## Введение

В современных условиях исследования, направленные на изучение влияния разнообразных факторов урбанизированной среды на состояние здоровья населения, являются актуальным направлением профилактической медицины. Особого внимания заслуживают дети дошкольного возраста, которые вследствие интенсивности ростовых процессов, развития и совершенствования функциональных систем организма в большей степени подвержены влиянию неблагоприятных факторов окружающей среды [1–3].

Физическое развитие, характеризующее процесс роста, созревания и функциональные возможности растущего детского организма, является одним из информативных показателей как здоровья подрастающего поколения, так и социального, санитарно-гигиенического и медико-демографического благополучия общества [4–6]. Динамика роста детей в длину (линейный рост) в возрастном аспекте является важным объективным критерием реализации индивидуальной генетической программы. Однако многочисленные факторы внешней среды, особенно в условиях мегаполиса, способны негативно влиять на реализацию генетического потенциала [7, 8].

Рост и развитие детей, воспитанников дошкольных образовательных учреждений (ДОУ), имеет особенности, обусловленные, в том числе, спецификой процесса воспитания и образования дошкольников. Учитывая, что важнейшей задачей ДОУ является подготовка детей к систематическому обучению, мониторинг региональных особенностей линейного роста позволяет разрабатывать рекомендации по уровню физической нагрузки у детей и выявлению группы «риска» по вероятному неблагоприятному варианту адаптации к школе [9–13].

Цель исследования: выявить особенности линейного роста дошкольников в детских образовательных организациях Санкт-Петербурга.

## Материал и методы

В различных районах г. Санкт-Петербурга методом случайной выборки обследовано 3643 (1835 мальчиков и 1808 девочек) воспитанника подготовительных групп ДОУ. Участники исследования в соответствии с возрастной периодизацией разделили на группы:

1-я группа – дети в возрасте 6 лет (n=201; 102 мальчика и 99 девочек);

2-я группа – дети в возрасте 6,5 года (n=1046; 490 мальчиков и 556 девочек);

3-я группа – дети в возрасте 7 лет (n=2231; 1149 мальчиков и 1082 девочки);

4-я группа – дети в возрасте 7,5 года (n=165; 94 мальчика и 71 девочка).

Законными представителями детей в соответствии с этическими принципами, заложенными в Хельсинкской декларации, подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. При создании электронной базы данных исходные сведения были деперсонифицированы.

Оценка индивидуального уровня физического развития дошкольников проведена с помощью антропометрического калькулятора «WHO AnthroPlus» [14, 15]. В зависимости от числа стандартных отклонений (SD), отличающих значение ДТ ребенка от средних показателей, выделены следующие варианты ФР: «среднее» (СФР;  $\pm 1SD$ ); «выше среднего» (ВСФР; от  $+1,1SD$  до  $+2SD$ ); «высокое» (ВФР; более  $+2,1SD$ ); «ниже среднего» (НСФР; от  $-1,1SD$  до  $-2SD$ ); «низкое» (НФР; менее  $-2,1SD$ ). В каждой возрастно-половой группе рассчитаны значения средней арифметической (M), стандартной ошибки средней (m), 95% доверительного интервала (95% ДИ) и медианы (Me) для ДТ. Преимущество направленности ростовых (продольных / поперечных) процессов выявляли по индексу «стении» Вервека – Воронцова (ИС), который рассчитали путем деления длины тела (см) на сумму удвоенной массы тела (кг) и окружности грудной клетки (см) [16]. В зависимости от показателя ИС выделяли преобладание роста в высоту (долихоморфия и умеренная долихоморфия), гармоничное ФР (мезоморфия) и преобладание объемного роста (брахиморфия и выраженная брахиморфия).

Статистический анализ материала исследования проведен с помощью прикладных программ «STATISTICA v.10.0 © STATSOFT, USA». Выборки данных проверены на нормальность распределения по критерию Колмогорова – Смирнова. Полученные результаты исследования в таблицах и тексте статьи приведены в виде P [ДИ] %, где P – процентная доля, ДИ – 95% доверительный интервал для доли. Уровень статистической значимости межгрупповых различий показателей определен с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (с поправкой Йейтса). Различия результатов считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Нами проведен сравнительный анализ уровня физического развития участников исследования в зависимости от половой принадлежности (данные

приведены в таблице 1) и возраста. У большинства дошкольников зарегистрировано среднее ФР, одинаково часто у мальчиков и девочек. У каждого

четвертого дошкольника показатели ДТ превышали средние величины (ВСФР и ВФР); значительно реже регистрировалось ниже среднего и низкое ФР.

Таблица 1

**Характеристика уровня физического развития дошкольников (% [95% ДИ])**

Физическое развитие	Девочки	Мальчики	Всего
	n=1808	n=1835	n=3643
Низкое	1,0 [0,8–1,2]	1,5 [1,2–1,8]	1,2 [1,0–1,4]
Ниже среднего	6,4 [5,8–7,0]	6,7 [6,1–7,3]	6,5 [6,1–6,9]
Среднее	67,4 [66,3–68,5]	67,5 [66,4–68,6]	67,4 [66,6–68,2]
Выше среднего	19,3 [18,4–20,2]	18,6 [17,7–19,5]	18,9 [18,3–19,5]
Высокое	5,9 [5,3–6,5]	5,7 [5,2–6,2]	6,0 [5,6–6,4]

В когорте мальчиков во 2-й (67,0%) и 3-й (68,6%) группах СФР отмечалось чаще, чем в 1-й (65,8%) и особенно в 4-й (57,1%) группах; но статистически значимая разница показателей отмечена только между 3-й и 4-й группами (p=0,025). Частота встречаемости ВСФР в группах существенно не отличалась (18,2±20,9%). Мальчиков с высоким ростом в 1-й группе (9,0%) больше, чем во 2-й (5,7%), 3-й (5,6%) и 4-й (2,2%; p=0,042) группах. Дошкольников с НСФР в 4-й группе (17,6%) больше, чем в других возрастных группах; разница показателей имеет статистическую значимость (p<0,001) со 2-й (6,9%) и 3-й (6,2%) группами. Меньше всего таких детей в 1-й группе (5,0%), но разница показателей с другими группами статистически незначительна. Низкорослость выявлена у 26 мальчиков (1,5%), статистически значимым показателем распространенности среди вариантов ФР был только у детей 3-й группы.

В когорте девочек СФР в 1-й возрастной группе (89,4%) отмечалось значительно чаще, чем во 2-й (68,6%), в 3-й (67,7%) и 4-й (59,5%) группах; причем во всех случаях разница показателей статистически значима (p<0,001). Одновременно в 4-й (15,6%) и одинаково часто во 2-й и 3-й группах (19,7%) больше детей с ВСФР, чем в 1-й группе (2,1%; p<0,001). Девочек с высоким ростом в 4-й группе несколько меньше (3,1%), чем в других группах (5,3±6,5%), но статистическая

разница показателей не подтверждена. Дошкольниц с НСФР в 4-й группе (15,6%) больше, чем в 1-й (3,2%; p=0,004), во 2-й (4,3%; p<0,001) и в 3-й (6,6%; p=0,006) группах. Низкорослость в общей когорте выявлена у 17 девочек (0,9%), статистически значимым показателем распространенности только в 3-й группе.

Согласно биологической закономерности происходит увеличение показателей роста детей с возрастом [4]; рассчитаны внутригрупповые показатели М, m, Me и 95% ДИ для ДТ, сравнительная характеристика которых представлена в таблице 2. У мальчиков прибавки ДТ с 6 до 6,5 года составили 3,4 см; с 6,5 до 7 лет – 2,9 см и с 7 до 7,5 года – 2,1 см; причем разница показателей между группами статистически значима (p<0,01–p<0,001). У девочек прибавки ДТ с 6 до 6,5 года составили 3,8 см; с 6,5 до 7 лет – 2,4 см и с 7 до 7,5 года – 1,0 см; разница показателей между 1-й – 2-й; 2-й – 3-й группами имеет статистическую значимость (p<0,001), но между показателями ДТ в 3-й и 4-й группе статистическая значимость разницы не подтверждена. Во всех возрастных группах ДТ у мальчиков выше, чем у девочек; но статистически значимая разница зафиксирована только в 3-й (p<0,001) и 4-й (p<0,05) группах. Одновременно необходимо отметить, что и мальчиков, и у девочек медианные показатели ДТ выше, чем в предложенных ВОЗ стандартах («WHO GrowthReference, 2007» [15]).

Таблица 2

**Динамика длины тела у дошкольников**

Возраст (лет)	Пол	Показатели					Примечание
		М (см)	m	95% ДИ	Me (см)	MeWHO (см)	
6	М	117,5	0,52	116,4–118,5	117,0	116,0	
	Д	116,6	0,6	115,4–117,7	116,0	115,1	
6,5	М	120,9	0,24	120,5–121,4	121,0	118,4	
	Д	120,4	0,2	119,9–120,8	120,0	118,0	
7	М	123,8	0,16	123,6–124,2	124,0	121,7	P<0,001
	Д	122,8	0,2	122,5–123,1	123,0	120,8	
7,5	М	125,9	0,67	124,5–127,2	126,0	124,5	P<0,05
	Д	123,8	0,8	122,1–125,5	125,0	123,7	

Индекс «стении» в модификации И.М. Воронцова предложен для выявления группы будущих первоклассников, у которых имеется повышенный риск нарушения течения процесса адаптации к школе. Совпадение начала школьного обучения у ребенка с периодом интенсивного линейного роста (характерный для дошкольников «полуростовой» скачок роста) может сопровождаться снижением физической, психической выносливости и являться предпосылкой дезадаптации к школьной среде. Распределение обследованных воспитанников ДОУ в соответствии

со значениями ИС представлено в таблице 3. У большинства дошкольников определено гармоничное соотношение процессов линейного и объемного роста (мезоморфия), причем таких мальчиков больше, чем девочек (p<0,001). У 14,4% детей выявлено превалирование процессов линейного роста; у девочек умеренная долихоморфия (p<0,001) и долихоморфия (p=0,003) определялись чаще, чем у мальчиков. С преобладанием объемного роста было всего 34 дошкольника (22 мальчика и 12 девочек).

Показатели индекса «стенин» у дошкольников (% [95% ДИ])

Физическое развитие	Девочки	Мальчики	Всего	Примечание
	n=1808	n=1835	n=3643	
Выраженная брахиморфия и брахиморфия	0,8 [0,6–1,0]	1,3 [1,0–1,6]	1,1 [0,9–1,3]	
Мезоморфия	82,5 [81,6–83,4]	90,3 [88,1–92,5]	86,5 [85,9–87,1]	P<0,001
Умеренная долихоморфия	14,7 [13,8–15,6]	7,6 [7,0–8,2]	11,1 [10,6–11,6]	P<0,001
Долихоморфия	2,0 [1,7–2,3]	0,8 [0,6–1,0]	1,3 [1,1–1,5]	P=0,003

В когорте мальчиков с мезоморфией в 1-й группе (83,3%) меньше, чем во 2-й (90,2%), 3-й (90,8;  $p=0,023$ ) и 4-й (92,1%) группах. Во всех возрастных группах преобладали дети с превалированием процессов «вытягивания» над увеличением обхватных и широтных размеров. Среди мальчиков в 1-й группе детей с умеренной долихоморфией больше, чем во 2-й ( $p<0,001$ ), в 3-й ( $p=0,005$ ) и 4-й группах, что может свидетельствовать о старте у них «полуростового» скачка роста. Выраженное «вытягивание» в высоту (долихоморфия) определено у 13 мальчиков; статистической значимости разницы групповых показателей не выявлено. Преобладание объемного роста определено у 22 мальчиков; показатели распространенности в зависимости от возраста также существенно не различались.

В когорте девочек разницы распространенности мезоморфии в зависимости от возраста не выявлено. Во всех возрастных группах девочек с преобладанием «вытягивания» в высоту больше, чем сверстниц с превалированием темпов увеличения обхватных и широтных размеров тела. В 1-й группе дошкольников детей с умеренной долихоморфией больше (18,5%), чем во 2-й (16,4%), в 3-й (13,3%;  $p=0,01$ ) и 4-й группах, что, по всей вероятности, обусловлено «полуростовым» скачком роста. С долихоморфией выявлено 32 дошкольницы, большинство из них было в 1-й группе (5,4%), что выше, чем во 2-й (2,0%), 3-й (1,6%;  $p=0,01$ ) и 4-й (1,7%) группах. Преобладание объемного роста определено у 12 девочек в 3-й группе и всего у одной девочки в 4-й группе; показатели между группами не имели статистической значимости.

## Выводы

Результаты проведенного исследования позволили выявить ряд особенностей линейного роста дошкольников мегаполиса в период подготовки их к началу обучения в школе:

1. У большинства воспитанников ДОО Санкт-Петербурга (67,4%) отмечено соответствие длины тела средним референсным значениям шкал нормативов ВОЗ «WHO Growth Reference, 2007».

2. Физическое развитие выше среднего и высокое у дошкольников (24,3% мальчиков и 25,2% девочек) выявлялось чаще, чем рост ниже среднего и низкорослость (8,2% мальчиков и 7,4% девочек).

3. Медианы длины тела во всех возрастно-половых группах обследованных дошкольников превышали значения медианы в нормативах ВОЗ («WHO Growth Reference, 2007»). Данное обстоятельство необходимо принимать во внимание, проводя индивидуальную оценку физического развития воспитанников ДОО.

4. У значительной части дошкольников (7,6% мальчиков и 16,7% девочек) выявлено преобладание процессов «вытягивания» в высоту над увеличением широтных и объемных размеров. Будущие первоклассники с таким дисбалансом ростовых процессов нуждаются в повышенном внимании со стороны психолого-педагогического и медицинского персонала школы, поскольку такие школьники составляют группу «риска» по снижению выносливости к различным видам нагрузки и возможной дезадаптации к систематическому образовательному процессу.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература / References

- Макоева Ф.К. Гигиеническая оценка комплексного влияния экологических факторов на состояние здоровья населения // Профилактическая и клиническая медицина. 2022. № 1(82). С. 5-10. [Makoeva F.K. Hygienic assessment of the complex impact of environmental factors on the health of the population. *Preventive and Clinical Medicine*. 2022;1(82):5-10. (In Russ.)] DOI: 10.47843/2074-9120\_2022\_1\_5.
- Сонькин В.Д., Васильева Р.М., Орлова Н.И., Пронина Т.С. Результаты популяционного мониторинга физического состояния детей 6–7 лет в регионах Российской Федерации. Сообщение 2. Моторное развитие // Новые исследования. 2020. № 1(61). С. 46-56. [Son'kin V.D., Vasil'eva R.M., Orlova N.I., Pronina T.S. Results of population monitoring of the physical condition of children aged 6–7 years in the regions of the Russian Federation. Message 2. Motor development. *Novye issledovaniya*. 2020;1(61): 46-56. (In Russ.)]
- Шибков А.А., Ефимова Н.В. Уровень адаптационного потенциала и морфофункционального состояния детей 7–8 лет, проживающих в экологически неблагоприятных условиях крупного мегаполиса // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2016. №1. С. 122-123. [Shibkov A.A., Efimova N.V. Level of adaption potential and morphofunctional state of children 7–8 years old, living in ecologically unfavorable conditions of the large metropolis. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. 2016;1:122-123. (In Russ.)]
- Грицинская В.Л., Никитина И.Л. Современные аспекты оценки уровня физического развития школьников мегаполиса // Медицинский совет. 2017. № 19. С. 40–43. [Gritinskaya V.L., Nikitina I.L. Modern aspects of evaluation of physical development of schoolchildren in the metropolis.

*Medicinskii sovet.* 2017;19: 40–43. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-40-43. (In Russ.)]

5. Грицинская В.Л. Оценка физического развития мальчиков школьного возраста Санкт-Петербурга с использованием антропометрического калькулятора ВОЗ // ЗНИСО. 2018. № 2 (299). С. 16-19. [Gritinskaya V.L. Assessment of the physical development of school-age boys in St. Petersburg using an anthropometric calculator WHO. *ZNISO.* 2018;2 (299):16-19. (In Russ.)]

6. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Гладкая В.С. Антропометрические показатели детей 8–14 лет в трех городах России // Экология человека. 2020. № 11. С. 38–45. [Gritinskaya V.L., Novikova V.P., Gladkaya V.S. Anthropometric Characteristics of 8–14 years old children in three Russian cities. *Human Ecology.* 2020;11:38-45. (In Russ.)]

7. Гребнева Н.Н., Сазанова Т.В. Исследование процессов роста и развития детского организма на критических этапах онтогенеза // Проблемы современного педагогического образования. 2018. № 59-3. С. 234-238. [Grebneva N.N., Sazanova T.V. Child's body growth and development at critical stages of ontogenesis. *Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya* 2018;59-3:234-238. (In Russ.)]

8. Ефимова Н.В., Шибков А.А., Шибкова О.В. Особенности физического развития детей 7–8 лет, проживающих в различных районах промышленного мегаполиса // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2017. №4(28). С. 140-144. [Efimova N.V., Shibkov A.A., Shibkova O.V. Features of the individual development of children 7–8 years old living in various areas of the industrial metropolis. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e.* 2017;(4 -28):140-144. (In Russ.)]

9. Акбарова Г.Х., Косимов Д.С., Халилов О.Н. и др. Физическое развитие детей при интеллектуальных нагрузках // Re-health Journal. 2020. № 1 (5). С. 47-51. [Akbarova G.H., Kosimov D.S., Khalilov O.N. et al. Physical development of children with intellectual loads. *Re-health Journal.* 2020;(1-5):47-51. (In Russ.)]

10. Березина Н.О., Степанова М.И. Физическое развитие современных дошкольников: результаты динамических наблюдений // Педиатрия. 2019. Т. 98. № 5. С. 208–212. [Berezina N.O., Stepanova M.I. Physical development of modern preschoolers: dynamic observations results. *Pediatrics.* 2019;98(5):208–212. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-208-212. (In Russ.)]

11. Вершубская Г.Г., Козлов А.И. Физическое развитие детей дошкольного возраста Ханты-Мансийского АО по антропометрическим показателям // Новые исследования. 2019. Т. 2. № 58. С. 37-45. [Vershubskaia G.G., Kozlov A.I. Physical development of preschool children of Khanty-Mansiysky region by anthropometric indicators. *Novye issledovaniya.* 2019;2(58):37-45. (In Russ.)]

12. Козловский А.А., Кравченко А.Д., Власюк А.О. Физическое развитие детей-первоклассников // Российский педиатрический журнал. 2022. № 3(1). С. 155. [Kozlovskiy A.A., Kravchenko A.D., Vlasyuk A.O. Physical development of first-graders children. *Russian pediatric journal.* 2022;(3-1):155. (In Russ.)]

13. Цаллагова Р.Б., Макоева Ф.К. Оценка формирования скоростных качеств дошкольников Санкт-Петербурга // Олимпийский спорт и спорт для всех. Сборник трудов. Казань. 2020. С. 397-399. [Tsallagova R.B., Makoeva F.K. Evaluation of the formation of speed qualities of preschoolers in St. Petersburg. *Olimpiiskii sport i sport dlya vsekh. Sbornik trudov. Kazan'.* 2020. P. 397-399. (In Russ.)]

14. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization.* 2007;85:660-667.

15. World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. Geneva, WHO. 2008.

16. Новикова В.П., Грицинская В.Л., Гурова М.М. и др. Практикум по оценке физического развития детей: учебно-методическое пособие. Сер. Библиотека педиатрического университета. С.-Пб., 2021. [Novikova V.P., Gritinskaya V.L., Gurova M.M. et al. Praktikum po otsenke fizicheskogo razvitiya detei. Ser. Biblioteka Pediatricheskogo universiteta. St-Petersburg, 2021. (In Russ.)]

УДК 613.955:371.3

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-70-77

## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ, ПРЕБЫВАЮЩИХ НА ДИСТАНЦИОННОМ ОБУЧЕНИИ

<sup>1</sup>Лебеденко А.А., <sup>2</sup>Ершова И.Б., <sup>1</sup>Левчин А.М., <sup>2</sup>Роговцова А.Г.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29), e-mail: alena.stetsenko.2020@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Свт. Луки» Минздрава России, Луганская Народная Республика, Российская Федерация (291045, г. Луганск, Ленинский район, квартал 50-летия обороны Луганска, 1г)

**Цель:** изучить эффективность комплексных оздоровительных мероприятий, направленных на оптимизацию негативных отклонений психоэмоционального состояния младших школьников, пребывающих на пролонгированном дистанционном обучении. Под наблюдением находились 416 младших школьников, 182 из которых составили основную группу и обучались в дистанционном режиме. Остальные 234 ребенка были включены в группу сравнения и получали образование в очном формате. Для определения состояния психоэмоциональной сферы у детей использовался детский опросник невротизма (ДОН) для 7–11 лет. В статье представлены показатели эффективности комплексных оздоровительных мероприятий у детей, находящихся на пролонгированном дистанционном обучении. На первом этапе исследования было уста-



новлено, что по шкалам «Депрессия», «Астения», «Нарушения сна», «Вегетативные расстройства» у всех младших школьников, обучающихся дистанционно, показатели были статистически значимо выше в сопоставлении с таковыми в группе сравнения. Проведение комплексных оздоровительных мероприятий во время дистанционного обучения способствовало снижению показателей по шкале «Депрессия» ( $p=0,024$ ), по шкале «Астения» ( $p=0,031$ ), по шкале «Вегетативные расстройства» ( $p=0,017$ ). Повторное исследование продемонстрировало оптимизацию показателей по шкале «Нарушения сна»: у младших школьников значения снизились на 50–60% в сопоставлении с группой сравнения. У младших школьников, пребывающих на дистанционном обучении, наблюдаются повышенные уровни депрессии, астении, вегетативных расстройств, нарушение сна и тревоги в сравнении с детьми, обучающимися в очном формате. Уровень депрессии и астении у мальчиков, находящихся на дистанционном обучении, статистически значимо выше, нежели у девочек. Проведение оздоровительных мероприятий позитивно влияет на оптимизацию невротических проявлений у младших школьников, обучающихся дистанционно.

Ключевые слова: дети, депрессия, астения, тревожность, дистанционное обучение.

## INFLUENCE OF COMPLEX HEALTH-IMPROVING MEASURES ON THE PECULIARITIES OF THE PSYCHO-EMOTIONAL STATE OF YOUNGER SCHOOLCHILDREN ON DISTANCE LEARNING

<sup>1</sup>Lebedenko A.A., <sup>2</sup>Ershova I.B., <sup>1</sup>Levchin A.M., <sup>2</sup>Rogovtsova A.G.

<sup>1</sup>Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy Lane, 29), e-mail: alena.stetsenko.2020@mail.ru

<sup>2</sup>Lugansk State Medical University named after St. Luke, Luhansk People's Republic, Russia (91045, Lugansk, Leninskiy district, Quarter of the 50-th Anniversary of the Defense of Lugansk, 1g)

The purpose is based on the identification of negative deviations of the psycho-emotional state of younger schoolchildren who are on prolonged distance learning and is to study the effectiveness of complex health measures aimed at optimizing the established shifts. 416 primary school students were under supervision, 182 made up the main group and studied remotely. The remaining 234 children were included in the control group and received full-time education. To determine the state of the psychoemotional sphere in children, a children's neurosis questionnaire (DON) for 7-11 years was used. The article presents the indicators of the effectiveness of complex health measures for children who are on extended distance learning. The first stage of the study showed that according to the scales «Depression», «Asthenia», «Sleep disorders», «Vegetative disorders» in all younger schoolchildren studying remotely, the indicators were statistically significantly higher in comparison with those in the comparison group. Carrying out complex health-improving measures during distance learning contributed to a decrease in indicators on the scale of «Depression» ( $p=0.024$ ), on the scale of «Asthenia» ( $p=0.031$ ), on the scale of «Vegetative disorders» ( $p=0.017$ ). The repeated study demonstrated the optimization of indicators on the «Sleep disturbance» scale in younger schoolchildren, the values decreased by 50–60% in comparison with the comparison group. Younger schoolchildren on distance learning have increased levels of depression, asthenia, autonomic disorders, sleep disorders and anxiety in comparison with children studying in full-time format. The level of depression and asthenia in boys who are on distance learning is statistically significantly higher than in girls. Carrying out recreational activities positively affect the optimization of neurotic manifestations in younger schoolchildren studying remotely.

Keywords: children, depression, asthenia, anxiety, distance learning.

### Введение

Современные технологии и социально-экологическое неблагополучие послужили тому, что дистанционное обучение вошло в образовательный процесс во всех возрастных группах [1]. Переход на удаленные формы обучения в большинстве учебных учреждениях произошел без предварительного подготовительного этапа и исследований особенностей психосоматического здоровья при таком формате учебного процесса [2–4].

Особенно актуальным становится этот вопрос при старте учебного процесса в начальных классах. Учитывая, что этот возрастной период относится к критическим периодам организма, во время которого происходит формирование крайне значимых форм мышления, обеспечивающих развитие основных констант ведущей учебной деятельности, изучение влияния дистанционного обучения на показатели здоровья является особенно важным [5].

Среди множества показателей, характеризующих особенности состояния здоровья, есть по-

казатели психоневрологического статуса, которые, безусловно, имеют огромное значение для усвоения знаний и создания платформы, обеспечивающей комфортное обучение [6–7].

В то же время, по мнению ряда исследователей, несмотря на многочисленность преимуществ, таких как снижение психологического давления учителя, расширение границ обучения, повышение самостоятельности, экономия времени и т.д., дистанционное обучение с применением телекоммуникационных технологий может формировать компьютерную зависимость, создавать дефицит общения, способствовать развитию патологических сдвигов в психосоматическом статусе [8–11]. Безусловно, эти влияния требуют разработки и внедрения в дистанционный формат обучения здоровьесберегающих технологий.

Цель: изучить эффективность комплексных оздоровительных мероприятий, направленных на оптимизацию негативных отклонений психоэмоционального состояния младших школьников, пребывающих на пролонгированном дистанционном обучении.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 416 детей, обучающихся в 1–4-х классах ГУ ЛНР «ЛОУСОШ № 1 имени Л.М. Лоповка», ГУ ЛНР «ЛОУСОШ № 2», ГУ ЛНР «ЛОУСОШ № 5 имени В.И. Даля», ГУ ЛНР «ЛОУСОШ № 54 имени Алексея Еременко» г. Луганска в течение 2019 – 2020 годов (с октября по март включительно) в период пандемии COVID-19, когда отдельные школы при превышении допустимого порога заболеваемости ОРВИ перешли на дистанционное обучение. Основную группу (182 человека) составили младшие школьники, обучавшиеся в этот промежуток времени дистанционно. В группу сравнения вошли (234 человека) младшие школьники, получавшие образование в очном формате. Средний возраст респондентов составил  $9,48 \pm 1,32$  года. Количество девочек и мальчиков в обеих группах было сопоставимо, т.к. в основной группе было 94 (51,65%) мальчика и 88 (48,35%) девочек, а в группе сравнения – 119 (50,85%) мальчиков и 115 (49,15%) девочек.

Для определения состояния психоэмоциональной сферы у детей нами использовался детский опросник невротизма (ДОН) (Седнев В.В. и др., 1997 г.) для 7–11 лет [12]. Те респонденты, которые пребывали на дистанционном обучении, проходили анкетирование дома, прислав результаты на электронную почту классному руководителю. Дети, которые обучались очно, отвечали на вопросы опросника также дома, но передавали результаты в виде заполненного тест-бланка в распечатанном виде. Таким образом, исследование детей с разной формой обучения проходило одновременно.

Тест-опросник позволяет исследовать шесть основных шкал проявления невротических расстройств у детей: депрессии, астении, нарушения поведения, вегетативных расстройств, нарушения сна и тревожности. Ответы ребенка сопоставляются с ключом. Для оценки правдоподобия ответов в данный опросник включена шкала искренности. Каждое совпадение ответа с ключом оценивается в один балл. При наборе по шкале искренности 2 балла данные представляются сомнительными, 3 балла – недостоверными (лживыми). В дальнейшем изучаются данные по 6 шкалам согласно ключу и процедуре нормирования показателей, что необходимо для их сопоставления. С этой целью показатели шкал умножаются на соответствующие коэффициенты, представленные в таблице.

Большое значение имеет то, что данная методика позволяет оценивать вышеназванные категории нервно-психического состояния детей не только с патологией, но и для выявления субклинических, донозологических форм, являющихся основой формирования пограничных нервно-психических и психосоматических расстройств.

Комплексные оздоровительные мероприятия проводились в течение двух месяцев и включали: здоровьесберегающие технологии, ежедневное взаимодействие с семьей по формированию ЗОЖ, контроль за соблюдением СанПиНа. У всех детей проводились физкультминутки на 12–20-й минуте от начала урока дважды за урок с продолжительностью 1–3 минуты, которые включали комплекс из 4–5 упражнений, повторяемых 4–6 раз. Подбор упражнений соответствовал комплексам: 1. Оздоровительно-гигиенический; 2. Физкультурно-спортивный; 3. Танцевальный; 4. Подражательный; 5. Двигательно-речевой. Были

включены также упражнения для глаз, пальчиковая гимнастика, дыхательные упражнения, самомассаж. Содержание упражнений зависело от характера урока. Так, во время и после письменных заданий обязательно включались гимнастика для рук, сжимание и разжимание пальцев и т.д. Замена комплекса проводилась не реже 1 раза в две недели, поскольку у детей младшего школьного возраста чрезвычайно важно сохранить интерес к занятиям, избегая их однообразия для удержания внимания, а также мотивации, что повышало их эффективность.

Кроме того, были разработаны рекомендации, направленные на оптимизацию режима дня ребенка, которые предусматривали ночной сон достаточной длительности (что составляет 10 часов для данной возрастной группы детей), проведение утренней гимнастики, закаливающих водных процедур, дозированной физической нагрузки.

Рекомендации, направленные на оптимизацию гигиены сна, включали ряд мероприятий: ложиться спать и вставать в одно и то же время; не ложиться спать слишком рано или в плохом настроении; исключить дневной сон, особенно во второй половине дня; выработать определенный ритуал засыпания (например, прогулка перед сном, теплая ванна); использовать кровать только для сна; не употреблять на ночь напитки, содержащие кофеин; избегать возбуждающей активности в вечернее время. Также было рекомендовано ограничить просмотр ТВ; проводить профилактику стрессовых ситуаций; регулярно заниматься физическими упражнениями в утреннее и дневное, но не вечернее время, или же организовать физическую нагрузку вечером, но не позднее, чем за 3 часа до сна. Кроме того, для нормального сна чрезвычайно важны световой режим, температура и влажность воздуха, где спит ребенок.

Кроме того, с учетом осенне-зимнего периода дети основной группы получали детский рыбий жир, содержащий витамин Д – 10 МЕ, витамин А – 70 МЕ, витамин Е – 0,2 мг и ПНЖК «Омега 3» – 60 мг в 1 капсуле (по 10 капсул ежедневно во время еды).

Данный оздоровительный комплекс был разработан совместно сотрудниками кафедры педиатрии и детских инфекций и кафедры общей врачебной практики и медицинской реабилитации ГУ «ЛГМУ имени Святого Луки» и оформлен в виде «акта внедрения».

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения «STATISTICA 10» (StatSoft, США). Описательная статистика, представленная в тексте и таблицах, имеет следующие обозначения: n – абсолютное количество лиц в группе; M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение. За критический уровень статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ . Проверку количественных переменных на соответствии закону нормального распределения проводили с помощью теста Шапиро – Уилка. Однородность групповых дисперсий проверяли с помощью теста Левена. Статистическое сравнение средних выполняли с применением двустороннего t-теста Стьюдента для независимых выборок и парного t-теста Стьюдента – для связанных выборок.

## Результаты и их обсуждение

Первоначальное исследование позволило установить, что по шкале «Депрессия» у всех младших

школьников, обучающихся дистанционно, показатели были статистически значимо выше в сопоставлении с таковыми в группе сравнения (табл. 1).

При этом у мальчиков ее значения оказались выше ( $p < 0,05$ ), нежели у девочек: разница показателей составила 2,82 балла.

Таблица 1

**Средние показатели невротического состояния и влияния на них оздоровительных мероприятий у детей, находящихся на дистанционном обучении, баллы (В.В. Седнев)**

Шкалы	Пол	Группы	
		основная (n=182)	сравнения (n=234)
		Показатели (баллы, M±σ)	
Депрессия	м	16,78±4,10 <sup>***, #</sup> 11,03±3,01 <sup>*, &amp;&amp;</sup>	9,78±3,16
	д	13,96±3,25 <sup>**</sup> 10,02±3,14 <sup>&amp;&amp;</sup>	8,85±2,98
Астения	м	19,44±4,12 <sup>***, #</sup> 13,75±3,47 <sup>*, &amp;&amp;</sup>	11,42±3,24
	д	15,82±3,82 <sup>***</sup> 12,01±5,23 <sup>&amp;</sup>	10,96±2,48
Нарушение поведения	м	9,12±4,41 8,07±4,68	7,56±3,93
	д	9,56±3,28 8,32±5,89	8,04±3,05
Вегетативные расстройства	м	17,37±4,01 <sup>**</sup> 12,56±3,74 <sup>&amp;</sup>	11,27±4,68
	д	16,14±5,28 <sup>*</sup> 12,09±4,92 <sup>&amp;</sup>	10,95±3,26
Нарушения сна	м	14,82±4,72 <sup>**</sup> 9,83±3,18 <sup>&amp;</sup>	8,62±3,07
	д	14,25±3,29 <sup>**</sup> 8,96±4,77 <sup>&amp;</sup>	8,13±3,01
Тревога	м	13,29±3,92 <sup>*</sup> 8,56±3,14 <sup>&amp;</sup>	8,02±3,02
	д	13,99±3,05 <sup>*</sup> 9,21±3,56 <sup>&amp;</sup>	8,47±3,94

Примечания: \* – статистическая значимость различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ), \*\* – ( $p < 0,01$ ), \*\*\* – ( $p < 0,001$ ); # – статистическая значимость различий с девочками ( $p < 0,05$ ); & – статистическая значимость различий повторного исследования с первичным ( $p < 0,05$ ), && – ( $p < 0,01$ ), в знаменателе – показатели до проведения комплексных оздоровительных мероприятий, в числителе – результаты после внедрения оздоровительной программы.

Исследование депрессивной шкалы у детей основной группы позволило выявить повышенные значения показателей (табл. 1). Обеднение непосредственных контактов и отсутствие ярких эмоций от активных игр, ощущение одиночества, однообразный образ жизни, на наш взгляд, являются триггерами депрессивных настроений у детей.

Входящие в оздоровительные мероприятия коллективные физкультурминутки в игровой форме, способствующие увеличению контактов, применение витаминных комплексов, обогащенных ПНЖК, обладающих, согласно современным исследованиям, антидепрессивными эффектами [13], обеспечили статистическую разницу показателей при повторном исследовании в сопоставлении с исходными значениями и нивелированию таковой у девочек с группой сравнения. В основной группе мальчиков, несмотря на более высокие показатели по отношению к мальчикам группы сравнения, разница существенно уменьшилась. Если до проведения оздоровительной программы она составляла 7 баллов, то после – 1,25 балла.

Уменьшение физической активности и преимущественно «сидячий» образ жизни младших школьников во время дистанционного обучения способствовали нарастанию астенизации в сравнении с детьми, пребывающими на очном обучении, что согласуется с другими авторами [14]. Причем у мальчиков более выраженной, нежели у девочек. Разница значений составила 22,88% ( $p < 0,05$ ). После внедрения оздоровительных мероприятий наблюдалось снижение уровня астении и у мальчиков (в 1,4 раза –  $p < 0,01$ ), и у девочек (в 1,3 раза –  $p < 0,05$ ). При повторном исследовании установлено отсутствие статистически значимых различий показателей у девочек с группой контроля, в то время как у мальчиков они сохранялись, хотя и на более низких значениях. Если первое исследование показало разницу уровней в 1,7 раза, то при повторном исследовании – в 1,2 раза в сравнении.

В ходе исследования изменений показателей по шкале «Нарушение поведения» зарегистрировано не было.

При переходе к новому образу жизни в начале школьной деятельности у детей происходит пере-

стройка функций всех органов и систем, что не всегда осуществляется в сбалансированном режиме. Выявленные в процессе исследования повышенные показатели по шкалам «Депрессия», «Астения», по-видимому, сопровождаются нарушением гармоничной адаптации, равновесия, обеспечиваемого, в первую очередь, функцией вегетативной нервной системы.

Исследование показало, что результаты по шкале «Вегетативные расстройства» в период дистанционного обучения у всех детей младшего школьного возраста также повысились как у девочек, так и мальчиков. Достоверно значимой разницы в уровне повышения в гендерном разрезе зарегистрировано не было.

При повторном исследовании, после проведения оздоровительных мероприятий, наблюдалась оптимизация показателей до уровней значений, соотносящихся к значениям группы сравнения в равной степени у мальчиков и девочек ( $p < 0,05$ ).

Сон является важным звеном процессов, которые отражают адекватность функционирования регуляторных систем и обеспечивают мобилизацию требуемых ресурсов. Анализ литературы демонстрирует, что нарушения сна у школьников влекут снижение успеваемости, соматические и психопатологические отклонения в поведении, а также нейрокогнитивные расстройства. Полноценный сон ночью во время обучения в школе является крайне важным, поскольку происходит наиболее интенсивный рост и развитие ребенка: линейный рост костей, формирование устойчивых межнейрональных связей, восстановление состояния органов и систем, процессы, направленные на успешность в обучении и запоминание информации.

Нарушения сна мы зарегистрировали у 80,22% младших школьников, пребывающих на дистанционном обучении. У мальчиков по этой шкале «невротических расстройств» показатели возросли в 1,63 раза. У девочек наблюдалось повышение в 1,75 раза по сравнению с группой сравнения. При этом достоверной статистической разницы в уровне значений между мальчиками и девочками зарегистрировано не было.

Таким образом, проведя анализ показателей невротических расстройств у детей младшего школьного возраста, находящихся на дистанционном обучении, был установлен ряд факторов, которые обусловили данные результаты. Во время дистанционного обучения мы выявили снижение двигательной активности, превалирование времени, проведенного за компьютером или смартфоном. По данным требований СанПиН 2.4.1.2660-10, общая продолжи-

тельность работы за компьютером для детей 7–11 лет должна составлять в среднем 45 мин. в день. Более длительное использование экранных средств вызывает утомление и является неэффективным в восприятии информации. По данным дополнительного опроса родителей было установлено, что экранное время детей основной группы составляло в среднем 4 часа в сутки. Увеличение времени работы с гаджетами приводит к сокращению времени на подвижные игры, возможности живого общения, социализации.

Соблюдение вышеописанных мероприятий при повторном исследовании продемонстрировало улучшение показателей. По шкале «Нарушения сна» у младших школьников значения снизились на 50–60%.

За последнее время проведено большое количество научных исследований, которые указывают на развитие неблагоприятных психических состояний у детей [15]. На наш взгляд, помимо страха общения, связанного с обеднением словесных контактов, имеет значение и некоторое ухудшение успеваемости, что вызывало более выраженную тревогу при общении с учителями. Исследование уровня тревоги показало повышение ее уровня в 1,6–1,7 раза у 75,82% младших школьников в период дистанционного обучения без статистически достоверной разницы в гендерном разрезе при сопоставлении с группой сравнения.

Повторное исследование после проведения оздоровительных мероприятий показало снижение уровня тревоги и возвращение его к показателям сравняваемой группы.

Мы также проанализировали частоту регистрации различных уровней проявлений невротических расстройств и влияние на них комплексных оздоровительных мероприятий у детей, находившихся на дистанционном обучении в сравнении с младшими школьниками, обучающимися очно. Исследование показало, что в контрольной группе у детей младшего школьного возраста по шкале «Депрессия» гендерного отличия не зафиксировано. Как у мальчиков, так и у девочек превалировал низкий уровень депрессии.

В основной группе частота встречаемости всех уровней шкалы «Депрессия» имела статистическую разницу со значениями группы сравнения. Низкий уровень депрессии регистрировался реже на фоне более высоких значений высоких и средних уровней депрессии. Анализ в гендерном разрезе показал, что у мальчиков, обучающихся дистанционно, чаще наблюдался высокий и средний уровень депрессии, чем у девочек. В то же время низкий уровень депрессии у мальчиков встречался реже, чем у девочек (табл.2)

Таблица 2

Уровни проявлений невротических расстройств и влияние на них оздоровительных мероприятий у детей, находящихся на дистанционном обучении, ( $M \pm \sigma$ ) (В.В. Седнев)

Шкалы	Уровень	Пол	Основная (n=182)		Сравнения (n=234)
			до	после	
			n/%		
Депрессия	низкий	м	4 (2,20)***	50 (27,78) &&&	80 (34,19)
		д	31 (17,03)***,#	56 (30,77) &&	82 (35,04)
	средний	м	53 (26,37)***	28 (15,38) &&	25 (10,68)
		д	35 (21,98)**,#	25 (13,89) &	31 (13,25)
	высокий	м	37 (20,33)***	16 (8,79) &&	10 (4,27)
		д	22 (12,09)***,#	7 (3,85) &&	6 (2,56)

Астения	низкий	м	11 (6,0)***	40 (21,98) &&&	67 (28,63)
		д	24 (13,19)***,#	49 (26,92) &	72 (30,77)
	средний	м	43 (23,63)	40 (21,98)	38 (16,24)
		д	43 (23,63)	33 (18,13)	39 (16,67)
	высокий	м	40 (21,98)***	14 (7,69) &&&	10 (4,27)
		д	21 (11,54)*,#	6 (3,30) &	8 (3,42)
Нарушение поведения	низкий	м	35 (19,23)	51 (28,02)	56 (23,93)
		д	38 (20,89)	53 (29,12)	48 (20,51)
	средний	м	43 (23,63)	31 (17,03)	43 (18,38)
		д	35 (19,23)	29 (15,93)	51 (21,79)
	высокий	м	16 (8,79)	12 (6,59)	16 (6,84)
		д	15 (8,24)	6 (3,30)	20 (8,55)
Вегетативные расстройства	низкий	м	4 (4,40)***	16 (8,79) &&,*	37 (15,81)
		д	3 (1,65)***	18 (9,89) &&&,*	40 (17,09)
	средний	м	34 (18,68)	44 (24,18)	51 (21,79)
		д	32 (17,58)	38 (20,88)	54 (23,08)
	высокий	м	56 (30,77)***	34 (18,68) &&,*	27 (11,54)
		д	53 (29,12)***	32 (17,58) &&,*	25 (10,68)
Нарушения сна	низкий	м	10 (5,49)***	64 (35,16) &&&	78 (33,33)
		д	12 (6,59)***	53 (29,12) &&&	73 (31,20)
	средний	м	54 (29,67)	22 (12,09)	30 (12,82)
		д	53 (29,12)	26 (14,29)	35 (14,96)
	высокий	м	25 (13,74)***	8 (4,40) &&	7 (2,99)
		д	29 (15,93)***	9 (4,95) &&&	11 (4,70)
Тревога	низкий	м	8 (4,40)***	56 (30,77) &&&	86 (36,75)
		д	5 (2,75)***	49 (26,92) &&&	78 (33,33)
	средний	м	62 (34,07)***	33 (18,13) &&&,*	26 (11,11)
		д	61 (33,52)***	35 (19,23) &&&	37 (15,81)
	высокий	м	24 (13,19)***	5 (2,75) &&&	3 (1,28)
		д	22 (12,09)***	4 (2,20) &&&	4 (1,71)

Примечания: \* – статистическая значимость различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ), \*\* – ( $p < 0,01$ ), \*\*\* – ( $p < 0,001$ ); # – статистическая значимость различий с мальчиками ( $p < 0,05$ ); & – статистическая значимость различий повторного исследования с первичным ( $p < 0,05$ ), && – ( $p < 0,01$ ), &&& – ( $p < 0,001$ ).

После проведения оздоровительных мероприятий уровни по шкале «Депрессия» в контрольной группе были сопоставимы с таковыми в группе сравнения.

Исследование выраженности разных уровней шкалы «Астения» у младших школьников выявило наибольшую встречаемость низкого уровня астении в группе сравнения, в равной степени как у мальчиков, так и у девочек.

Высокий уровень астении по анализируемым шкалам был зарегистрирован только у 18 (7,69%) младших школьников среди 234 детей группы сравнения и также в равной степени у мальчиков и девочек.

У детей, находящихся на дистанционном обучении, наиболее часто регистрировался средний

уровень астении, который наблюдался с одинаковой частотой у мальчиков и девочек и не имел статистических различий с показателями группы сравнения. Высокий уровень астении наблюдался у детей, пребывающих на дистанционном обучении, статистически значимо чаще (как у мальчиков, так и у девочек) в сопоставлении с группой сравнения. При этом у мальчиков высокий уровень по шкале «Астения» регистрировался в 1,9 раза чаще, а низкий уровень астении – в 2,2 раза реже ( $p < 0,05$ ) в сравнении с девочками.

После проведения оздоровительных мероприятий ситуация изменилась. Средний и низкий уровни астении наблюдались в основной группе с одинаковой частотой в сопоставлении со сравниваемой и превалировали над высоким уровнем (как у мальчиков, так и у девочек).

При исследовании шкалы «Нарушение поведения» статистически значимых отличий от группы сравнения установлено не было.

Высокий уровень вегетативных расстройств отмечался в 2,7 раза чаще у детей, пребывающих на дистанционном обучении, как у мальчиков, так и у девочек.

Проведение оздоровительных мероприятий позволило статистически значимо увеличить число детей с низким и уменьшить – с высоким уровнем вегетативных расстройств, что отражено в таблице 2. Однако, несмотря на это, данные показатели не достигли значений группы сравнения.

Важным показателем здоровья детей является наличие полноценного сна. В нашем исследовании установлено, что в контрольной группе чаще встречались высокий и средний уровни нарушения сна, низкие значения нарушений сна наблюдались значительно реже – у 12 девочек (6,59%) и 10 мальчиков (5,49%), чем в группе сравнения – 73 (31,20%) и 78 (33,33%) соответственно. Эти изменения происходили на фоне повышения регистрации высокого уровня нарушений сна ( $p < 0,001$ ). Статистической разницы показателей в гендерном аспекте в обеих группах не выявлено. После проведенных оздоровительных мероприятий показатели сна у детей были сопоставимы с показателями группы сравнения.

Большое значение на старте учебной деятельности для младших школьников имеет уровень тревожности, который мы также оценили до и во время проведения комплексных оздоровительных мероприятий. Исследование показало, что у младших школьников, обучающихся в очном формате, превалировал низкий уровень тревожности ( $p < 0,05$ ), в то время как у детей, находящихся на дистанционном обучении, – средний уровень. В то же время низкий уровень тревожности в основной группе регистрировался статистически значимо реже, а высокий – чаще, в сопоставлении с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

Проведенные оздоровительные мероприятия позволили снизить уровни высокой и средней тревожности. Однако средний ее уровень у мальчиков все-таки превалировал над показателями детей группы сравнения.

Пребывание младших школьников дома (в некоторой изоляции) влечет снижение социальных контактов, что, безусловно, отражается на психоэмоциональном состоянии детей. Невозможность встретиться и пообщаться с друзьями часто приводит к стрессу и депрессии у детей. Также немаловажным фактором являются микроклимат семьи и особенности воспитания – ориентированность родителей на высокие достижения детей в учебе, которые нередко влекут неправильное распределение сил. Дистанционная форма обучения значительно увеличивает энерго-временные затраты и психологическое напряжение родителей, которые в таких условиях вынуждены сопровождать образовательный процесс ребенка, так как еще не развиты навыки самостоятельной работы, усидчивости и пр.

Полученные данные позволили сделать следующие выводы:

1. У младших школьников, пребывающих на дистанционном обучении, наблюдаются повышенные уровни депрессии, астении, вегетативных расстройств, нарушения сна и тревоги в сравнении с детьми, обучающимися в очном формате.

2. Уровень депрессии и астении у мальчиков, находящихся на дистанционном обучении, статистически значимо выше, нежели у девочек.

3. Проведение оздоровительных мероприятий позитивно влияет на оптимизацию невротических проявлений у младших школьников, обучающихся дистанционно.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература / References

1. Новикова И.И., Лобкис М.А., Семенихина М.В., Зубцовская Н.А., Грабко Л.Б. Оценка дистанционной формы обучения школьников в период пандемии COVID-19 // Наука о человеке: гуманитарные исследования. 2021. Т.15. №4. С.102-113. [Novikova I.I., Lobkis M.A., Semikhina M.V., Zubtsovskaya N.A., Grabko L.B. The assessment of schoolchildren distance learning during the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Social Sciences and Humanities*. 2021;15(4):102-113. (In Russ.)] DOI: 10.17238/issn1998-5320.2021.15.4.11.

2. Безруких М.М., Макарова Л.В., Параничева Т.М., Соколова Л.В., Васильев О.С., Тюрина Е.В. Физиолого-гигиенические аспекты организации дистанционного обучения в период пандемии COVID-19 (по результатам опроса родителей и школьников) // Новые исследования. 2021. Т.1. №65. С.33-49. [Bezrukikh M.M., Makarova L.V., Paranicheva T.M., Sokolova L.V., Vasil'ev O.S., Tyurina E.V. Physiological and hygienic aspects of the organization of distance learning during the pandemic COVID-19 (based on the results of a survey of parents and schoolchildren). *Novye issledovaniya*. 2021;1(65):33-49. (In Russ.)] DOI: 10.46742/2072-8840-2021-65-1-33-49.

3. Мамедова Л.В., Никифорова В.В. Влияние дистанционного обучения на формирование личностных качеств младших школьников // Современное педагогическое образование. 2020. №10. С.100-104. [Mamedova L.V., Nikiforova V.V. Influence of distance learning on the formation of personal qualities of younger school children. *Sovremennoe pedagogicheskoe obrazovanie*. 2020;(10):100-104. (In Russ.)]

4. Мартыанов Е.Ю., Мартыанова Е.Г. Здоровьесберегающий аспект применения информационных средств обучения и технологий в дистанционном обучении периода пандемии коронавируса // Образование и воспитание. 2020. Т.4. №30. С.1-3. [Mart'yanov E.Yu., Mart'yanova E.G. Zdorov'esberegayushchii aspekt primeneniya informatsionnykh sredstv obucheniya i tekhnologii v distantsionnom obuchenii perioda pandemii koronavirusa. *Obrazovanie i vospitanie*. 2020;4(30):1-3. (In Russ.)]

5. Морозова М.А. Коррекция состояний выученной беспомощности у младших подростков в процессе школьного обучения / Сборник тезисов VIII Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум – 2016»; Саратов, 15 февраля – 31 марта 2016 г. Саратов: ООО «Научно-издательский центр «Академия Естествознания», 2016. [Morozova M.A. Korrektsiya sostoyaniy vyuchennoi bespomoshchnosti u mladshikh podrostkov v protsesse shkol'nogo obucheniya. Proceedings of the VIII International Student Scientific Conference «Student Scientific Forum – 2016» Saratov, 15 February – 31 March, 2016 Saratov: Academy of Natural Sciences; 2016. (In Russ.)]

6. Нечаева А.Ю., Кольцова И.В. Влияние пандемии и дистанционного обучения на психическое состояние детей

младшего школьного возраста // Вопросы студенческой науки. 2021. Т.5. №57. С.75-78. [Nechaeva A.Yu., Kol'tsova I.V. The impact of the pandemic and distance learning on the mental state of primary school children. *Voprosy studencheskoi nauki*. 2021;5(57):75-78. (In Russ.)]

7. Шевченко П.А., Перевозчикова Е.А. Связь невротических проявлений и уровня тревожности у детей младшего школьного возраста // Мир педагогики и психологии. 2021. Т.9. №62. С.136-144. [Shevchenko P.A., Perevozchikova E.A. The relationship between neurotic manifestations and the level of anxiety in primary school children. *Mir pedagogiki i psikhologii*. 2021;9(62):136-144. (In Russ.)]

8. Афанасьев О.Н., Шаламова Е.А. Компьютерная зависимость // Медицинская сестра. 2015. №2. С.40-43. [Afanas'yev O.N., Shalamova E.A. Computer addiction. *Meditsinskaya sestra*. 2015;2:40-43. (In Russ.)]

9. Бенелли А.В. Специфика неврозов у детей: этиология и симптоматика // Вестник Московского информационно-технологического университета – Московского архитектурно-строительного института. 2019. №3 С.69-74. [Benelli A.V. The specifics of neurosis in children etiology and symptoms. *Vestnik Moskovskogo informatsionno-tekhnologicheskogo universiteta – Moskovskogo arkhitekturno-stroitel'nogo instituta*. 2019;(3):69-74. (In Russ.)]

10. Ляшенко Н.В., Шалагинова К.С. Особенности проявления тревожности у детей младшего школьного возраста // Международный студенческий научный вестник. 2019. №1. С.75. [Lyashenko N.V., Shalaginova K.S. Osobennosti proyavleniya trevozhnosti u detei mladshogo shkol'nogo vozrasta. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*. 2019;(1):75. (In Russ.)]

11. Скопина О.В. Цифровые технологии против детей: физиологические и психические последствия дистанционного обучения. [Skopina O.V. Tsifrovye tekhnologii protiv detei: fiziologicheskie i psikhicheskie posledstviya distantsionnogo obucheniya. (In Russ.)] Доступно по: URL: <https://rvs.su/statia/cifrovye-tehnologii-protiv-detey->

fiziologicheskie-i-psihicheskie-posledstviya-distancionnogo. Ссылка активна на 05.07.2023.

12. Овчинникова И.В., Кирмач Г.А. Диагностический инструментарий для мониторинга развития ключевых компетенностей учащихся. Методическое пособие. Луганск: СПД Резников В.С., 2009. 356 с. [Ovchinnikova I.V., Kirmach G.A. Diagnosticheskii instrumentarii dlya monitoringa razvitiya klyuchevykh kompetentnostei uchashchikhsya. Methodical manual. Lugansk, 2009. 356 p. (In Russ.)]

13. Ших Е.В., Махова А.А. Возможности регуляции когнитивной функции у детей применением витаминно-минеральных комплексов // РМЖ. 2021. №24. С.1188-1192. [Shikh E.V., Makhova A.A. Possibilities of regulation of cognitive function in children using vitamin and mineral complexes. *RMJ*. 2021;(24):1188-1192. (In Russ.)]

14. Журавлев А.В., Москвичева В.А., Осипова А.А. Влияние физических нагрузок на психологическое состояние человека. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции «Физическая культура и спорт в системе образования: инновации и перспективы развития»; Санкт-Петербург, 25–26 ноября 2021 г. С. 264-270. г. Санкт-Петербург: ООО «Медиапапир» 2021. [Zhuravlev A.V., Moskvicheva V.A., Osipova A.A. Vliyanie fizicheskikh nagruzok na psikhologicheskoe sostoyanie cheloveka. Sbornik trudov Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Fizicheskaya kul'tura i sport v sisteme obrazovaniya: innovatsii i perspektivy razvitiya». St. Petersburg, Nov. 25-26, 2021. P. 264-270. (In Russ.)]

15. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Психические расстройства в детском и подростковом возрасте: современные аспекты проблемы // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2016. Т.6. №4. С.386-390. [Filippova N.V., Barylnik Yu.B. Mental disorders in childhood and adolescence: modern aspects of the problem. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016;6(4):386-390. (In Russ.)]

УДК 61:004(470.11)

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-77-80

## ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ МЕДИЦИНСКИМИ КАДРАМИ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ФУНКЦИИ СБОРА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА КОДИРОВАНИЯ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

<sup>1</sup>Тарасова Н.В., <sup>1,2</sup>Баринов Е.Х., <sup>3</sup>Мальцев А.Е.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1), e-mail: [ev.barinov@mail.ru](mailto:ev.barinov@mail.ru)

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6), e-mail: [ev.barinov@mail.ru](mailto:ev.barinov@mail.ru)

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: [al.maltsev@mail.ru](mailto:al.maltsev@mail.ru)

Одним из элементов влияния на доступность и качество медицинской помощи является обеспеченность населения медицинскими кадрами. В настоящее время отсутствует тенденция к развитию в кадрах в области медицинской статистики, к которым относятся врачи-статистики и врачи-методисты. Данные специалисты являются основным звеном, осуществляющим анализ и оценку информации в части кодирования причин смерти, правильности выбора первоначальной причины смерти медицинскими организациями и формирования достоверной статистической информации. Цель: изучить обеспеченность кадрового потенциала врачами-статистиками и врачами-методистами медицинских организаций особого типа – медицинских информационно-аналитических центров (далее – МИАЦ) в РФ. Проанализированы нормативно-правовые акты за период с 2011 по 2022 год; статистические материалы «Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения» – 2022. В статье применены статистические и аналитические методы. Анализируя показатель укомплектованности физическими

лицами, следует отметить крайне низкий уровень: так, по врачам-статистикам он составил по итогам 2021 г. 59,2%, а по врачам-методистам – 59,5. У врачей-статистиков также отмечается высокий коэффициент совместительства (1,3 в 2021 г.). Возрастающие потребности функциональных обязанностей сотрудников МИАЦ, с учетом развития и эксплуатации ЕГИСЗ, требований по организации и работе в субъекте РФ консультативно-методических центров, требуют увеличения и укрепления кадрового потенциала медицинских организаций особого типа – МИАЦ – в субъектах РФ.

Ключевые слова: смертность, врач-статистик, качество кодирования и выбора первоначальной причины смерти, статистические материалы, МИАЦ.

## MEDICAL SERVICE DENSITY FOR INFORMATION COLLECTION AND QUALITY CONTROL OF CAUSES OF DEATH ENCODING IN THE SUBJECTS OF THE RUSSIAN FEDERATION

<sup>1</sup>Tarasova N.V., <sup>1,2</sup>Barinov E.Kh., <sup>3</sup>Mal'tsev A.E.

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, build. 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia (117198, Moscow, Miklucho-Maklay St., 6), e-mail: ev.barinov@mail.ru

<sup>3</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: al.maltsev@mail.ru

Medical service density is a factor effecting availability and quality of healthcare. Currently, there are few specialists working in the field of medical statistics. However, these specialists are the main ones that analyze and evaluate information regarding encoding of causes of death, correct choice of the first cause of death by healthcare organizations and giving reliable statistical information. The research aims to study availability of medical statisticians and methodology experts in medical centers for information and analysis in the Russian Federation. The regulatory legal acts for the period from 2011 to 2022 as well as statistical material «Healthcare organization resources and activities-2022» have been analyzed. An extremely low level of medical service density should be noted. For example, the number of medical statisticians amounted 59.2% in 2021, and the number of methodology experts amounted 59.5%. Medical statisticians often work part-time (1.3 in 2021). As federal state information system in healthcare is developing, there is a growing demand for medical statisticians and methodology experts of medical centers for information and analysis in the subjects of the Russian Federation.

Keywords: mortality, medical statistician, quality of coding and selection of the initial cause of death, statistical materials, medical centers for information and analysis.

### Введение

Одним из элементов влияния на доступность и качество медицинской помощи является обеспеченность населения медицинскими кадрами. Это означает, что в организации или субъекте РФ трудится достаточно работников (всего или по отдельным специальностям) для эффективного функционирования организации и выполнения возложенных на нее задач. Вопросами качества кодирования первоначальной причины смерти, изучением и анализом статистических данных в настоящее время занимаются специалисты в области организации здравоохранения и общественного здоровья, к которым относятся врачи-статистики и врачи-методисты [1].

Приказом Минтруда России от 07.11.2017 № 768н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области организации здравоохранения и общественного здоровья» регламентированы для врача-статистика необходимые умения кодировать записи в учетных медицинских документах в соответствии с правилами МКБ-10 [2]. Кроме того, должностные обязанности врача-статистика определяют трудовую функцию по анализу и оценке информации, получаемой при обработке первичной статистической информации, в том числе на комплексе технических, аппаратных и программных средств, и шифр диагностических записей в медицинских документах по правилам международной классификации болезней [3].

В настоящее время сбор и обработка первичной статистической информации по смертности в РФ

происходит автоматически с использованием технических средств. Это стало возможным в результате развития и эксплуатации единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (далее – ЕГИСЗ) с использованием компонента «Федеральный реестр медицинских документов о смерти» (далее – ФРМДС) [4].

Однако законодательно не определены штатные нормативы необходимых специалистов, кадровый потенциал и организационная структура, выполняющая контроль качества и достоверности статистических данных о смертности ни на уровне субъекта РФ, ни на федеральном уровне, что обосновывает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: изучить обеспеченность кадрового потенциала специалистами в области организации здравоохранения и общественного здоровья, а именно врачами-статистиками и врачами-методистами медицинских организаций особого типа – медицинских информационно-аналитических центров (далее – МИАЦ) в РФ.

### Материал и методы

Проведен анализ нормативных правовых актов за период с 2011 по 2022 год и официальных статистических данных за 2016–2021 гг. Использовались статистический и аналитический методы исследования.

Статистический анализ данных проводился в отношении обеспеченности населения медицинскими кадрами из расчета на 10 000 постоянного населения.



Анализ медицинских кадров в РФ выполнен по данным форм статистического отчета, использованы официальные статистические данные Федеральной службы государственной статистики, Минздрава России.

### Результаты и их обсуждение

Для оптимальной работы процесса сбора и контроля качества кодирования причин смерти в медицинских организациях необходимо обратить внимание на структуру кадров и их фактическую обеспеченность [5].

В настоящее время показатель обеспеченности населения медицинскими кадрами используется для мониторинга реализации федерального проекта «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами» [6], входящего в национальный проект «Здравоохранение» [7].

Оценка обеспеченности в медицинских кадрах прежде всего может свидетельствовать об эффективном функционировании как системы здравоохранения в целом по стране, так и отдельной медицинской организации.

С повышением требований к качеству и достоверности статистической информации, в том числе в части кодирования причин смерти, правильности выбора первоначальной причины смерти медицинскими организациями и формирования достоверной статистической информации, необходимы кадры, квалифицированные в области медицинской статистики.

На уровне субъектов РФ медицинской организацией особого типа, подведомственной органу управления в сфере охраны здоровья субъекта РФ, имеющей лицензию на осуществление медицинской деятельности по медицинской статистике, является МИАЦ. В соответствии с приказом Минздрава России от 25.03.2022 № 205н «Об утверждении Типового положения о медицинском информационно-аналитическом центре» (далее – Приказ) одной из функций МИАЦ является участие в организации и работе в субъекте РФ консультативно-методического центра по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. Кроме того, МИАЦ, в соответствии с Приказом, выполняет организационно-методическое сопровождение медицинских организаций, расположенных на территории субъекта Российской Федерации по вопросам медицинской статистики, в том числе организацию проведения обучающих мероприятий (семинаров, конференций).

Однако в соответствии с Приказом ни в структуре МИАЦ, ни в субъекте РФ не предусмотрено выделение необходимой численности медицинских кадров для решения поставленных задач, структура и штатная численность МИАЦ утверждаются органом управления субъекта РФ в сфере охраны здоровья.

Согласно официальным данным формы № 30 «Сведения о медицинской организации», обеспеченность врачами всех специальностей в РФ на 10 000 населения имеет положительную динамику – с 37,1 в 2016 г. до 37,7 в 2021 г., или рост составил 1,6% (рис. 1).

Если анализировать обеспеченность кадрами по медицинской статистике, а именно врачами-статистиками и врачами-методистами, то стабильная динамика уже не имеет столь выраженного характера.

Так, обеспеченность специалистами, имеющими специальность «организация здравоохранения и общественное здоровье», включающую врачей-статистиков, врачей-методистов, не имеет тенденции к росту: в период 2016–2021 гг. показатель обеспечен-

ности врачами-статистиками практически не изменился и составил 0,2 на 10 000 населения, врачами-методистами – 0,3 на 10 000 населения (рис. 2).

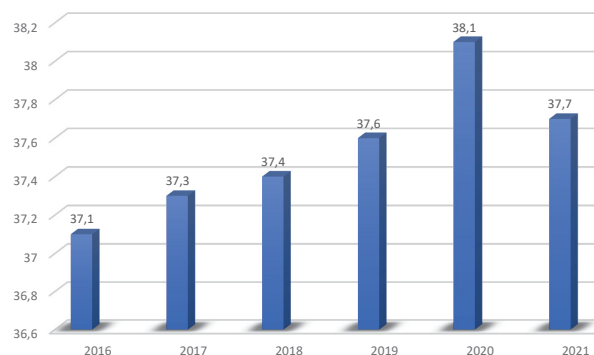


Рис. 1. Обеспеченность врачами на 10 000 населения в период с 2016 по 2021 г.

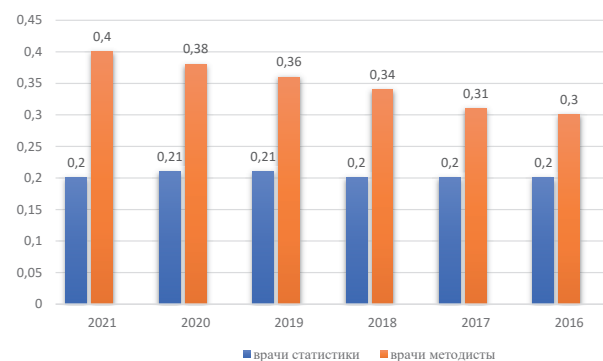


Рис. 2. Обеспеченность врачами-статистиками и врачами-методистами на 10 000 населения в период с 2016 по 2021 г. в Российской Федерации

Таким образом, в настоящее время отсутствует тенденция к развитию кадров в области медицинской статистики в условиях современного развития системы здравоохранения. Для организации новых подразделений и введения дополнительного функционала кадровый резерв данных специалистов отсутствует.

Анализируя показатель укомплектованности физическими лицами, следует отметить крайне низкий уровень: так, по врачам-статистикам он составил по итогам 2021 г. 59,2%, а по врачам-методистам – 59,5%. В условиях неуккомплектованности квалифицированными кадрами задачи в области медицинской статистики (выполнение функции кодирования причин смерти, правильности выбора первоначальной причины смерти) медицинскими организациями остаются нерешенными. У врачей-статистиков также отмечается высокий коэффициент совместительства (1,3 в 2021 г.).

Далее проведен анализ обеспеченности врачскими кадрами в разрезе федеральных округов РФ в 2021 г. для определения территориальных различий.

Согласно полученным данным в 2021 г., в целом по РФ регистрируется относительно равномерная обеспеченность врачами всех специальностей в округах РФ: наименьший уровень обеспеченности врачами на 10 000 тыс. населения имеет Южный федеральный округ (33,9), наибольший – Северо-Западный федеральный округ (44,2) (рис. 3).

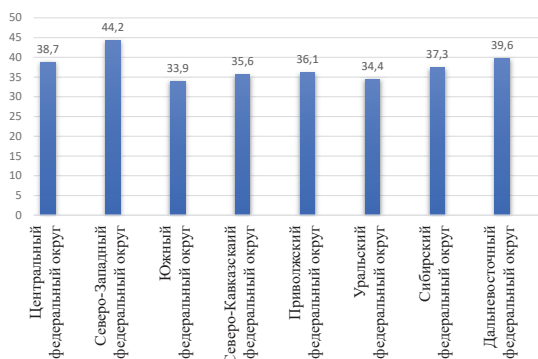


Рис. 3. Обеспеченность кадрами регионов РФ в 2021 г. на 10 000 тыс. населения

Обеспеченность на 10 000 тыс. населения врачами-статистиками и врачами-методистами в федеральных округах РФ в 2021 г. имеет равномерно низкий показатель: наименьший уровень обеспеченности врачами-статистиками наблюдается в Южном федеральном округе (0,14), врачами-методистами – в Северо-Кавказском федеральном округе (0,23), наибольшие показатели демонстрирует Дальневосточный федеральный округ (0,34 и 0,51 соответственно) (рис.4).

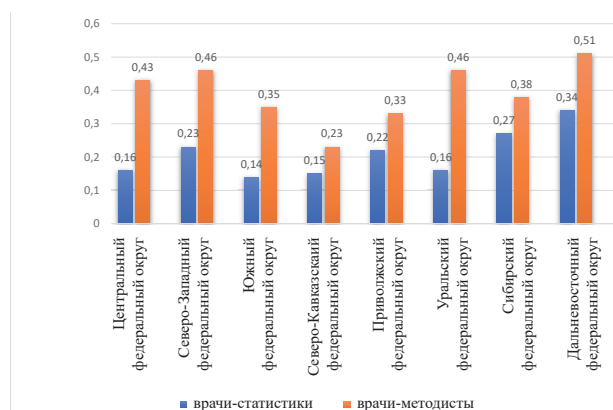


Рис. 4. Обеспеченность регионов РФ врачами по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье» в 2021 г.

Проведенный анализ обеспеченности медицинскими кадрами за период 2016–2021 гг. показал отсутствие положительной динамики роста кадров врачами по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье», включающей врачей-статистиков, врачей-методистов, при возрастающих потребностях и требованиях к качеству и достоверности статистической информации.

### Заключение

На первый план выходят вопросы, связанные с низкой обеспеченностью кадров медицинской статистики в субъектах РФ, а также отсутствием динамики в развитии обеспеченности врачами по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье», включающей врачей-статистиков, врачей-методистов. Низкие показатели обеспеченности не способствуют закреплению новых функциональных полномочий по проведению мероприятий контроля качества и достоверности статистических данных о смертности в субъектах РФ.

При этом возрастающие потребности функциональных обязанностей сотрудников МИАЦ, с учетом развития и эксплуатации ЕГИСЗ, требований по организации и работе в субъекте РФ консультативно-методических центров, требуют увеличения и укрепления кадрового потенциала медицинских организаций особого типа (МИАЦ) в субъектах РФ, особенно врачей-статистиков.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература / References

1. Долгова С.А., Голикова Ю.Б., Тычинская И.А., Горбова И.Н. Актуальные аспекты кадрового менеджмента в сфере здравоохранения на региональном уровне // Экономика и предпринимательство. 2020. №5(118). С.330-334. [Dolgova S.A., Golikova Yu.B., Tychinskaya I.A., Gorbova I.N. Actual aspects of personnel management in the health sector at the regional level. *Journal of Economy and entrepreneurship*. 2020;(5-118):330-334. (In Russ.)]
2. Аксенова Е.И., Бурковская Ю.В., Хороших В.Г. Оптимальная модель определения укомплектованности медицинских кадров. Экспертный обзор. М. ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. 57 с. [Aksenova E.I., Burkovskaya Yu.V., Horoshikh V.G. Optimal'naya model' opredeleniya ukomplektovannosti meditsinskikh kadrov. *Ekspertnyi obzor*. Moscow, 2021. 57 p. (In Russ.)]
3. Паспорт национального проекта «Здравоохранение», разработанный Минздравом России во исполнение Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Passport natsional'nogo proekta «Zdravookhraneniye», razrabotannyy Minzdravom Rossii vo ispolnenie Ukaza Prezidenta Rossiiskoi Federatsii ot 7 maya 2018 goda № 204 «O natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiiskoi Federatsii na period do 2024 goda». (In Russ.)] Доступно по: <http://government.ru/info/35561/>. Ссылка активна на 08.02.2023.
4. Вайсман Д.Ш. Руководство по использованию международной классификации болезней в практике врача: в 2-х томах. 2-е изд. Москва, ФГБУ ЦНИИОИЗ, 2022. Том 1. [Weysman D.Sh. Rukovodstvo po ispol'zovaniyu mezhdunarodnoi klassifikatsii boleznei v praktike vracha: in 2 vol., 2nd ed. Moscow, 2022. Vol. 1. (In Russ.)]
5. Национальная система учета кадров здравоохранения: руководство. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. [Natsional'naya sistema ucheta kadrov zdavookhraneniya: Guidance. Geneva: World Health Organization; 2018. (In Russ.)]
6. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения, 1 часть: Медицинские кадры: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. [Kotova E.G., Kobyakova O.S., Starodubov V.I. and other. [Resursy i deyatel'nost' meditsinskikh organizatsii zdavookhraneniya, 1 chast': Meditsinskie kadry: Statistical materials. Moscow: CNIIOIZ Russian Ministry of Health, 2022. (In Russ.)]
7. Стародубов В.И., Сидоров К.В., Зарубина Т.В. и др. Методика оценки уровня информатизации медицинской организации // Информационный менеджмент. 2017. №8. С.39-52. [Starodubov V.I., Sidorov K.V., Zarubina T.V. at al. Methodology for assessing the level of informatization of a medical organization. *Information Management*. 2017;8:39-52. (In Russ.)]

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-002.1 – 616.61-002

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-81-85

### РОЛЬ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

<sup>1</sup>Мазин Н.В., <sup>2</sup>Иванов И.И., <sup>3</sup>Егоров А.И., <sup>3</sup>Арьяева М.М.

<sup>1</sup>КОКБУЗ «Слободская центральная районная больница им. академика А.Н. Бакулева», Слободской, Россия (613150, Кировская обл., г. Слободской, ул. Советская, 90), e-mail: nvmazx86@gmail.com

<sup>2</sup>ЧУЗ «Больница «РЖД-Медицина» им. К.Э. Циолковского» г. Калуга, Россия (248018, г. Калуга, ул. Болотникова, 1)

<sup>3</sup>ООО «Марал», Республика Бурятия, Улан-Удэ, Россия (670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, д. 6, кв. 47)

Условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) и микроорганизмы со слабой вирулентностью могут быть комменсалами для здоровых тканей, органов и систем, но в других случаях способны приводить к тяжелым заболеваниям. УПМ становятся причиной многих гнойных хирургических заболеваний, воспалительных поражений мочевыделительной системы, осложненных беременностей. Трансфер-факторы оказывают множественные воздействия на систему врожденного иммунитета и факторов неспецифической резистентности. В экспериментах на животных, в том числе в моделях экспериментального перитонита, доказана эффективность трансфер-факторов при лечении оппортунистических инфекций. Также существуют клинические свидетельства высокой эффективности трансфер-факторов при лечении инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами.

Ключевые слова: трансфер-фактор Лоуренса, фактор переноса, диализированный экстракт лейкоцитов, условно-патогенные микроорганизмы, оппортунистические инфекции.

### IMMUNOMODULATING OLIGOPEPTIDES AS AN OPTION TO MANAGE OPPORTUNISTIC INFECTIONS

<sup>1</sup>Mazin N.V., <sup>2</sup>Ivanov I.I., <sup>3</sup>Egorov A.I., <sup>3</sup>Aryaeva M.M.

<sup>1</sup>Central District Hospital named after Academician A.N. Bakulev, Slobodskoy, Russia (613150, Kirov region, Slobodskoy, Sovetskaya St., 90), e-mail: nvmazx86@gmail.com

<sup>2</sup>Hospital «Russian Railways-Medicine» named after K.E. Tsiolkovskiy», Kaluga, Russia (248018, Kaluga, Bolotnikov St., 1)

<sup>3</sup>LLC «Maral», Republic of Buryatia, Ulan-Ude, Russia (670013, Ulan-Ude, Klyuchevskaya St., 6, sq. 47)

Opportunistic microorganisms have been anticipated to be simple commensals of a healthy human body and untainted host tissues. But in other cases, opportunistic microbes may cause severe damage and purulent surgical diseases. Moreover, opportunistic microbes are common triggers of urinary tract inflammation and obstetrics complications. Lawrence transfer factors provide multiple effects to improve innate immune protective mechanisms. Animal experiments (incl. peritonitis models) elucidated transfer factors' efficacy in opportunistic infection treatment. Moreover, there's clinical evidence that proves transfer factors' beneficial properties in management of opportunistic infections.

Keywords: Lawrence transfer factors, dialyzed leukocyte extract, opportunistic microorganisms, opportunistic infections.

Микроорганизмы считаются условно-патогенными (УПМ), если они не реализуют безвредных свойств в большинстве случаев близкого контакта с клетками и тканями человека, являясь при этом для макроорганизма комменсалами или даже симбионтами, однако в малом количестве других случаев способны вызывать патологические процессы [1]. Также в научной литературе часто встречается термин «микроорганизмы со слабой вирулентностью» [2, 3]. Объемы этих двух понятий частично пересекаются [4]. УПМ широко распространены в окружающей среде, входят в состав нормальной микрофлоры человека и животных. Тем не менее УПМ способны становиться причиной внутрибольничных и оппортунистических инфекций, дисбиотических состо-

яний, острых гнойно-септических и хронических воспалительных заболеваний. Среди УПМ преобладают грамположительные (Гр+) и грамотрицательные (Гр-) бактерии, однако встречаются грибы (*Candida albicans*), вирусы, простейшие.

Проблема УПМ – проблема баланса между вирулентными свойствами микроорганизма и состоянием защитных систем макроорганизма. На развитие оппортунистических инфекций влияет несоблюдение правил асептики и антисептики, антибиотикотерапии [5, 6]. Патологические процессы (например перитониты), вызванные УПМ, часто могут приводить к летальным исходам, инвалидности [6].

Существенные различия между патогенным и апатогенным состоянием УПМ сложно выявить.

Чаще всего УПМ, выделенные из очагов поражения и здоровых тканей, не отличаются друг от друга по генетическим, морфологическим и физиологическим показателям [7]. Существует, таким образом, проблема биомаркеров перехода УПМ из апатогенного в патогенное состояние. В.Г. Мельников (2010) связывал рост вирулентности УПМ с lag-фазой микробного роста, в которой бактериальные клетки менее дифференцированы и развиваются на экспрессии «древних» генов [7]. Например, такие УПМ ротовой полости, как *Actinomyces naeslundii*, при посеве из очагов гингивита на среды, обогащенные сульфатом кадмия, образуют R-колонию, отличающиеся от S-колоний апатогенных микроорганизмов, выделенных от здоровых людей [7]. Способность УПМ инактивировать интерферон и лизоцим также связывают с возрастанием патогенных свойств [8].

В геноме УПМ сочетаются детерминанты вирулентности и резистентности. За последние годы в развитии внутрибольничных инфекций выросла роль коагулазонегативных стафилококков (*Coagulase negative Staphylococcus* – CONS), их выявляют в 30% случаев катетер-ассоциированных инфекций хирургических и неонатальных стационаров. Устойчивые к цефокситину CONS склонны проявлять резистентность ко всем бета-лактамам антибиотикам, а также и к препаратам других классов [9]. К 2020 году в российских городах стали фиксировать появления единичных штаммов стафилококков, резистентных к ванкомицину и линезолиду из-за наличия у них *scg*-гена или мутации в 16S рибосомальной РНК. Высокая вирулентность *Staphylococcus aureus* часто сочетается с наличием *tesA* гена [9]. Неферментирующие грамотрицательные бактерии, в частности *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, являются возбудителями раневой инфекции в большом количестве случаев. Фенотип таких возбудителей – это мультирезистентные штаммы с наличием металло-β-лактамаз, включая другие карбапенемазы.

Среди энтеробактерий широко распространена *Klebsiella pneumoniae* с ее уникальным набором ферментов антибиотикорезистентности (включая гены OXA-48-подобных карбапенемаз, металло-бета-лактамаз VIM-группы и др.) [9]. Новые комбинации генов вирулентности все чаще обнаруживаются у *Escherichia coli*. Среди пациентов ЛПУ г. Нижнего Новгорода по состоянию на 2019–2021 годы при инфекциях верхних дыхательных путей Gr+ УПМ преобладали в 69,8% случаях, а Gr– – только в 11,9%. Урологические и раневые инфекции были вызваны Gr+ и Gr– бактериями с одинаковой частотой [9].

Общепризнано, что именно УПМ являются основной причиной многих гнойных хирургических заболеваний, воспалительных поражений мочевыводящей системы. В 2000-х годах в РФ фиксировалось 2–2,5 млн случаев внутрибольничных инфекций в год, их распространенность в стационарах хирургического профиля составляла 8–21%, родильных отделениях – около 10% [1]. Сохраняется высокая частота развития острых перитонитов, которые обнаруживаются у 10–25% экстренных хирургических больных и становятся причиной смерти пациентов с синдромом «острого живота» в 15–62% случаев [10]. По материалам анализа 400 историй болезни хирургического отделения Первой республиканской клинической больницы г. Ижевска за 2016–2017 годы, удалось оценить распространенность перитонита

в качестве осложнения, составляющую 8% (32 случая) [11]. Из 110 случаев перитонита в одной из крупных больниц Ижевска, имевших место в 2015–2017 гг., 80% случаев были связаны с поздним обращением за медицинской помощью, 20% – с несвоевременной диагностикой [12]. Острый перитонит наиболее часто встречался в возрастной группе 47–54 года с незначительным преобладанием у мужчин. Причиной перитонита чаще всего являлся острый панкреатит (58,4%), как правило, связанный со злоупотреблением спиртным, острый холецистит – в 10% случаев, а острый гангренозный аппендицит – только в 4,5% случаев. Острый аппендицит в одной из форм становился причиной перитонита в 12,5% случаев [12]. Масштабную популяционную статистику послеоперационных осложнений представили Г.П. Рычагов и соавт. (2010). Из 24 395 больных, оперированных по поводу экстренных и плановых заболеваний брюшной полости на базе двух крупных больниц в Белоруссии с 2003 по 2007 г., 250 (1,02%) перенесли в общей сложности 316 экстренных и плановых релапаротомий [13]. У 130 из этих пациентов (52%) причиной релапаротомии оказался третичный перитонит как послеоперационное воспаление брюшины с вялотекущим, персистирующим течением, скудной клинической картиной при наличии выраженных морфологических изменений. Третичный перитонит, который может составлять от 25 до 50%, выступает фактором высокой послеоперационной летальности [13].

Особую актуальность представляют собой проблемы лечения инфекций, вызванных УПМ, у беременных и кормящих женщин, так как многие антибиотики им противопоказаны. Например, причиной нарушений микробиоценоза влагалища в начале беременности часто является гормональный дисбаланс. Обоснованным было бы лечить такие состояния нитроимидазолами и клиндамицином, но данные препараты запрещено применять в I триместре беременности [2]. УПМ могут осложнять течение беременности, вызывая острый гестационный пиелонефрит (ОГП) [14]. Данный патологический процесс возникает в 2–10% случаев беременности. У 5–8% заболевших УПМ проявляется в виде гнойно-деструктивных форм (абсцессы, карбункулы, апостемы). Для женщин с диагнозом ОГП характерно снижение уровня Т-лимфоцитов периферической крови, уменьшение функциональной активности лимфоцитов по реакции бласттрансформации на фитогемагглютинин [15].

В целом вызванные УПМ инфекционные процессы широко распространены среди населения разных стран. Оппортунистические инфекции влияют на финансово-экономическое состояние в системе здравоохранения. Антибиотикотерапия не является эффективным методом лечения, так как УПМ имеют природную видовую резистентность к антимикробным препаратам. Необходимо разрабатывать новые методы получения иммунотропных препаратов.

**Механизмы действия олигопептидов иммунологической регуляции на примере трансфер-факторов.** Трансфер-факторы (ТФ) широко используются для сохранения здоровья и защиты от болезней в течение длительного времени. В научной литературе их часто упоминают как трансфер-факторы Лоуренса (Lawrence transfer factors), или просто трансфер-факторы (ТФ) [16, 17]. Также их иногда

называют факторами переноса, более популярным является термин «диализированный экстракт лейкоцитов» (далее ДЭЛ, англ. Dialyzed leukocyte extract, DLE) [16, 18]. Это белковые комплексы сигнального характера, выполняющие важную роль для эффективного сопряжения многих звеньев в системах специфического и неспецифического иммунитета. Продукция ТФ является сигнальным событием для всей иммунной системы, вследствие которого запускаются множественные каскады выработки защитных цитокинов и активизации клеточных элементов. Кроме многостороннего влияния на выработку Т- и В-лимфоцитов, ТФ стимулируют продукцию  $\gamma$ -интерферонов, а также натуральных киллеров и макрофагов [17].

ТФ принимает участие в активации толл-подобных рецепторов IV типа (TLR4) по каскаду TLR4-MD2. Толл-подобные рецепторы IV типа вовлечены в распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (в частности, липополисахаридов грамотрицательных бактерий), дополнительно усиливая механизмы врожденного иммунитета и продукцию защитных цитокинов. TLR4 широко представлены в моноцитарной субпопуляции лейкоцитов крови [17, 19].

Весь спектр влияний ТФ на врожденную систему неспецифической защиты был описан, например, в исследовании V. Vetricka et al. (2020), которые сопоставляли влияние разных доз вводимого перорально ТФ на 6-недельных мышей BALB/c по сравнению с контрольной группой таких же грызунов [20]. В течение эксперимента ни одно животное не заболело, динамика набора массы тела не различалась между группами. Прролиферативный ответ спленоцитов после стимуляции конкавалином А или липополисахаридами был выше у животных, получавших ТФ, причем установлена зависимость от дозы. В тесте с линией раковых клеток YAC-1 была продемонстрирована статистически значимая индукция цитотоксической активности селезеночных НК-клеток под влиянием ТФ. Эффективность действия ТФ на количество ИЛ-2 и  $\gamma$ -ИФН у животных также зависела от дозы препарата [20].

Таким образом, имеющиеся факты о стимулирующем действии ТФ на механизмы врожденной (неспецифической) защиты могут служить теоретической основой для использования ТФ в борьбе с заболеваниями, вызванными УПМ. Перспективным является поиск совместного применения трансфер-факторов с антисептическими и антимикробными препаратами, например с соединениями серебра [21].

**Свидетельства эффективности ТФ против процессов, вызванных УПМ у экспериментальных животных.** В доклиническом исследовании T.R. Nabar et al. (2021) моделировали острый перитонит после внутрибрюшинного инъекционного введения бактерий *Escherichia coli* в двух группах крыс Wistar возраста 8–10 недель с массой тела 200–350 г [22].

Животные контрольной группы (n=16) получали цефтриаксон (6 мг внутримышечно). В экспериментальной группе (n=16) животные дополнительно получали ТФ по 2 раза в течение 3 дней перорально в дозе 42 мг/сут. После эвтаназии подопытных животных и прободоподготовки оценивали активность интраперитонеальных макрофагов по индексу фагоцитоза. Обнаружено статистически значимое превосходство в активности фагоцитоза у крыс, получавших ТФ

(медиана 59,6, среднее значение  $59,931 \pm SD 13,067$ ) по сравнению с животными группы контроля (медиана 40,7 среднее  $40,038 \pm 22,954$ ),  $p=0,005$  (t-тест, статистическая достоверность достигнута) [22].

Значительное внимание уделялось исследованию перитонеальных макрофагов [20]. Макрофаги выделяли из брюшины мышей опытной и контрольной групп, затем культивировали совместно с бактериями *E. coli* с флюоресцентной меткой (FITC). Фагоцитарная активность выражалась в проценте клеток, поглотивших бактерии с меткой, и была статистически значимо выше в группах животных, получавших ТФ [20].

А.Н. Безин и соавт. (2014) изучали иммунодефицитные состояния (ИДС) у крупного рогатого скота голштино-фризской породы, которые могут развиваться в период адаптации, после завоза в регион Южного Урала [23]. ИДС у животных способны приводить, в частности, к болезням копыт, что наносит большой экономический ущерб. Возможность лечения этих заболеваний ограничиваются тем, что технология на молочных комплексах исключает применение лекарственных средств, аккумулирующихся в молоке. Это делает актуальным поиск таких пищевых добавок, которые не влияют на качество получаемых от коров пищевых продуктов. Одним из вариантов решения проблемы авторы считают использование иммуномодуляторов, так как данные заболевания копыт возникают у животных в ИДС. С целью изучения влияния ТФ на иммунную систему коров голштино-фризской породы в период адаптации были сформированы две группы животных по 10 голов, со сроком 1,5–2 месяца после отела. Первая группа служила контролем, животные второй группы однократно получали ТФ из лимфоузлов переболевшего некробактериозом скота, в дозе 5 мл на 100 кг живой массы.

По фоновым показателям клеточного и гуморального звеньев иммунитета (уменьшение общего количества лейкоцитов, Т- и В-фракций лимфоцитов, нейтрофилов) общее состояние организма коров расценивалось как иммунодефицитное [23]. Через 10 дней на фоне лечения ТФ в опытной группе зафиксированы активизация клеточного звена иммунной системы, увеличение общего количества лейкоцитов на 28,69% ( $p<0,05$ ), из них нейтрофилов – на 20,51%, лимфоцитов – на 18,55%. Увеличивались как Т-, так и В-популяции лимфоцитов. При этом в контрольной группе существенных изменений показателей иммунитета отмечено не было. В то же время эффективность воздействия ТФ на показатели гуморального звена была продемонстрирована статистически значимым повышением показателей лизоцима и комплемента в опытной группе по сравнению с контрольной, по итогам 10 дней эксперимента. Авторы исследования сделали вывод о стимулирующем эффекте ТФ на иммунную систему [23].

**Клинические свидетельства эффективности ТФ против процессов, вызванных УПМ у человека.** Частота нарушений микробиома родовых путей во время беременности у женщин группы риска акушерской патологии в среднем составляет 40–65%. Состояние иммунной системы тесно связано с патогенезом дисбиотических нарушений. Выявлена корреляционная зависимость нарушений общего и местного иммунитета, в частности клеточного иммунитета, интерферонового статуса ( $\alpha$ - и

γ-интерферона), фагоцитарного звена иммунной системы с уровнем дисбактериоза кишечника и влагалища [2, 3]. Беременность ограничивает спектр допустимых средств антибактериальной терапии из-за рисков для эмбриона/плода. Это увеличивает значимость альтернативных методов безопасных воздействий на организм беременных без увеличения лекарственной нагрузки. Некоторые иммуномодуляторы, в частности ТФ, могут выполнять функции адьюванта для восстановления нормального биоценоза влагалища.

В исследовании Л.В. Майсурадзе и соавт. (2009) производилась оценка эффективности комбинированной терапии бактериального вагиноза у беременных с применением ТФ [3]. Под наблюдением находились 100 беременных во II и III триместрах с патологическими выделениями из влагалища, дисурическими явлениями, жалобами на жжение и зуд в промежности. Средний возраст участниц исследования составлял 22,9 года. У всех беременных была выявлена высокая частота осложнений гестационного процесса. Угроза прерывания отмечалась у 84% женщин, плацентарная недостаточность – в 53% случаев. У 45% прослеживались признаки хронической внутриутробной гипоксии плода. Также у обследованных женщин часто обнаруживались снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток, интерферондефицитное состояние и снижение уровней цитокинов, Т-хелперов, фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного числа [3]. После выделения двух групп беременных женщин с бактериальным вагинозом по 50 человек в контрольной группе назначали стандартную местную терапию (2%-ный вагинальный крем «Далацин», а также суппозитории «Ацилакт»). Во второй группе женщины в дополнение к стандартной местной терапии получали ТФ перорально (1 капсула 3 раза в сутки 10–14 дней). Выздоровление и нормализация лабораторных показателей отмечались у 75% беременных контрольной группы и у 95% в группе ТФ. Включение ТФ в курс лечения бактериального вагиноза предупреждало развитие преждевременных родов по сравнению с женщинами, не получавшими иммуномодуляторы (72% и 56% соответственно). Дети от матерей, получавших «Трансфер Фактор», чаще имели более высокую оценку по шкале Апгар и массу тела 3000,0–3995,0. Кроме того, роды и послеродовой период проходили с меньшей частотой осложнений [3].

### Заключение

На сегодняшний день получены результаты многочисленных доклинических и клинических исследований об эффективности ТФ при патологических процессах, вызываемых УПИМ. В частности, воздействие на иммунную систему с помощью ТФ является одним из перспективных механизмов благоприятных исходов перитонита. Установлено, что при перитонитах происходят активация цитокинов (ИЛ-1, TNF-α, ИФН-γ), миграция в очаг поражения нейтрофилов с последующей их заменой макрофагами. ТФ стимулирует активность натуральных киллеров (НК-клетки), продукцию ИФН-γ, опосредованно макрофагов.

Таким образом, изучение результатов клинических исследований эффективности и безопасности ТФ при заболеваниях, вызванных условно-патогенной микрофлорой, является перспективным.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература / References

1. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Акимкин В.Г. Эпидемиологические особенности инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2008. №2 (18). С. 10–12. [Semina N.A., Kovaleva E.V., Akimkin V.G. Epidemiological features of infections caused with opportunistic microorganism. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2008; (2-18): 10-22. (In Russ.)]
2. Хаютин Л.В., Плотко Е.Э., Ворошилина Е.С. Анаэробный дисбиоз влагалища во время беременности: возможности коррекции // Ремедиум Приволжье. 2016. №3 (143). С. 25. [Khayutin L.V., Plotko E.E., Voroshilina E.S. Anaerobic vaginal dysbiosis during pregnancy and opportunities to correct it. *Remedium Privolzhye*. 2016; (3-143): 25 (In Russ.)]
3. Майсурадзе Л.В., Цаллагова Л.В., Кабулова И.В. Клиническая эффективность препарата «трансфер-фактор» при лечении бактериального вагиноза у беременных // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16. №3. С. 69–70. [Maysuradze L.V., Tsallagova L.V., Kabulova I.V. Efficacy of Transef factor to treat bacterial vaginosis in pregnant women. *Vestnik novyikh meditsinskikh tekhnologii*. 2009; (3-16): 69-70 (In Russ.)]
4. Кириллов В.И., Старченко А.А. Логика. Москва: ООО «Проспект», 2011. 233 с. [Kirillov V.I., Starchenko A.A. *Logika*. Moscow: Prospekt. 2011. 233 p. (In Russ.)]
5. Мазин П.В., Мазин В.П. Клинико-юридическая классификация дефектов оказания медицинской помощи // Медицинское право. 2005. № 3. С. 44-49. [Mazin P.V., Mazin V.P. Clinic-juridical classification of medical malpractices. *Meditsinskoe pravo*. 2005; (3): 44-49. (In Russ.)]
6. Мазин П.В., Андреев В.Г., Битеев В.Х., Егорова А.Г. и др. Некоторые юридические аспекты деятельности Центра малоинвазивной хирургии городской больницы «Лепсе» г. Кирова // Вятский медицинский вестник. 2001. № 1. С. 49-54. [Mazin P.V., Andreev V.G., Biteev V.Kh. et al. Worth mentioning juridical details of minimally invasive surgery center's activity in Kirov «Lepse» city clinical hospital. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2001; (1): 49-54. (In Russ.)]
7. Мельников В.Г. К вопросу о болезнетворности условно-патогенных микроорганизмов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. №3. С. 16–18. [Mel'nikov V.G. On pathogenicity of opportunistic pathogens. *Pacific Medical Journal*. 2010; (3):16 – 18. (In Russ.)]
8. Михайлова Л.В., Крамарь В.О., Савченко Т.Н., Климова Т.Н. Факторы, способствующие персистенции условно-патогенных микроорганизмов // Вестник ВолГМУ. 2010. №4 (36). С. 76–79. [Mikhaylova L.V., Kramar' V.O., Savchenko T.N., Klimova T.N. Factors contributing persistence of opportunistic pathogens. *Vestnik VolSMU*. 2010; (4-36): 76-79. (In Russ.)]
9. Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Антибиотикорезистентность как фактор вирулентности условно-патогенных микроорганизмов // Здоровье населения и среда обитания. 2021. №4 (337). С. 50 – 56. [Gordinskaya N.A., Boriskina E.V., Kryazhev D.V. Antibiotic resistance as a virulence factor of opportunistic pathogens. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2021; (4-337): 50 – 56. (In Russ.)]
10. Журнаджянц В.А., Кчибеков Э.А., Топчиев М.А. Новое в диагностике перитонита // Медицинский альманах.

2012. №2 (21). С. 159–161. [Zurnadzhyants V.A., Kchibekov E.A., Topchiev M.A. New items in peritonitis' diagnostics. *Medical A/Manakh*. 2012; (2-21): 159 – 161. (In Russ.)]

11. Мохова А.А., Ильина Н.Г., Стяжкина С.Н. Анализ распространенности форм перитонита взрослого населения Удмуртской Республики за 2016–2017 годы // *International scientific review*. 2018. С. 54–55. [Mokhova A.A., Il'yina N.G., Styazhkina S.N. Prevalence of peritonitis' different firms in Udmurtia Republic in 2016–2017. *International scientific review*. 2018: 54–55 (In Russ.)]

12. Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Овчинникова Е.С., Осетрова М.А. и др. Актуальные проблемы перитонита в современных условиях // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2019. №4 (21). С. 74–77. [Styazhkina S.N., Akimov A.A., Ovchinnikova E.S., Osetrova M.A. Actual problems of peritonitis at nowadays. *Health and Education in XXI Century*. 2019; (4-21): 74–77. (In Russ.)]

13. Рычагов Г.П., Барсуков К.Н. Третичный перитонит: причины, диагностика и лечение // *Новости хирургии*. 2010. №2 (18). С. 43–49. [Rychagov G.P., Barsukov K.N. Tertiary peritonitis: causes, diagnostics, treatment. *Surgery News*. 2010; (2-18): 43–49. (In Russ.)]

14. Сидорова И.С., Кирющенков А.П., Варганова А.О. Острый гестационный пиелонефрит // *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. №1 (т. XVII). С. 85–86. [Sidorova I.S., Kiryuschenkov A.P., Vartanova A.O. Acute gestational pyelonephritis. *Vestnik novyikh meditsinskikh tekhnologii*. 2010;1: 85–86. (In Russ.)]

15. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Гвоздарев И.О. Острый гестационный пиелонефрит // *Нефрология*. 2000. №3 (4). С. 53–57. [Tkachuk V.N., Al-Shukree S.Kh., Gvozdariev I.O. Acute gestational pyelonephritis. *Nephrology*. 2000 (34): 53–5. (In Russ.)]

16. Wang J.F., Park A.J., Rendini T., Levis W.R. Lawrence Transfer Factor: Transference of Specific Immune Memory by Dialyzable Leukocyte Extract from a CD8+ T Cell Line. *J. Drugs Dermatol*. 2017. Dec. 1;16 (12): 1198-1206.

17. Ferreira A.O., Polonini H.C., Dijkers E.C.F. Postulard Adjuvant Therapeutic Strategies for COVID-19. *J. Pers. Med*. 2020. Aug 5;10(3): 80. [https://doi: 10.3390/jpm10030080](https://doi.org/10.3390/jpm10030080).

18. Myles I.A., Zhao M., Nardone G., Olano L.R. et al. CD8+ T cells produce a dialyzable antigen-specific activator of dendritic cells. *J. Leukoc. Biol*. 2017 Jan; 101 (1): 307-320. [https://doi: 10.1189/jlb.3A0216-082R](https://doi.org/10.1189/jlb.3A0216-082R). Epub 2016 Aug 11.

19. Ryu J.K., Kim S.J., Rah S.H., Kang J.I. et al. Reconstruction of LPS Transfer Cascade Reveals Structural Determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for Efficient LPS Recognition and Transfer. *Immunity*. 2017. Jan 17; 46(1): 38-50. [https://DOI: 10.1016/j.immuni.2016.11.007](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.11.007). Epub 2016 Dec 13.

20. Vetricka V., Fernandez-Botran R. Non-specific immunostimulatory effects of Transfer Factor. *Int. Clin. Pathol. J*. 2020; 8(1): 1–6. [https://doi: 10.15406/icpj.2020.08.00197](https://doi.org/10.15406/icpj.2020.08.00197).

21. Беляев А.Н., Мазин П.В., Беляева Е.В., Мазин В.П. Перспективы использования водных серебросодержащих растворов в медицине // *Вятский медицинский вестник*. 2015. № 4 (48). С. 10-12. [Belyaev A.N., Mazin P.V., Belyaeva Ye.V., Mazin V.P. Prospects for the use of aqueous silver-containing solutions in medicine. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2015; (4-48): 10–12. (In Russ.)]

22. Habar T.R., Islam A.A., Hatta M., Warsingih et al. Transfer factor treatment in management of peritonitis condition: An experimental study in rat. *Ann Med. Surg.* (Lond). 2021. Aug 25; 69: 102755. [https://doi: 10.1016/j.amsu.2021.102755](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102755).

23. Безин А.Н., Волотко И.И., Сунагагуллин Ф.А. Коррекция иммунодефицита в период адаптации импортного скота // *Ученые записки Казанской государственной ветеринарной академии им. Н.Э. Баумана*. 2014. №3 (219). С. 54–57. [Bezin A.N., Volotko I.I., Sunagatullin F.A. Immune deficiency correction in imported cattle during adaptation period. *Uchenye zapiski Kazanskoi gosudarstvennoi veterinarnoi akademii im. N.E. Baumana*. 2014; (3-219): 54–57. (In Russ.)]

УДК 616.5-009.613.7-053.9-085

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-85-91

## СЕНИЛЬНЫЙ КОЖНЫЙ ЗУД. АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ СЛОЖНОЙ ПРОБЛЕМЫ

Дрождина М.Б.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: drozhdina@yandex.ru

**Зуд – самый распространенный симптом, с которым пациенты обращаются к дерматовенерологу, в популяции пожилых людей он встречается чаще чем у каждого второго пациента. Зуд у пожилых – хроническое состояние у лиц старше 65 лет, продолжающееся более 6 месяцев. Патофизиология зуда у пожилых людей вызывает много вопросов, а сниженное качество жизни диктует необходимость поиска оптимального решения данной проблемы. Зуд может явиться следствием дерматологических и недерматологических причин. В процессы, вызывающие зуд, включаются различные нейрональные медиаторы, сигнальные механизмы на нейрональных окончаниях, центральные и периферические пути нейротрансмиссии и сенсibilизация нейронов. Дерматологические причины зуда – аллергический контактный дерматит, экзема, атопический дерматит, крапивница, чесотка, узловатая почесуха, красный плоский лишай. Недерматологические причины – психогенные и неврогенные факторы, эндокринопатии, заболевания печени, почек, гематологические, лимфопролиферативные заболевания, злокачественные новообразования. Большая роль в патогенезе сенильного зуда отводится полипрагмазии. В статье систематизирован алгоритм ведения и терапевтической помощи пациенту с сенильным зудом.**

Ключевые слова: старческий зуд, патофизиология, алгоритм терапии.

## SENILE SKIN ITCHING. AN ALGORITHM FOR SOLVING A COMPLEX PROBLEM

*Drozhdina M.B.*

Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: drozhdina@yandex.ru

**Itching is the most common symptom with which patients turn to a dermatovenerologist, it occurs more often in the elderly population than in every second patient. Itching in the elderly is a chronic condition in people over 65 years of age, lasting more than 6 months. The pathophysiology of itching in the elderly raises many questions, and the reduced quality of life dictates the need to find an optimal solution to this problem. Itching can result from dermatological and non-dermatological causes. The processes that cause itching include various neuronal mediators, signaling mechanisms at neuronal endings, central and peripheral pathways of neurotransmission and sensitization of neurons. Dermatological causes of itching are allergic contact dermatitis, eczema, atopic dermatitis, urticaria, scabies, nodular pruritus, lichen planus. Non-dermatological causes – psychogenic and neurogenic factors, endocrinopathies, liver and kidney diseases, hematological, lymphoproliferative diseases, malignant neoplasms. Polypragmasia plays a major role in the pathogenesis of senile itching. The article systematizes the algorithm of management and therapeutic care for a patient with senile itching.**

Keywords: senile itching, pathophysiology, therapy algorithm.

### Введение

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 году численность населения мира в возрасте 60 лет и старше достигнет 1,7 миллиарда человек. Кроме того, в 2050 году по сравнению с 2006-м прогнозируемый процентный прирост населения в возрасте 65 лет и старше составит 14,7% [1]. По международным критериям население считается старым, если доля людей в возрасте старше 65 лет в стране превышает 7% [2]. По данным Росстата, в 2019 г. в Российской Федерации население в возрасте старше 65 лет составило 14,7% (женское население 18,7%, мужское – 10,7%) [3]. Таким образом, наметились тенденции к старению населения земного шара и необходимость более пристального изучения патологий, связанных с пожилым возрастом.

Одной из наиболее частых жалоб у пожилых пациентов является зуд. Ретроспективное исследование, проведенное в Турции, с участием 4099 пациентов в возрасте 65 лет за период с 1999 по 2003 год, показало, что зуд был причиной 11,5% госпитализаций и был третьей по частоте причиной госпитализаций у пожилых пациентов [4]. В другом исследовании, проведенном во Флориде (США) с участием 1556 пациентов из домов престарелых, зуд был выявлен примерно у двух третей пациентов [5]. Имеются и другие данные о распространенности зуда в популяции пациентов старше 65 лет, она составляет 52–65% [6]. Риск хронического зуда увеличивается на 2% ежегодно в течение жизни и вдвое выше у пенсионеров по сравнению с работающими людьми [7].

#### *Этиопатогенез и патофизиология зуда.*

В целом зуд можно определить как неприятное ощущение, связанное с необходимостью расчесывать. Согласно данным международного форума по изучению зуда, были выделены понятия острого и хронического зуда. Хронический зуд – изнурительное состояние, длящееся более 6 недель [6]. Причинами зуда кожных покровов являются как дерматологические, так и недерматологические заболевания, приводящие к вовлечению всего организма (генерализованный зуд) или специфических областей (локализованный зуд). Среди дерматологических причин зуда наиболее частыми являются аллергический контактный дерматит, экзема, атопический дерматит, крапивница, чесотка,

узловатая почесуха, красный плоский лишай. Недерматологическими причинами зуда выступают психогенные и неврогенные причины, эндокринопатии, заболевания печени, почек, гематологические, лимфопролиферативные заболевания, злокачественные новообразования, беременность [8–14]. Эти данные систематизированы в таблице 1.

*Таблица 1*

**Причины возникновения зуда дерматологического и недерматологического генеза**

Нозология	Распространенность
Атопический дерматит	100%
Чесотка	100%
Крапивница	97%
Псориаз	80%
Анорексия	58%
Истинная полицитемия	48%
Лимфома Ходжкина	30%
Хроническая почечная недостаточность (среди пациентов на гемодиализе)	25–85%
Хроническая печеночная недостаточность	20–25%
Диабет	11%
Гепатит С	4%

Локализация зуда у пожилых пациентов наиболее часто наблюдается в области ног (54%), спины (44%), кожи головы (28%), рук (27%), гениталий (12%) [15].

Ощущение зуда передается через медленно проводящие немиелинизированные С-полимодалные и дельта-ноцицептивные нейроны со свободными нервными окончаниями, расположенными вблизи дермоэпидермального соединения или в эпидермисе. Данные нейроны расположены более поверхностно и более чувствительны к веществам, вызывающим зуд, чем болевые рецепторы. К активаторам этих нейронов относятся гистамин, нейропептидное вещество Р, серотонин, брадикинин, протеазы и эндотелин, который стимулирует высвобождение оксида азота.



Зуд вызывается двумя отдельными путями: гистаминергическим и негистаминергическим. Гистаминергический путь опосредован гистамином, высвобождаемым в основном из тучных клеток, а также из базофилов и кератиноцитов и связан с острым зудом. Негистаминергический путь активируется эндогенными или экзогенными пруритогенами, такими как протеаза, амины и хемокины, высвобождаемыми различными иммунными клетками, включая тучные клетки, макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы и нейроны [16]. Известно, что этот путь отвечает за патофизиологию хронического зуда и объясняет, почему антигистаминные препараты обычно неэффективны.

Импульсы через нейроны передаются от ганглия задних корешков к спинальному тракту и, в конечном счете, к таламусу [17]. Опиоиды модулируют ощущение зуда – как периферического, так и центрального. Стимуляция опиоидных мю-рецепторов усиливает зуд, тогда как стимуляция каппа-рецепторов и блокада мю-рецепторов подавляют зуд [18]. Наиболее изученными цитокинами в патогенезе зуда являются Th2-цитокины: интерлейкин (IL)-4, IL-13 и IL-31. Кератиноциты также выделяют IL-33 и тимусный стромальный лимфопоэтин, которые непосредственно вызывают зуд и способствуют Th2-воспалению [19]. Расчесывание дополнительно увеличивает экспрессию тимусного стромального лимфопоэтина, тем самым запуская так называемый цикл «зуд – царапины». Цитокины также играют немаловажную роль в возникновении ощущения зуда. Так, IL-31 отвечает за появление зуда при атопическом дерматите, IL-17 ответственен за появление зуда при псориазе, IL-22 – при узловатой почесухе. IL-2 и IL-31 вовлечены в патофизиологию уремического зуда [20, 21, 22, 23]. В последнее время было хорошо изучено влияние Янус-киназ в патогенезе зуда, были предложены многочисленные варианты таргетной терапии с использованием ингибиторов Янус-киназ [24].

Почечный зуд может возникать у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), но чаще всего наблюдается у пациентов, находящихся на гемодиализе. В литературе можно встретить термин: «уремический зуд», однако это состояние не связано с повышенным уровнем мочевины в сыворотке. Вещество, вызывающее зуд у данной группы пациентов, еще предстоит идентифицировать. Необходимо отметить, что зуд редко присутствует у пациентов с острой почечной недостаточностью, следовательно, в этом участвуют сывороточные медиаторы, отличные от мочевины и креатинина. Одна из теорий появления зуда у пациентов, получающих гемодиализ, свидетельствует о повышении уровня циркулирующего гистамина у пациентов, получающих гемодиализ. Исследователи обнаружили увеличение количества тучных клеток в различных системах органов. Тем не менее антигистаминные препараты, как правило, неэффективны при лечении почечного зуда, что предполагает наличие других причинных факторов. Зуд при ХПН также может быть возможным проявлением периферической невропатии. Ксероз у больных с уремией может усиливать зуд за счет снижения порога зуда.

Среди исследуемых причин возникновения зуда у пациентов с ХПН приводятся: пролиферация неспецифических эндолаза-положительных чувствительных нервов в эпидермисе пациентов с уремией;

накопление опиоидов у лиц с ХПН, а также гиперэкспрессия и активация опиоидных мю-рецепторов.

Также была предложена иммунная теория. У пациентов с ХПН системный воспалительный ответ, включающий гиперэкспрессию активированных хелперных Т-лимфоцитов I типа (которые секретируют интерлейкин 2), может вызывать зуд. УФ-В, талидомид и такролимус нацелены на медиаторы этого воспаления. Повышенный уровень ферритина и низкий уровень трансферрина и альбумина коррелируют с тяжестью зуда.

Холестаз нередко связан с зудом. Считалось, что отложение солей желчных кислот в коже непосредственно вызывает зуд, но эта теория оказалась неверной. Кроме того, непрямая гипербилирубинемия не вызывает зуда. Зуд чаще встречается при внутривенном, чем при внепеченочном холестазах.

Другие теории предполагают повышенный уровень гистамина в венозной крови, задержку пруритогенных промежуточных продуктов в синтезе желчных солей и высокие концентрации желчных солей в печени, приводящие к повреждению печени и высвобождению зудящего вещества. В подтверждение этому рифампин и урсодезоксихолевая кислота снижают внутривенную концентрацию желчных солей и обеспечивают некоторое облегчение холестатического зуда.

*Кожный зуд, вызванный гематологическими заболеваниями.*

Железо является критическим фактором во многих ферментативных реакциях. Хотя не было доказано, что дефицит железа является причиной зуда, он может способствовать возникновению зуда посредством различных метаболических путей. Пациенты с зудом и дефицитом железа могут не иметь анемии; это наблюдение предполагает, что зуд может быть связан с железом, а не с гемоглобином.

У пациентов с истинной полицитемией повышено количество циркулирующих базофилов и тучных клеток кожи, что коррелирует с зудом. Зуд обычно возникает во время охлаждения после горячего душа. Простагландины тучных клеток и повышенная дегрануляция тромбоцитов, которые приводят к высвобождению серотонина и простаноидов, считаются важными медиаторами зуда, наряду с дефицитом железа, который может быть сопутствующим фактором. Тот факт, что аспирин и пароксетин облегчают эту форму зуда, предполагает, что определенную роль может играть серотонин тромбоцитов. Однако одно исследование показало, что концентрация серотонина тромбоцитов была одинаковой у пациентов с полицитемией с зудом и без него [25].

Эндокринопатии нередко сопровождаются генерализованным или локальным зудом. При гипертиреозе избыток гормонов щитовидной железы может активировать кинины в результате повышенного тканевого метаболизма или снизить порог зуда в результате тепла и вазодилатации. Гипотиреоз также может сопровождаться зудом, поскольку зуд, вероятно, является вторичным по отношению к ксерозу. Сахарный диабет – еще одна возможная причина возникновения зуда, особенно у пожилых пациентов. Метаболические аномалии, вегетативная дисфункция, ангидроз и диабетическая невропатия могут способствовать этому.

Многочисленные сообщения связывают зуд почти со всеми типами злокачественных новообра-

зований. Было высказано предположение, что высвобождение токсинов лежит в основе корреляции зуда со злокачественными новообразованиями.

Хронический зуд без сопутствующих изменений кожи является фактором риска недиагностированных гематологических злокачественных новообразований и злокачественных новообразований желчевыводящих путей. У пациентов с болезнью Ходжкина лейкопептидаза и брадикинин, по-видимому, являются медиаторами зуда, высвобождаемыми при аутоиммунном ответе против злокачественных лимфоидных клеток.

Карциноидный синдром также может быть связан с зудом, вызванным избыточной продукцией серотонина.

Кожная Т-клеточная лимфома может вызывать непреодолимый зуд, медиатором зуда в данном случае является цитокин интерлейкин 31.

#### Сенильный зуд.

У большинства пожилых пациентов зуд может вызывать изнурительные эффекты в виде раздражения и нарушения сна, что может привести к клинической депрессии. Влияние хронического зуда на качество жизни сравнимо с таковым при хронической боли [27].

В основе патофизиологии зуда у пожилых людей лежат несколько механизмов: дисфункция кожного барьера, кожные иммунологические реакции и центральная и периферическая нейропатия. Причиной формирования зуда у пожилых пациентов очень часто является ксероз кожных покровов, который, в свою очередь, инициируется снижением активности половых гормонов, астеатотическим и стазисным дерматитом вследствие атеросклероза, цереброваскулярной болезни, нарушения периферического кровоснабжения. Одновременно происходит истончение эпидермиса ввиду ослабления регенеративных свойств кожи, редукции сальных и потовых желез, уменьшения количества фибробластов, эластина и коллагена. Снижается синтез витамина D, что также может инициировать ощущение зуда.

Трансформация иммунной системы в результате процесса старения, известная как иммуносенесценция, связана с хроническим зудом. Иммуностарение влияет как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет и вызывает повышенный уровень аутореактивности. В исследованиях сообщалось, что буллезный пемфигоид (БП), который чаще встречается у пожилых людей, может проявляться зудом и неспецифической уртикарной сыпью, сопровождаемой циркулирующими аутоантителами [27]. У пожилых пациентов, страдающих хроническим идиопатическим зудом, обнаруживались признаки нарушения иммунной регуляции, такие как лимфопения, эозинофилия и гипогаммаглобулинемия. Считается, что при прогрессировании иммуносенесценции защитные эффекты Т-хелперов I типа уменьшаются, что вызывает более сильное влияние Т-хелперов II типа, провоцирующих аллергические реакции [28]. Этот иммунологический дисбаланс повышает восприимчивость пожилых людей к хроническому зуду. Сопутствующая патология внутренних органов (сахарный диабет и другие эндокринопатии, патология желудочно-кишечного тракта, печени, почек, гематологические заболевания и злокачественные новообразования), генерализованные отеки вследствие недостаточности кровообращения и застоя жидкости приводят к раздражению нервных окончаний в эпидермисе. Кроме того, нельзя не отметить, что ввиду обширной сопутствующей патологии пациентам приходится употреблять большое количество различных лекарственных препаратов, что неминуемо приводит к полипрагмазии, также в ряде случаев провоцирующей зуд кожных покровов. У пожилых пациентов особенно выражено снижение толерантности к воздействию ультрафиолета. Все эти механизмы необходимо учитывать при анализе причин зуда у данного контингента и назначении лечения.

Классификация заболеваний, провоцирующих зуд, имеет характерные клинические признаки и представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Причины и особенности кожного зуда при различных заболеваниях у пожилых людей [29]**

Группы заболеваний	Нозологии	Клинические проявления зуда
Дерматологические заболевания	Ксероз	Обострение в сухом климате, зимой при работе калориферов.
	Контактно-аллергический дерматит	Связь с аллергеном, контактирующим с кожей в месте контакта с тенденцией к распространению за пределы границ воздействия.
	Себорейный дерматит	Места скопления сальных желез.
	Атопический дерматит	Расчесывание усиливает зуд. Сопровождается аллокинезом, ощущением покалывания, жжения.
	Псориаз	Характерная мономорфная сыпь в типичных местах локализации, обильное шелушение. Нередко – изменение ногтевых пластин, межфаланговых и межпозвоночных суставов, сакроилеит.
	Крапивница	Часто провоцируется трением, тесной одеждой. Сопровождается появлением характерных волдырей, спонтанно регрессирующих.
Идиопатические заболевания	Сенильный зуд	Как правило, без первичной сыпи, выражен ксероз.
Системные заболевания	Хроническая болезнь почек	Появление симптомов через 2–3 месяца после начала диализа. Часто сопровождается ксерозом или узловатой почесухой. Генерализованная или локализованная сыпь.

	Гепатобилиарные заболевания	Зуд может быть вызван механическими причинами: трением, давлением. Не уменьшается при расчесывании. Обычно зуд носит генерализованный характер.
	Заболевания щитовидной железы	Гипо- и гипертиреоз нередко проявляются в виде крапивницы.
	Полицитемия истинная	После контакта с водой. Сопровождается ощущением жжения и почесухой. Генерализованный зуд.
	Железодефицитная анемия	Генерализованный зуд. Поражение или раздражение кожи провоцирует расчесывание.
	Болезнь Ходжкина	Зуд превосходит клинику основного заболевания. Характерна локализация в области пораженных лимфатических узлов, например, в проекции средостения.
Лекарственный зуд	Лекарственный зуд Лекарственная сыпь	С кожной сыпью или без нее. Может появиться через несколько месяцев (лихеноидный тип).
Неврологические расстройства	Постгерпетическая невралгия	Болезненные ощущения: жжение, покалывание.
	Брахиорадиальный зуд	Активируется УФ-излучением. Поражение по ходу лучеплечевой мышцы (дерматом С6). Односторонний или двусторонний зуд.
	Парестетическая ноталгия	Сопровождается появлением гиперпигментаций между лопатками или на спине.
Психические расстройства	Соматоформные расстройства, диссоциативные расстройства, шизофрения	Иногда тяжелые поражения с глубокими расчесами. Сопровождается жжением, покалыванием. Зуд генерализованный.
	Галлюцинации, бредовый паразитоз	Жалобы на ползание жуков или червей. Частицы собираются в качестве доказательств.
	Расстройство адаптации	Сопровождается депрессией или другими психосоматическими симптомами.

**Терапия.**

Лечение зуда при системных заболеваниях варьируется в зависимости от основной этиологии. Новые методы лечения основаны на достижениях в понимании

механизмов, вызывающих зуд. Однако без устранения основного системного заболевания лечение часто носит паллиативный характер. Подходы к терапии сенильного зуда на современном этапе представлены в схеме 1.

**Схема 1. Алгоритм лечения пожилых пациентов с хроническим зудом по Wo Young Chung и соавт., 2021, адаптированный [31]**



Выбирая вид терапии, назначаемой пациенту с сенильным зудом, необходимо учитывать нюансы, которые приводим в таблице 3.

Таблица 3

**Особенности системной и топической терапии пациентов с сенильным зудом по Fourzali K.M. с соавторами, 2019 [30]**

Топические методы лечения зуда у пожилых людей	Системные методы лечения зуда у пожилых людей
<p><b>Выгода:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ограниченные системные эффекты и, следовательно, меньшее количество взаимодействий и потенциал токсических эффектов</li> <li>● Применение по мере необходимости в целевых областях</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Системный эффект для лечения обширного зуда</li> <li>● Может быть нацелен на рецептор, цитокин или иммунный процесс, специфичный для основного заболевания</li> <li>● Потенциал системных побочных эффектов и лекарственного взаимодействия</li> <li>● Может потребоваться коррекция дозы при системных патологических состояниях</li> </ul>
<p><b>Ограничения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Обременительно использовать при обширных кожных заболеваниях, может потребоваться большой объем</li> <li>● Требуется обучение пациента технике нанесения</li> <li>● Топические кортикостероиды могут привести к атрофическим изменениям у пожилых людей</li> </ul>	

### Заключение

Зуд у пожилых пациентов является достаточно частым симптомом, возникающим не только при кожных заболеваниях, но и при целом ряде других причин, таких как системные, психотические или неврологические заболевания. Качество жизни пожилых пациентов с зудом страдает в значительной степени без надлежащего лечения. Этиологический фактор и патогенетические механизмы, стимулирующие зуд и выраженность симптомов, влияют на выбор терапии. Для облегчения зуда используются различные методы лечения, но накопленных данных пока недостаточно для получения однозначных алгоритмов ведения такого рода пациентов на основе принципов доказательной медицины. Облегчение симптомов зуда улучшит качество жизни пациентов, даже если основное состояние останется активным.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература / References

1. World Health Organization (WHO). What are the public health implications of global ageing? WHO. Available at: <http://www.who.int/features/qa/42/en/> (accessed 29 May 2019.)
2. United Nations. Department of economic and social affairs. World Population Ageing 2019. Highlights. Available at: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>.
3. Федеральная служба государственной статистики. Россия в цифрах. Официальное издание. 2019. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Rossiya v tsifrakh. Ofitsial'noe izdanie. 2019. (In Russ.)]
4. Yalçın B., Tamer E., Toy G.G., Ozta P., Hayran M., Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45: 672–676.
5. Norman R.A. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Dermatol. Ther.* 2003; 16: 254–259.
6. Cheirif-Wolosky O., Vélez-Muñiz R.C., Tinoco-Fragoso F. et al. Frequent dermatoses in geriatric patients hospitalized at an internal medicine service. *Dermatol. Rev. Mex.* 2017; 61 (6).
7. Clerc C.J., Misery L. A Literature Review of Senile Pruritus: From Diagnosis to Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2017 Apr 6;97(4):433-440. DOI: 10.2340/00015555-2574.
8. Дрождина М.Б., Бобро В.А., Сенникова Ю.А. Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. 2021. Т. 97. № 1. С. 16-26. [Drozhhdina M.B., Bobro V.A., Sennikova Yu.A. Current approaches to the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses // *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2021;97(1):16-26. (In Russ.)] DOI: 10.25208/vdv1185.
9. Дрождина М.Б., Кошкин С.В., Бояринцева Г.Г., Иутинский Э.М. Случай норвежской (корковой) чесотки // Пермский медицинский журнал. 2010. №5. С.102–105. [Drozhhdina M.B., Koshkin S.V., Boyarintseva G.G., Iutinskiy E.M. A case of Norwegian (crusted) scabies. *Perm Med Journal.* 2010;(5):102–105. (In Russ.)]
10. Дрождина М.Б., Сулова Е.В. Иммунный ответ при атопическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля // Медицинская иммунология. 2021. Т.23. №2. С. 237-244. [Drozhhdina M.B., Suslova E.V. Immune response in atopic dermatitis: main pathogenetic mechanisms and stage-dependent correlations with age in regard to dermatological and non-dermatological systemic processes. *Medical Immunology.* 2021;23(2):237-244. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-IRI-2138.
11. Иутинский Э.М., Дворянский С.А., Дрождина М.Б. Течение беременности и родов у женщин с фетоплацентарной недостаточностью // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014;18 (189): 54-57. [Yutinskiy E.M., Dvorianskiy S.A., Drozhhdina M.B. Pregnancy and childbirth in women with fetoplacental insufficiency. *Scientific Bulletin of the Belgorod state University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2014;18 (189): 54-57. (In Russ.)]
12. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение герпетического дерматоза Дюринга. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2018. №2. С.74-80. [Drozhhdina M.B., Koshkin S.V. A modern view of the clinic, diagnosis and treatment of dermatosis herpetiformis Dühring. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2018; 2:74-80. (In Russ.)] DOI: 10.14427/jipai.2018.2.78.

13. Дрождина М.Б. Паранеопластическая пузырчатка. Современный систематический обзор литературы // Дерматовенерология. Косметология. 2019(5). №4. С.412-422. [Drozhkina M.B. Paraneoplastic pemphigus. Modern review of the literature. *Dermatovenerology. Cosmetology*. 2019(5); 4:412-422. (In Russ.)]
14. Кошкин С.В., Дрождина М.Б. Атопический дерматит: руководство. Сер. Библиотека врача-специалиста. Дерматовенерология. Москва, 2019. 112 с. [Koshkin S.V., Drozhkina M.B. Atopicheskii dermatit: Manual. Ser. Biblioteka vracha-spetsialista. *Dermatovenerologiya*. Moscow, 2019. 112 p. (In Russ.)]
15. Song J., Xian D., Yang L., Xiong X., Lai R., Zhong J. Pruritus: Progress toward Pathogenesis and Treatment. *Biomed. Res. Int.* 2018 Apr 11;2018:9625936. DOI: 10.1155/2018/9625936.
16. Sutaria N., Adawi W., Goldberg R., Roh Y.S., Choi J., Kwatra S.G. Itch: pathogenesis and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022; 86: 17–34. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.07.078.
17. Tarıkcı N., Kocatürk E., Güngör Ş., Topal I.O., Can P.Ü., Singer R. Pruritus in Systemic Diseases: A Review of Etiological Factors and New Treatment Modalities. *Scientific World Journal*. 2015. 2015:803752. DOI: 10.1155/2015/803752.
18. Furue M., Ulzii D., Vu Y.H. et al. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm. *Iran J. Immunol.* 2019. Jun. 16 (2):97-107.
19. Nishadh Sutaria, Waleed Adawi, Rebecca Goldberg, Youkyung S. Roh, Justin Choi. Itch: Pathogenesis and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022;86:17-34. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.07.078.
20. Wongvibulsin S., Sutaria N., Kannan S. et al. Transcriptomic analysis of atopic dermatitis in African Americans is characterized by Th2/Th17-centered cutaneous immune activation. *Sci. Rep.* 2021;11(1):11175. DOI: 10.1038/s41598-021-90105-w.
21. Belzberg M., Alphonse M.P., Brown I. et al. Prurigo Nodularis is characterized by systemic and cutaneous 22-th immune polarization. *J. Invest. Dermatol.* 2021;141(9):2208-2218. DOI: 10.1016/j.jid.2021.02.749.
22. Azimi E., Reddy V.B., Pereira P.J.S. et al. Substance P activates Mas-related G protein-coupled receptors to induce itch. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2017;140(2): 447-453.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.980
23. Melo H., Basso L., Iftinca M. et al. Itch induced by peripheral mu opioid receptors is dependent on TRPV1-expressing neurons and alleviated by channel activation. *Sci. Rep.* 2018;8(1):15551. DOI: 10.1038/s41598-018-33620-7.
24. Han Y., Woo Y.R., Cho S.H., Lee J.D., Kim H.S. Itch and Janus Kinase Inhibitors. *Acta Derm. Venereol.* 2023 Feb 15;103:adv00869. DOI: 10.2340/actadv.v103.5346.
25. Chung B.Y., Um J.Y., Kim J.C. et al. Pathophysiology and Treatment of Pruritus in Elderly. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Dec 26;22(1):174. DOI: 10.3390/ijms22010174.
26. Rowe B., Yosipovitch G. Malignancy-associated pruritus. *Eur. J. Pain.* 2016 Jan. 20 (1):19-23. DOI: 10.1002/ejp.760.
27. Schmidt T., Sitaru C., Amber K., Hertl M. BP180- and BP230-specific IgG autoantibodies in pruritic disorders of the elderly: A preclinical stage of bullous pemphigoid? *Br. J. Dermatol.* 2014;171:212–219. DOI: 10.1111/bjd.12936.
28. Xu A.Z., Tripathi S.V., Kau A.L., Schaffer A., Kim B.S. Immune dysregulation underlies a subset of patients with chronic idiopathic pruritus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016;74:1017–1020. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.11.029.
29. Metz M., Ständer S. Chronic pruritus-Pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2010;24:1249–1260. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03850.x.
30. Fourzali K.M., Yosipovitch G. Management of Itch in the Elderly: A Review. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2019 Dec;9(4):639-653. DOI: 10.1007/s13555-019-00326-1.
31. Bo Young Chung, Ji Young Um, Jin Cheol Kim. Pathophysiology and Treatment of Pruritus in Elderly. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Jan; 22(1): 174. DOI: 10.3390/ijms22010174.

УДК 616.31-002.2

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-91-97

## МАССАЖ ДЕСЕН КАК СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Скворцова Е.Н., Ефремова А.В., Зюлькина Л.А., Фролова К.Е., Макбол А.А.О., Торопыгина О.А., Моисеева Р.В.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Россия (440052, г. Пенза, ул. Чкалова, 56); e-mail: stomatologfs@yandex.ru

Цель данного исследования состояла в проведении анализа, по данным литературы, влияния различных видов массажа на микроциркуляцию тканей пародонта. Были проанализированы 50 источников отечественной и зарубежной литературы, начиная с 2012 года по 2022 год. Систематический поиск литературы был выполнен с использованием баз данных PubMed, eLIBRARY, ВАК. В результате проведенного анализа было установлено, что в настоящее время физиотерапевтические методы являются одними из основных методов комплексного лечения заболеваний пародонта. Массаж десен обладает противовоспалительным эффектом, способен разрушать микробную биопленку и восстанавливать микроциркуляторный гомеостаз. Рассмотрены методики различных видов массажа, их действие на ткани пародонта, отрицательные и положительные стороны. Применение массажа десен при заболеваниях пародонта является патогенетически обоснованным. Научно доказано, что выбор метода массажа зависит от клинической ситуации. Однако на сегодняшний день ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нет единой точки зрения о предпочтении определенного метода массажа, что подчеркивает чрезвычайную актуальность дальнейшего исследования положительных и отрицательных сторон различных его методов.

Ключевые слова: физиотерапия, пародонтит, массаж, микроциркуляция.

## GUM MASSAGE AS A WAY TO OPTIMIZE HEMOMICROCIRCULATION OF PERIODONTAL TISSUES

Skvortsova E.N., Efremova A.V., Zyulkina L.A., Frolova K.E., Makbol A.A.O. Toropygina O.A., Moiseeva R.V.

Penza State University, Moscow, Penza, Russia (440052, Penza, Chkalov St., 56), e-mail: stomatologfs@yandex.ru

**The purpose of this study was to analyse the literature on the effect how various types of massage influence microcirculation of periodontal tissues. 50 sources of domestic and foreign literature sources were analyzed, from 2012 to 2022. A systematic literature search was performed using PubMed, eLibrary, and HAC databases. As a result of the analysis, it was found that currently physiotherapy methods are some of the main methods of complex treatment for periodontal diseases. It has been established that gum massage has an anti-inflammatory effect, is able to destroy microbial biofilm and restore microcirculatory homeostasis. The methods of various types of massage, their effect on periodontal tissues, negative and positive sides are considered. As a result of the analysis, it was found that the use of gum massage in periodontal diseases is pathogenetically justified. It is scientifically proven that the choice of massage method depends on the clinical situation. However, neither domestic nor foreign literature suggests a point of view on the preference of a certain massage method, which emphasizes the extreme relevance of further research.**

Keywords: physiotherapy, periodontitis, massage, microcirculation.

Заболевания пародонта по-прежнему остаются наиболее распространенными заболеваниями полости рта в наше время. На сегодняшний день для лечения воспалительных заболеваний пародонта применяются терапевтические, хирургические, ортопедические методы лечения. Однако физиотерапевтические методы лечения остаются применимыми в качестве дополнений к основным методам лечения. Физиотерапевтические методы лечения заболеваний пародонта оказывают противовоспалительный эффект, улучшают гемодициркуляцию тканей пародонта, а также устраняют явления венозного застоя, отека и кровоточивости десен. Именно поэтому они представляют несомненный интерес в стоматологической практике в качестве немедикаментозного воздействия на ткани пародонта [1–3].

Существует много различных терминов и определений, дающих трактовку понятию «пародонт». Однако большинство авторов сходятся во мнении, что пародонт – это комплекс тканей, включающий в себя кость, связочный аппарат зуба, десну, цемент корня зуба [4–6].

При развитии воспалительных заболеваний пародонта возможно поражение всех его составных частей и, как следствие, развитие необратимых повреждений, вплоть до полной потери зубов [7, 8].

Актуальность данной проблемы подчеркивается высокой распространенностью воспалительных заболеваний пародонта среди населения как в России, так и за рубежом [9, 10].

Так, согласно последним данным ВОЗ, распространенность тяжелых форм воспалительных заболеваний пародонта варьирует в пределах 19% среди людей в возрасте старше 15 лет, что составляет более 1 миллиарда случаев по всему миру. Выявлено, что число случаев данной патологии чаще всего регистрируется в странах с доходом ниже среднего (437 миллионов), а самый низкий показатель – в странах с низким уровнем дохода (80 миллионов). Высокая распространенность тяжелых заболеваний пародонта фиксируется в подростковом возрасте, достигает максимума примерно к 55 годам и остается высокой до глубокой старости. При этом данное заболевание не имеет половых различий (мужчины и женщины страдают почти в равной степени). Если говорить про распространенность данной патологии среди регионов ВОЗ, то можно сделать

вывод, что распространенность воспалительных заболеваний пародонта колеблется в диапазоне от 16% (Западно-Тихоокеанский регион) до 23% (Африканский регион), при этом в регионе Юго-Восточной Азии и в Западно-Тихоокеанский регионе фиксируется наибольшее число случаев данной патологии, а в области Восточного Средиземноморья регистрируется самый низкий показатель. Число зафиксированных случаев воспалительных заболеваний пародонта значительно возросло в период с 1990 по 2019 год. Предполагаемое число случаев увеличилось почти на 540 миллионов, что говорит об увеличении распространенности данной патологии на 24%. Страны с доходом выше среднего продемонстрировали наибольший рост распространенности воспалительных заболеваний пародонта (35%), а в группе стран с низким уровнем дохода распространенность практически не изменилась. Среди регионов ВОЗ в регионе Западной части Тихого океана наблюдался самый высокий рост распространенности воспалительных заболеваний пародонта между 1990 и 2019 годами, в то время как наибольший прирост числа случаев был зафиксирован в Восточном Средиземноморье. При оценке распространенности заболеваний пародонта в зависимости от степени тяжести установлено, что распространенность тяжелого пародонтита увеличивается с возрастом. Это может быть связано с увеличением численности стареющего населения и увеличением продолжительности жизни [10].

Проводя анализ распространенности данной патологии в России, можно увидеть их широкую распространенность как у лиц молодого возраста, так и у лиц пожилого возраста. Согласно последним данным, в 40 регионах России в возрасте 35–44 года уровень заболеваемости достигает 82%, а при сопутствующей патологии (диабет, диффузный зоб) распространенность заболеваний пародонта составляет 100%. При этом в молодом возрасте до 30 лет чаще всего встречается гингивит, причем распространенность его клинических форм составляет: 94,4% – катаральный гингивит; 5,2% – гипертрофический; 0,4% – атрофический; а после 30 лет чаще всего встречается пародонтит. У лиц пожилого возраста (согласно данным по Кировской области) распространенность заболеваний твердых тканей зубов составляла 100%, заболеваний пародонта – 95,9%. Причем среди заболеваний пародонта чаще всего выявлялся пародонтит

тяжелой степени тяжести с глубокими пародонтальными карманами [11, 12].

При анализе распространенности воспалительных заболеваний пародонта у детей было установлено, что в детском и юношеском возрасте преобладали хронический генерализованный катаральный гингивит (72,30% случаев) и хронический гипертрофический гингивит (17,4% случаев) [13].

Кроме того, в последнее время отмечается тенденция к распространению воспалительных заболеваний пародонта, имеющих более агрессивное и практически непрерывно рецидивирующее течение [14].

Если коротко говорить о патогенезе заболеваний пародонта, то можно сказать, что при данной патологии выявляются нарушения гемодинамики в деснах, проявляющиеся в виде спазма сосудов и нарушения венозного оттока. В этих условиях стимулируются иммунологические реакции, которые способствуют развитию воспалительных и деструктивных изменений структурных элементов пародонта [15].

Прервать каскад данных нарушений и нормализовать иммунный ответ возможно проведением индивидуальной и профессиональной гигиены полости рта, способствующим удалению микробной биопленки, а также применением антибактериальных препаратов, составляющих основу лечения воспалительных заболеваний пародонта [16, 17].

Однако увеличение у пациентов аллергических реакций на лекарственные препараты, появление резистентных форм микроорганизмов к антибиотикам и антибактериальным средствам приводит к необходимости поиска других средств и методов воздействий, повышающих эффективность лечения и дающих стойкую ремиссию заболеваний пародонта [18].

Уже давно известно, что включение физических средств в комплексную терапию заболеваний пародонта позволяет оказать высокоэффективное и неинвазивное воздействие на ткани пародонта, причем с минимальным риском возникновения побочных эффектов как в процессе лечения, так и в период реабилитации данного заболевания [19]. Самым распространенным физическим методом на сегодняшний день является массаж десен [20–22].

Его возможно применять на всех этапах пародонтологического лечения, за исключением острых воспалительных процессов, гноетечения из пародонтальных карманов, изъязвления десневого края [1, 23, 24].

Массаж оказывает благотворное влияние на ряд важных физиологических процессов: восстанавливает кровообращение, активизирует работу нервной и вегетативной систем на регионарном уровне, увеличивает скорость биохимических внутриклеточных реакций, способствует скорейшему заживлению поврежденных тканей [25–27].

При массаже десен происходят механическое раздражение периферических нервных рецепторов, активизация рефлекторных реакций, приводящих к функциональным изменениям органов и тканей. Механическое раздражение вызывает расширение сосудов, усиление кровотока и лимфообращения, ускорение обмена веществ, увеличение интенсивности биохимических процессов, что способствует повышению защитных функций тканей. Протеолиз и усиление ферментативной активности клеточных элементов, высвобождающих биологически активные вещества, такие как гистамин, ацетилхолин, оказывают

гуморальное действие на тонус сосудов, в результате которого происходит не только стимулирование обменных процессов, но и уменьшение отека в тканях, что улучшает их функцию. Таким образом, массаж уменьшает воспаление, а также стимулирует процессы регенерации тканей пародонта за счет улучшения микроциркуляции и увеличения обменных процессов [28–30].

С учетом того, что массаж тканей пародонта улучшает крово- и лимфообращение, активизирует обмен веществ, улучшает питание тканей, снижает атрофию, отечность и застойные явления, его применение показано не только при хронических воспалительных заболеваниях пародонта, но и при дистрофических процессах, таких как пародонтоз [31–33].

Существуют различные виды массажа: пальцевой аутомассаж десен; массаж с помощью зубной щетки; гидромассаж; вибромассаж; вакуум-массаж; гидрогазобабульный массаж [34–36].

Аутомассаж, то есть массаж, который проводит пациент себе сам с помощью подушечек пальцев, показан при всех формах и стадиях заболеваний пародонта, кроме случаев с изъязвлением слизистой оболочки или абсцедированием, а также сильного гноетечения из пародонтальных карманов. Пальцевой самомассаж рекомендуется проводить утром и вечером после чистки зубов и полоскания полости рта [37].

Методика пальцевого массажа проста. Он выполняется большим и указательным пальцами попеременно правой и левой руки. Движения пальцем должны совершаться в вертикальном направлении скользящими движениями, затем круговыми и горизонтальными движениями вдоль альвеолярного отростка. Сила нажатия регулируется индивидуально, но рекомендуется ее постепенно увеличивать. Время воздействия составляет 3–5 мин. на каждой челюсти, каждый день после чистки зубов утром и вечером. После массажа полость рта ополаскивается теплой водой. Пальцевой массаж десен можно использовать совместно с различными лекарственными веществами, тем самым возможно доставлять лекарственные вещества к деснам. К недостаткам его можно отнести возможность травмирования слизистой оболочки полости рта ногтями [38–40].

Массаж десен с помощью мягкой и средней жесткости зубной щетки можно использовать в период ремиссии заболеваний пародонта. Дважды в день после чистки зубов утром и вечером совершают вертикальные, горизонтальные и круговые движения щеткой по поверхности десны с вестибулярной, небной и язычной сторон обеих челюстей с небольшой силой нажатия в течение 2–3 минут. Недостатком этой методики является невозможность применения у пациентов с чувствительной слизистой оболочкой, при которой возникают ее травмирование, дискомфорт, болевые ощущения и длительное заживление [40].

Большую распространенность получил гидромассаж десен. Гидромассаж увеличивает число функционирующих капилляров, усиливает кровоток в них, способствует исчезновению венозного застоя, усиливает местный иммунитет, нормализует обменные процессы [41–43].

При гидромассаже на ткани пародонта действуют следующими факторами: термическим действием тепла или холода, механическим давлением; кроме того, при гидромассаже можно применять лекарственные средства.

При действии тепловым фактором происходит расширение микрососудов слизистой оболочки полости рта, увеличение крово- и лимфообращения, объема циркулирующей крови и насыщения ее кислородом, повышение обмена веществ, проницаемости сосудистой стенки. Под влиянием холода повышается тонус микрососудов, замедляется крово- и лимфообращение, уменьшаются объем циркулирующей крови и насыщенность ее кислородом, понижаются проницаемость сосудистой стенки, ферментная деятельность, обмен веществ [44].

Механическое действие обеспечивается воздействием струей воды под давлением от 0,3–1 атм. до 2–3 атм.

В качестве лекарственных средств используются сульфидные, углекислые, щелочные минеральные воды и насыщенные лекарственными веществами, кислородом, углекислым газом антисептики. Гидротерапия вызывает выведение продуктов метаболизма, устраняет венозный застой в тканях пародонта. При систематическом его применении уменьшаются хронические воспалительные процессы в тканях пародонта, снижается болевая чувствительность, устраняются застойные явления. Гидротерапия проводится под давлением 2 атмосферы, сначала при температуре воды 38–40 °С, затем температура постепенно снижается до 20–25 °С при времени воздействия по 5–7 минут на каждую челюсть. Процедуру рекомендуют проводить каждый день или через день, на курс – 20 процедур. Для проведения гидротерапии используют специальные установки: АГМС, АН-6, -7, -8, -9, ИЭ-4 [45, 46].

При дистрофических процессах, таких как атрофический гингивит и пародонтоз, оптимальным является применение вибрационного массажа. Его лечебное действие основано на воздействии механических колебаний невысоких частот, улучшающих микроциркуляторные процессы в тканях. При действии механических колебаний происходит расширение капилляров, в результате чего усиливается кровоток и местно увеличивается температура тканей. Его лечебный эффект проявляется в снижении болевых ощущений, замедлении деструктивных процессов в костной ткани, снижении подвижности зубов, а также повышается тонус гладкой мускулатуры десны, и она становится ярко-розового цвета. Для проведения вибрационного массажа применяются специальные аппараты (ЭМП-1, «Вибромассаж») с вибраторами, адаптированными для вибромассажа области пародонта. Процедуру начинают с 1–2 минут и постепенно доводят до 5 минут, курс – 20 процедур, данную процедуру целесообразно проводить 2 раза в год [43, 47, 48].

Не менее полезен вакуумный массаж, при действии которого происходит улучшение гемомикроциркуляции в тканях пародонта и нормализация тканевого метаболизма. Для массажа вакуумом применяется специальный аппарат АЛП-01. Механизм его действия связан с локальным понижением давления до 730 мм рт. ст. Низкое давление локально повышает проницаемость сосудов, в результате чего возникает их разрыв с образованием гематом. Лечебный эффект вакуум-гематом связан с активацией функции ретикулоэндотелия, обновления венозных, артериальных и лимфатических капилляров [34, 38, 42]. При этом в области гематом происходят раскрытие резервных и развитие новых микрососудов, стимуляция клеточных защитных и адаптационных про-

цессов [49]. Можно сказать, что лечебный эффект вакуум-терапии основан на стимуляции репаративных процессов в тканях пародонта, при этом вакуумную терапию целесообразно использовать как легкий массаж для образования гематом [38, 42, 50].

Проведение данной процедуры начинают с ополаскивания полости рта пациента антисептическим раствором. После чего стерильный наконечник из стекла прикладывают к слизистой оболочке альвеолярного отростка по переходной складке, создавая вакуум до 300–400 мм рт. ст. Стеклонаконечник медленно перемещают по всему альвеолярному отростку сначала верхней челюсти, а затем нижней, задерживая на одном месте не больше 1–2 секунд в течение 8–10 минут. Данный вид массажа проводится через 2–3 дня, на курс 15–20 процедур каждый день или через день, но следует учитывать, что не стоит повторно создавать гематомы в одном и том же месте десны ранее чем через 5–7 дней после предыдущей процедуры [34, 38].

В настоящее время известен способ гидрогазово-вакуумного лечения тканей пародонта. Его действие основано на применении сочетанного действия низкочастотного (до 10 Гц) гидрогазового турбулентного потока, кавитации с генерацией высокой частоты (до 1000 Гц) и локального вакуума, с величиной до -90 кПа [50].

Его лечебный эффект проявляется в виде локальной интенсификации гемодинамических процессов в тканях пародонта и увеличения функциональной активности микроциркуляторного русла.

Методика работы гидрогазово-вакуумных процедур заключается в следующем: на челюсти пациента находится каппа, и включается источник вакуума. В результате этого под каппой образуется разрежение, которое укрепляет ее на альвеолярном отростке. Под действием давления жидкое лекарственное вещество поступает во внутреннюю полость каппы по проводу и осуществляет массаж тканей пародонта с обеих сторон альвеолярного отростка. После использования жидкость через отверстие оттекает в специальную емкость. Противопоказанием к проведению данного метода является ранний постоперационный период хирургического лечения заболеваний пародонта до снятия швов. Курс лечения на амбулаторном приеме составляет 4–6 посещений [50].

## Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что применение различных методов физиотерапевтического лечения при воспалительных заболеваниях пародонта вызывает положительную динамику устранения воспалительных явлений в тканях пародонта, проявляющуюся в увеличении интенсивности кровотока, вазомоторной активности, что, в свою очередь, приводит к мобилизации резервных сил микроциркуляции тканей пародонта. Во многих исследованиях научно доказано, что массаж десен приводит к улучшению показателей гемодинамики мягких тканей пародонта, устранению отечности, кровотоочивости, болезненности тканей пародонта, однако как зарубежные, так и российские ученые не сходятся в едином мнении, какой же метод массажа является лучшим и наиболее востребованным методом. Научно доказано, что выбор метода массажа зависит от клинической ситуации. В то же время остаются открытыми вопросы негативных изменений и побочных эффектов, кото-



рые могут оказывать лечебные факторы массажа при данной патологии.

Исследователи разных стран сходятся во мнении, что массаж десен является высокоэффективным и патогенетически обоснованным как методом лечения, так и методом профилактики воспалительных заболеваний пародонта. Однако необходимо учитывать, что его применение может создавать дополнительную нагрузку на ткани пародонта, что может привести к ухудшению течения данной патологии и, как следствие, к ухудшению не только физического, но и психического здоровья пациентов.

Изложенное выше говорит о том, что на сегодняшний день чрезвычайно важным является изучение как негативного влияния, так и положительного воздействия разных видов массажа на ткани пародонта. Необходимо подчеркнуть, что актуальным остается изучение факторов, которые прямо или косвенно влияют на развитие воспалительных заболеваний пародонта. Только при кропотливом изучении этиологии, патогенеза данной патологии можно выявить последовательность и закономерность развития воспалительных заболеваний пародонта, а следовательно, это позволит определить, какой из вышеперечисленных методов массажа можно применять в зависимости от клинической ситуации, стадии развития заболевания, пола, возраста пациента.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература / References

- Mangal B., Sugandhi A., Kumathalli K.I., Sridhar R. Alternative medicine in periodontal therapy-a review. *J. Acupunct. Meridian Stud.* 2012;5(2):51-6. DOI: 10.1016/j.jams.2012.01.001.
- Luchian I., Budală D.G., Baciu E.R., Ursu R.G., Diaconu-Popa D., Butnaru O., Tatarciuc M. The Involvement of Photobiology in Contemporary Dentistry-A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023.16;24(4):3985. DOI: 10.3390/ijms24043985.
- Любомирский Г.Б., Рединова Т.Л. Физиотерапевтическое лечение пациентов с заболеваниями пародонта и отношение к нему врачей и пациентов // *Стоматология.* 2019. Т. 98. №3. С. 15-20. [Lyubomirskiy G.B., Redinova T.L. Physiotherapeutic treatment of patients with periodontal diseases and the attitude of doctors and patients to it. *Dentistry.* 2019;98(3):15-20. (In Russ.)]
- Герберт Ф. Вольф, Эдит М. Ратейтцхак, Клаус Ратейтцхак. *Пародонтология.* Пер. с нем.; под ред. проф. Г.М. Баррера. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 548 с. [Herbert F. Wolf, Edith M. Rateytzhak, Klaus Rateytzhak. *Periodontology.* Transl. from German; G.M. Barrera, editor. M.: MED-press-inform; 2008. 548 p. (In Russ.)]
- Ефремова А.В., Акимова С.А., Фролова К.Е., Рыжова С.А. Факторы риска как критерии диагностики быстро прогрессирующего пародонтита // *Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2019): сборник статей по материалам VII Международной научной конференции, посвященной 80-летию Пензенской области и 20-летию медицинского института ПГУ / Под ред. Митрошина А.Н., Геращенко С. М. Пенза, 2019. 206-208. [Efremova A.V., Akimova S.A., Frolova K.E., Ryzhova S.A. Faktory riska kak kriterii diagnostiki bystroprogressiruyushhego parodontita. Aktual'nye problemy meditsinskoj nauki i obrazovaniya. Sbornik statei po materialam VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii, posvyashhennoi 80-letiyu Penzenskoj oblasti i 20-letiyu meditsinskogo instituta PSU. Penza, 2019. 206-208. (In Russ.)]*
- Цинеккер Д.Т., Шумский А.В., Модина Т.Н. и др. Термин «Пародонтальные пространства» // *Актуальные вопросы стоматологии детского возраста: Сборник научных статей VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Казань. 2023. С. 378-380. [Tsinekker D.T., Shumskiy A.V., Modina T.N. et al. Termin «Parodontal'nye prostranstva». Aktual'nye voprosy stomatologii detskogo vozrasta: Sbornik nauchnykh statei VI Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, Kazan', 2023. P. 378-380. (In Russ.)]*
- Акимова С.А., Осипова Ю.Л., Ефремова А.В., Фролова К.Е. Использование показателей молекулярных маркеров BCL-2, KI-67, P-53 для оценки пролиферативной активности эпителиоцитов десны у больных быстро прогрессирующим пародонтитом // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.* 2020. № 1. С. 146-150. [Akimova S.A., Osipova Yu.L., Efremova A.V., Frolova K.E. The use of indicators of molecular markers BCL-2, KI-67, P-53 to assess the proliferative activity of gingival epithelial cells in patients with rapidly progressing periodontitis. *Modern Science: actual problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences.* 2020;1:146-150. (In Russ.)]
- Malpartida-Carrillo V., Tinedo-Lopez P.L., Guerrero M.E., Amaya-Pajares S.P., Özcan M., Rösing C.K. Periodontal phenotype: A review of historical and current classifications evaluating different methods and characteristics. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2021;33(3):432-445. DOI: 10.1111/jerd.12661.
- Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K., Alhareky M., Gaffar B., Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World Journal.* 2020;1:1-8. DOI: 10.1155/2020/2146160. PMID: 32549797; PMCID: PMC7275199.
- Eke P.I., Borgnakke W.S., Genco R.J. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol.* 2000. 2020;82(1):257-267. DOI: 10.1111/prd.12323.
- Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030 World Health Organization 2022. Available at: <https://www.who.int/team/noncommunicable-diseases/global-status-report-on-oral-health-2022>. Accessed March 25, 2023.
- Кузьмина Э.М., Янушевич О.О., Кузьмина И.Н. Стоматологическая заболеваемость населения России. Эпидемиологическое стоматологическое обследование населения России. М.: МГМСУ, 2019. 304 с. [Kuz'mina E.M., Yanushevich O.O., Kuz'mina I.N. Stomatologicheskaya zaboлеваemost' naseleniya Rossii. Epidemiologicheskoye stomatologicheskoye obsledovanie naseleniya Rossii. Moscow: MGMSU, 2019. 304 p. (In Russ.)]
- Синицына А.В., Кушкова Н.Е., Громова С.Н. Результаты эпидемиологического стоматологического обследования населения Кировской области в возрастной группе 65 лет и старше // *Вятский медицинский вестник.* 2018. Т. 59. № 3. С. 90-95. [Sinityna A.V., Kushkova N.E., Gromova S.N. Results of epidemiological dental examination of the population of the Kirov region in the age group 65 years and older. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2018;3(59):90-95. (In Russ.)]
- Полещук О.Ю., Романенко И.Г., Каладзе К.Н., Громова С.Н. Влияние комплексного санаторно-курортного лечения на состояние гигиены полости рта у детей с хро-

ническим катаральным гингивитом на фоне бронхиальной астмы // Вятский медицинский вестник. 2017. Т. 55. № 3. С. 102-107. [Poleshchuk O.Yu., Romanenko I.G., Kaladze K.N., Gromova S.N. The influence of complex sanatorium-resort treatment on the state of oral hygiene in children with chronic catarrhal gingivitis on the background of bronchial asthma. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2017;3(55):102-107. (In Russ.)]

15. Dannewitz B., Holtfreter B., Eickholz P. Parodontitis – Therapie einer Volkskrankheit Periodontitis-therapy of a widespread disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64(8):931-940. DOI: 10.1007/s00103-021-03373-2.

16. Li A., Thomas R.Z., Sluis L., Tjakkes G.H., Slot D.E. Definitions used for a healthy periodontium-A systematic review. *Int. J. Dent. Hyg*. 2020;18(4):327-343. DOI: 10.1111/idh.12438.

17. Baymuratova M., Shertayeva A., Madraimov N., Erkebay R., Diusebayev E. Diseases of periodontal tissues: modern challenges of the time. *Georgian. Med. News*. 2023;(336):126-131.

18. Turani D., Bissett S.M., Preshaw P.M. Techniques for effective management of periodontitis. *Dent. Update*. 2013;40(3):181-4. DOI: 10.12968/denu.2013.40.3.181.

19. Blumenthal K.G., Peter J.G., Trubiano J.A., Phillips E.J. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393(10167):183-198. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9.

20. Mizuno N., Kume K., Nagatani Y., Matsuda S., Iwata T., Ouhara K., Kajiya M., Takeda K., Matsuda Y., Tada Y., Ohsawa R., Morino H., Mihara K., Fujita T., Kawaguchi H., Shiba H., Kawakami H., Kurihara H. Aggressive periodontitis and NOD2 variants. *J. Hum. Genet.* 2020;65(10):841-846. DOI: 10.1038/s10038-020-0777-z.

21. Kwon T., Lamster I.B., Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int. Dent. J.* 2021;71(6):462-476. DOI: 10.1111/idj.12630.

22. Олейник О.И., Вусатая Е.В., Попова В.С. Комплексный подход к лечению ранних форм воспалительных заболеваний пародонта // Молодой ученый. 2015. Т. 85. №5. С. 75–7821. [Oleynik O.I., Vusataya E.V., Popova V.S. An integrated approach to the treatment of early forms of inflammatory periodontal diseases. *Young scientist*. 2015;5(85): 75–7821 (In Russ.)]

23. Giannelli M., Bani D. Multi-photonic Adjunctive Therapy for the Management of Periodontitis: Recent Advances and New Treatment Approach. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022;1373:341-352. DOI: 10.1007/978-3-030-96881-6\_18.

24. Wada-Takahashi S., Hidaka K.I., Yoshino F., Yoshida A., Tou M., Matsuo M., Takahashi S.S. Effect of physical stimulation (gingival massage) on age-related changes in gingival microcirculation. *PLoS One*. 2020;20:15(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0233288.

25. Кунина А.А. Физиотерапия стоматологических заболеваний: учебное пособие. Воронеж: Новый взгляд, 2012. 260 с. [Kunina A.A. Fizioterapiya stomatologicheskikh zabolevaniy: Manual. Voronezh:Novyi vzglyad; 2012. 260 p. (In Russ.)]

26. Саралинова Г.М., Карагулова М.Ш., Каложная О.А. Физиотерапия стоматологических заболеваний: учебное пособие. Бишкек: Изд-во КРСУ. 2014. 118 с. [Saralynova G.M., Karagulova M.Sh., Kalyuzhnaya O.A. Fizioterapiya stomatologicheskikh zabolevaniy:Textbook. Bishkek, 2014. 118 p. (In Russ.)]

27. Pyanzina A.V. Magnetic therapy for complex treatment of chronic periodontal disease. *Stomatologiya*. 2017;96(1):40-42. DOI: 10.17116/stomat201796140-42.

28. Шустов М.А., Шустова В.А. Физиотерапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Санкт-Петербург:

СпецЛит, 2019. 167 с. [Shustov M.A., Shustova V.A. Fizioterapiya v stomatologii i chelyustno-litsevoi khirurgii. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. 167 p. (In Russ.)]

29. Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия: учебник. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 368 с. [Ponomarenko G.N. Obshchaya fizioterapiya: Textbook. 5-th ed., reprint. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 368 p. (In Russ.)]

30. Suchetha A., Bharwani A.G. Efficacy of a commercially available multi-herbal formulation in periodontal therapy. *J. Indian Soc. Periodontol*. 2013;17(2):193-7. DOI: 10.4103/0972-124X.113068.

31. Singla N., Acharya S., Martena S., Singla R. Effect of oil gum massage therapy on common pathogenic oral microorganisms – A randomized controlled trial. *J. Indian Soc. Periodontol*. 2014;18(4):441-6. DOI: 10.4103/0972-124X.138681.

32. Алымкулов Д.А., Саралинова Г.М., Карагулова М.Ш. Общая физиотерапия в стоматологии: учебное пособие. Бишкек, 2013. 311 с. [Alymkulov D.A., Saralynova G.M., Karagulova M.Sh. Obshchaya fizioterapiya v stomatologii: Textbook. Bishkek; 2013. 311 p. (In Russ.)]

33. Гринев А.В. Возможности современных физиотерапевтических методов лечения в стоматологии // Международный научный журнал «Символ науки». 2016. №8. С. 168-172. [Grinev A.V. Possibilities of modern physiotherapeutic methods of treatment in dentistry. *International Scientific Journal «Symbol of Science»*. 2016;8:168-172. (In Russ.)]

34. Куцевляк В.Ф. и др. Физиотерапевтические методы в профилактике и лечении пациентов с патологией пародонта и слизистой оболочки полости рта // Стоматология. Эстетика. Инновации. 2017. №1. С. 69-78. [Kutsevlyak V.F. et al. Physiotherapeutic methods in the prevention and treatment of patients with periodontal pathology and oral mucosa. *Dentistry. Aesthetics. Innovation*. 2017;1:69-78. (In Russ.)]

35. Liss A., Nilsson K., Wennström J.L., Abrahamsson K.H. Complexity of best-evidenced practice in periodontal therapy: Views of Swedish Dental Hygienists. *Int. J. Dent. Hyg*. 2020;18(3):220-227. DOI: 10.1111/idh.12431. Epub 2020 Mar 10.

36. Любомирский Г.Б., Рединова Т.Л. Микроциркуляторные изменения в тканях пародонта в динамике физиотерапевтического лечения у больных пародонтитом // Пародонтология. 2020. Т. 25. №1. С. 63-70. [Lyubomirskiy G.B., Redinova T.L. Microcirculatory changes in periodontal tissues in the dynamics of physiotherapeutic treatment in patients with periodontitis. *Periodontology*. 2020;25(1):63-70. (In Russ.)]

37. Ковалевский А.М., Потоцкая А.В., Подберезкина Л.А. и др. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (часть III) // Институт стоматологии. 2019. №2. С. 90-93. [Kovalevskiy A.M., Pototskaya A.V., Podberezkina L.A. et al. Possibilities of using physical methods in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases (literature review) (PART III). *Institute of Dentistry*. 2019;2:90-93. (In Russ.)]

38. Рубникович С.П., Майзет А.И. Физиотерапевтические методы коррекции микроциркуляторного состояния в периодонте у пациентов с частичной вторичной адентией // Стоматолог. 2015. Т. 17. № 2 (17). С. 41-47. [Rubnikovich S.P., Maizet A.I. Physiotherapeutic methods of correction of the microcirculatory state in periodontium in patients with partial secondary adentia. *Dentist*. 2015;2 (17):41-47. (In Russ.)]

39. Борисова Э.Г., Потоцкая А.В., Подберезкина Л.А. и др. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародон-

- та (обзор литературы) (часть II) // Институт стоматологии. 2019. Т. 82. № 1. С. 98-101. [Borisova E.G., Pototskaya A.V., Podberezkina L.A. et al. Possibilities of using physical methods in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases (literature review) (part II). *Institute of Dentistry*. 2019;1(82):98-101. (In Russ.)]
40. Борисова Э.Г., Погоцкая А.В., Подберезкина Л.А. и др. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (часть III) // Институт стоматологии. 2019. Т. 83. № 2. С. 90-93. [Borisova E.G., Pototskaya A.V., Podberezkina L.A. et al. Possibilities of using physical methods in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases (literature review) (part III). *Institute of Dentistry*. 2019;2(83):90-93. (In Russ.)]
41. Ермолаева Л.А., Федотова Д.Ю., Рашникова А.Ю. Физиотерапевтические методы реабилитации стоматологических заболеваний: учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург, 2014. 44 с. [Ermolaeva L.A., Fedotova D.Yu., Rashnikova A.Yu. *Fizioterapevticheskie metody reabilitatsii stomatologicheskikh zabolevaniy*: Manual. St. Petersburg; 2014. 44 p. (In Russ.)]
42. Mummolo S., Severino M., Campanella V., Barlattani A. Jr., Quinzi V., Marchetti E. Periodontal diseases in persons suffering from coronary heart disease. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2019;33: 73-82.
43. Lazar V., Saviuc C.M., Chifiriuc M.C. Periodontitis and Periodontal Disease – Innovative Strategies for Reversing the Chronic Infectious and Inflammatory Condition by Natural Products. *Curr. Pharm. Des.* 2016;22(2):230-7. DOI: 10.2174/138161282202151221124307.
44. Любомирский Г.Б. Клинико-функциональные показатели состояния пародонта в динамике озонотерапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом // Институт стоматологии. 2018. Т. 81. № 4. С. 78-80. [Lyubomirskiy G.B. Clinical and functional indicators of the periodontal condition in the dynamics of ozone therapy in patients with chronic generalized periodontitis. *Institute of Dentistry*. 2018;4(81):78-80. (In Russ.)]
45. Лепилин А.В., Райгородский Ю.М., Фищев С.Б. Аппаратная физиотерапия в стоматологии. Традиции и инновации: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2019. 182 с. [Lepilin A.V., Raygorodskiy Yu.M., Fischev S.B. *Apparatnaya fizioterapiya v stomatologii. Traditsii i innovatsii*: Guide for doctors. St. Petersburg: SpetsLit; 2019. 182 p. (In Russ.)]
46. Kinane D.F., Stathopoulou P.G., Papapanou P.N. Periodontal diseases. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017;3:17038. DOI: 10.1038/nrdp.2017.38.
47. Ронкати М. Нехирургическое пародонтологическое лечение. М.: Азбука, 2018. 416 с. [Ronkati M. *Nekhirurgicheskoe parodontologicheskoe lechenie*. Moscow: Azbuka; 2018. 416 p. (In Russ.)]
48. Хайбуллина Р.Р., Гильмутдинова Л.Т., Герасимова Л.П., Хайбуллина З.Р. Применение программы медицинской реабилитации пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. №2. С. 242-246. [Khaybullina R.R., Gilmudinova L.T., Gerasimova L.P., Khaybullina Z.R. Application of the medical rehabilitation program to patients with chronic generalized periodontitis of mild severity. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016;2:242-246. (In Russ.)]
49. Рубникович С.П., Майзет А.И., Денисова Ю.Л. Морфологические изменения тканей периодонта при магнитофототерапии // Стоматолог. Минск. 2017. Т. 27. № 4. С. 38-47. [Rubnikovich S.P., Maizet A.I., Denisova Yu.L. Morphological changes of periodontal tissues during magnetophototherapy. *Dentist. Minsk*. 2017;4(27):38-47. (In Russ.)]
50. Ichinose K., Tateyama-Makino R., Miyajima A., Morishita S., Iwamoto T., Yamamoto Y. Decreased Frequency of Mental Workload-Induced Subjective Hot Flashes Through Gum Massage: An Open-Label, Self-Controlled Crossover Trial. *Womens Health Rep. (New Rochelle)*. 2022;3(1):335-343. DOI: 10.1089/whr.2021.0094.
51. Tu Y.K., Gilthorpe M.S. Key statistical and analytical issues for evaluating treatment effects in periodontal research. *Periodontol. 2000*. 2012;59(1):75-88. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2011.00431.x.

## СЛУЧАЙ ГИБЕЛИ В КАНАЛИЗАЦИОННОМ КОЛЛЕКТОРЕ

<sup>1,2</sup>Баринов Е.Х., <sup>1,3</sup>Романова О.Л., <sup>1</sup>Сундуков Д.В., <sup>4</sup>Мальцев А.Е., <sup>2</sup>Скробнев А.В.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8), e-mail: ev.barinov@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия (127473, Делегатская ул., 20, стр. 1)

<sup>3</sup>ФГБНУ НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына РНЦХ имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия (117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3)

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

**Острые и хронические отравления остаются одной из важнейших проблем судебной медицины и анестезиологии-реаниматологии и являются одной из ведущих причин госпитализации и смерти. В судебно-медицинской практике достаточно часто встречаются отравления газообразными веществами, в том числе бытовым газом, состоящим в основном из предельных углеводородов. Предельные углеводороды распространены в природе. Они используются в быту и в промышленности в качестве углеводородного топлива. Наибольший интерес представляют первые четыре члена гомологического ряда предельных углеводородов – метан, этан, пропан и бутан. Эти вещества представляют собой газы. Они вызывают асфиксию, оказывают раздражающее действие на органы дыхания, оказывают наркотическое действие. В статье представлены результаты судебно-медицинской экспертизы трупа мужчины 38 лет, обнаруженного вблизи канализационного коллектора. Показана важность дифференциальной диагностики причины смерти в случае отравления газообразными веществами при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. На основании проведенного исследования можно сделать предварительный вывод о причине смерти мужчины 38 лет: отравление метаном. С целью установления окончательного судебно-медицинского диагноза рекомендовано проведение более подробного гистологического исследования сердца, легких и мозга и гистохимического исследования.**

Ключевые слова: метан, отравление, сердечно-сосудистая недостаточность, дифференциальная диагностика, экспертный случай.

## A CASE OF DEATH IN A SEWER COLLECTOR

<sup>1,2</sup>Barinov E.Kh., <sup>1,3</sup>Romanova O.L., <sup>1</sup>Sundukov D.V., <sup>4</sup>Maltsev A.E., <sup>2</sup>Skrebnev A.V.

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia (117198, Moscow, Miklukho-Maklay St., 8), e-mail: ev.barinov@mail.ru

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, Build. 1)

<sup>3</sup>A.P. Avtsyn research institute of human morphology, Moscow, Russia (117418, Moscow, Tsyurupa St., 3)

<sup>4</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

**Acute and chronic poisoning remains one of the most important issues of forensic medicine and anesthesiology-resuscitation. It is one of the leading causes of hospitalization and death. Poisoning with gaseous substances, including household gas, consisting mainly of marginal hydrocarbons, is quite common in forensic medical practice. Marginal hydrocarbons are common in nature. They are used in everyday life and in industry as a hydrocarbon fuel. Of greatest interest are the first four members of the homologous series of marginal hydrocarbons – methane, ethane, propane and butane. These substances are gases. They cause asphyxia, have an irritating effect on the respiratory organs, have a narcotic effect. The article presents an expert case of establishing the cause of death of a 38-year-old man found near a sewer collector. The importance of differential diagnosis of the cause of death in the presence of cardiovascular diseases is shown. Based on the conducted research and the above material, we can make a preliminary conclusion about the cause of death of a 38-year-old man-methane poisoning. In order to establish a final forensic diagnosis a more detailed histological examination of the heart, lungs and brain is recommended as well as a histochemical study.**

Keywords: methane, poisoning, cardiovascular insufficiency, differential diagnosis, expert case.

### Введение

Острые и хронические отравления остаются одной из важнейших проблем судебной медицины и

являются одной из ведущих причин насильственной смерти [1]. В судебно-медицинской практике достаточно часто встречаются отравления газообразными

веществами, в том числе бытовым газом, состоящим в основном из предельных углеводородов [2].

Наибольший интерес представляют из себя метан, этан, пропан и бутан [3–6]. Они вызывают асфиксию, оказывают раздражающее действие на органы дыхания, оказывают слабое наркотическое действие [7, 8]. При вдыхании этих веществ в высокой концентрации человек быстро теряет сознание, развивается коллапс, смерть наступает от остановки дыхания. Вследствие раздражающего действия газов могут появляться пневмония и отек легких [9, 10].

Первый представитель гомологического ряда предельных углеводородов – метан (бесцветный газ без запаха) [5, 6]. Согласно данным литературы, метан сам по себе не является высокотоксичным соединением, и его 30%-ная примесь в воздухе вызывает лишь некоторые признаки нарушения общего состояния организма. Метан не накапливается в организме человека [7, 8, 11, 12]. Известно, что признаки кислородного голодания появляются при содержании метана в воздухе свыше 25–30% и снижении концентрации кислорода с 21 до 15–16% [13]. Содержание метана во вдыхаемой газовой смеси до 80–90% уже после нескольких вдохов приводит к потере человеком сознания и исчезновению всех рефлексов [10].

Определенную трудность представляет проведение дифференциальной диагностики причин смерти в случае отравлений газовыми смесями на фоне сердечно-сосудистых заболеваний.

#### *Экспертное наблюдение*

В статье представлен случай из практики Бюро судебно-медицинской экспертизы г. Москвы. Труп мужчины 38 лет, без признаков насильственной смерти, был обнаружен у канализационного люка, доставлен в морг в пластиковом пакете.

По результатам проведения судебно-медицинского исследования трупа требовалось проведение дифференциальной диагностики смерти от сердечно-сосудистой недостаточности от смерти в результате отравления метаном.

При исследовании мозга: «На серийных поперечных разрезах вещество головного мозга плотное, влажное, прилипает к лезвию ножа; границы между белым веществом и корой выражены отчетливо, подкорковые ядра располагаются симметрично, на поверхность разреза выступает большое количество крови в виде точек и полос, снимающихся обухом ножа. Варолиев мост и продолговатый мозг – четко рисунка строения, без кровоизлияний. Желудочки мозга щелевидной формы, в полости их содержится прозрачный ликвор. Сосудистые сплетения бледно-фиолетовые, эластичные, располагаются гроздевидно. Эпендима желудочков гладкая, блестящая, сосуды ее резко расширены, полнокровны. Сосуды основания головного мозга имеют тонкие стенки, зияющие просветы, интима их гладкая, без бляшек. Область четвертого желудочка не изменена, в полости его содержится прозрачный ликвор. .... При внутреннем осмотре больших полушарий, мозжечка и стволового отдела кровоизлияний не обнаружено. Масса головного мозга 1234 г. После отделения твердой мозговой оболочки и извлечения головного мозга установлено, что кости свода и основания черепа целы. Произведен разрез кожи и мягких тканей по методу Лешке».

При исследовании сердца: «Сердце неправильной конусовидной формы, верхушка его закруглена,

на ощупь оно плотное. С поверхности обложено жировой тканью толщиной до 0,4 см, располагающейся преимущественно на передней поверхности правых отделов (по ходу венечных сосудов). Эпикард гладкий, прозрачный, блестящий, под эпикардом мелкоочечные кровоизлияния, расположенные диффузно по передней и задней поверхностям. Венечная, передняя и задняя межжелудочковые борозды сердца выражены умеренно. Полости сердца несколько расширены, в них жидкая кровь. Толщина миокарда правого желудочка 0,3 см, левого 1,6 см, межжелудочковой перегородки 1,4 см. Сосочковые мышцы левой половины сердца рельефные, хордальные нити не укорочены, утолщены, белесоваты, не склерозированы. Эндокард гладкий, блестящий, полностью выполняет камеры сердца. Клапанный аппарат сердца сформирован правильно... На поперечных серийных срезах передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии установлено, что стенка циркулярно утолщена, просвет в средней трети сужен до 10%... При продольном рассечении правой венечной артерии и огибающей ветви левой венечной артерии выявлено, что стенка не утолщена. Тип кровоснабжения сердца смешанный. Стенка аорты не утолщена, гладкая, блестящая, сероватого цвета, с единичными фиброзными бляшками».

При исследовании легких и бронхов: «Легочная плевро полупрозрачная, гладкая, блестящая, под ней мелкоочечные, интенсивно красные, диффузно расположенные, местами сливающиеся кровоизлияния. На разрезе ткань легких темно-красная, мелкопористая, с поверхности обильно стекает темно-красная жидкая кровь и умеренное количество пенистой красной жидкости. Тромбов в сосудах легких не обнаружено. Стенки бронхов утолщены, выступают над поверхностью разреза. Слизистая оболочка их белесоватая, в просвете прозрачное слизистое содержимое».

Результаты гистологического исследования сердца, легких, мозга ограничены: «Вторичная кардиомиопатия с диффузным стромагенным кардиосклерозом, с очаговым стромальным липоматозом, с очагами острых дистрофических повреждений в миокарде. Коронароатерофиброз. Застойное венозное полнокровие легких и печени. Гемоциркуляторные нарушения во всех исследованных органах в виде резкого венозного полнокровия, особенно выраженного в области пирамид почек. Очаги острой эмфиземы в легких. Отек легких. Отек мозга. Фиброз мягкой мозговой оболочки, участки выпадения нейронов и нейрофагии в коре мозга».

#### **Обсуждение**

Выявляемые при судебно-медицинской экспертизе трупов и гистологическом исследовании патологические изменения сердца, отсутствие при отравлении метаном специфичных морфологических признаков привело к необходимости дифференциальной диагностики этих двух видов смерти.

Данные гистологического исследования сердца, легких и мозга ограничены. С целью проведения дифференциальной диагностики причины смерти рекомендуется более детальное исследование сердца. Прежде всего, следует обращать внимание на появление выраженного фиброза и липоматоза (последний особенно характерен для алкогольной кардиомиопатии миокарда), на неравномерное кровенаполнение миокарда с чередованием полнокровных участков и

участков миокарда с запустевшими кровеносными сосудами с признаками стаза, наличие сладжа эритроцитов, волнообразную деформацию кардиомиоцитов, признаки фрагментации кардиомиоцитов (признаки ИБС). Возможно проведение морфометрического исследования с измерением диаметра кардиомиоцитов (с целью диагностики гипертрофии миокарда).

В качестве дополнительного метода для проведения дифференциальной диагностики провели оценку темпа умирания. Молниеносный темп умирания характерен для отравления метаном, для сердечно-сосудистой смерти он нехарактерен. Для этого воспользовались комплексом признаков, предложенным В.А. Путинцевым и Д.В. Богомоловым [16–17].

В данном случае темп умирания можно охарактеризовать как молниеносный (длительность до 30 минут).

Это подтверждают следующие признаки:

- крайне слабая выраженность отека мозга, выявляемая макроскопически (индекс значимости 0,29);
- свежие ареактивные кровоизлияния в паренхиму легких и в мозг (индекс значимости 0,16);
- полнокровие капилляров внутренних органов, особенно легких и коры почек (индекс значимости 0,19);
- отсутствие так называемой шоковой перестройки гемодинамики (индекс значимости 0,24);
- отсутствие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, или ДВС-синдрома (полное отсутствие микротромбов или их наличие только в одном органе) и респираторного дистресс-синдрома (индекс значимости 0,19).

Суммарный индекс значимости: 1,07.

Таким образом, для окончательного определения причины смерти рекомендуется более детальное гистологическое исследование сердца и легких с целью выявления или исключения гистологических признаков, характерных для сердечно-сосудистой смерти (волнообразная деформация кардиомиоцитов, характерная для ишемии и развивающаяся уже в ранние ее сроки, паралитическое расширение капилляров со стазами эритроцитов и др.).

Для дальнейшего подтверждения темпа умирания рекомендуется проведение иммуногистохимического окрашивания легкого (выявление экспрессии фибриногена). Именно применение методик ИГХ окрашивания позволяет выявить экссудацию фибриногена еще до его трансформации в фибрин, тем самым подчеркивая малое время, прошедшее с момента развития терминального нарушения легочной гемодинамики.

Диагностическим пределом суммарной значимости морфологических признаков при молниеносном темпе наступления смерти является величина выше 1,07, что и выявлено в данном случае [14, 15]. Выявленные во внутренних органах (сердце, легкие) расстройства кровообращения (венозное полнокровие, капиллярное полнокровие при гистологическом исследовании) характерны для отравлений, а наблюдаемая в легких эмфизема нехарактерна для смерти от сердечно-сосудистой недостаточности. Появление этого гистологического признака характерно для отравлений газообразными веществами.

С учетом возможного отравления метаном проведен судебно-химический анализ, что является обязательным во всех подобных случаях.

Согласно акту судебно-химического исследования, «при судебно-химическом исследовании крови и

внутренних органов от трупа 38 лет установлено следующее: в крови и органах (легком, печени и почке) от трупа Р. методом газовой хроматографии обнаружен бытовой газ (метан)».

## Заключение

По результатам исследования трупа можно сделать предварительные выводы о причине смерти: это отравление метаном – с учетом наличия расстройств кровообращения (венозное полнокровие, капиллярное полнокровие в сердце, мозге и легких, выявленное при гистологическом исследовании) и положительного результата судебно-химического исследования. С целью проведения дальнейшей дифференциальной диагностики рекомендуется более подробное гистологическое исследование сердца и легких и последующее проведение гистохимического исследования [14, 15].

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература / References

1. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А. и др. Окислительный дистресс и его коррекция реамберином у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ // *Общая реаниматология*. 2013. № 9(5). С. 18-23 [Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Vasil'yev S.A. et al. Oxidative distress and its correction with reamberin in atients with acute poisoning by a mixture of psychotropic substances. *General Reanimatology*. 2013;9(5):18. (In Russ.)]
2. Калинина Е.Ю. Токсикологические аспекты судебно-медицинской экспертизы отравлений бытовым газом // *Фундаментальные исследования*. 2015. № 9 (1). С. 1842-1846. [Kalinina E.Yu. Toxicological aspects of forensic medical examination of household gas poisoning. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2015; 9(1): 1842-1846. (In Russ.)]
3. Cáceres M., Gentina J.C., Aroca G. Oxidation of methane by *Methylomicrobium album* and *Methylocystis* sp. in the presence of H<sub>2</sub>S and NH<sub>3</sub>. *Biotechnology Letters*. 2014; 36(1): 69-74.
4. Rosenzweig A.C. Biochemistry: Breaking methane. *Nature*. 2015; 518 (7539): 309-310.
5. Волков В.И. Большой химический справочник. Минск: Современная школа, 2005. [Volkov V.I. Bol'shoi khimicheskii spravochnik. Minsk: Sovremennaya shkola; 2005. (In Russ.)]
6. Белобородов В.Л., Зурабян С.Э., Лузин А.П., Тюкавкина Н.А. Органическая химия. В 2-х т. Т. 1. Москва: Дрофа, 2003. [Beloborodov V.L., Zurabyan S.E., Luzin A.P., Tyukavkina N.A. Organicheskaya khimiya. Vol. 2. Moscow: Drofa; 2003. (In Russ.)]
7. Лазарева Н.В., Левина Э.Н. Вредные вещества в промышленности: справочник. В 3-х т. Т. 1. Ленинград: Химия, 1976. [Lazareva N.V., Levina E.N. Vrednye veshchestva v promyshlennosti: Guide. Vol. 1. Leningrad: Khimiya; 1976. (In Russ.)]
8. Куценко С.А. Основы токсикологии. Санкт-Петербург, 2002. [Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii. St-Petersburg, 2002. (In Russ.)]
9. Лужников Е.А., Ельков А.Н. Медицинская токсикология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Luzhnikov E.A., El'kov A.N. Meditsinskaya toksikologiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)]

10. Пирогов С.Ю., Акулов Л.А., Ведерников М.В. Природный газ. Метан. Справочник. Санкт-Петербург: Профессионал, 2006. 848 с. [Pirogov S.Yu., Akulov L.A., Vedernikov M.V. Prirodnyi gaz. Metan. Spravochnik. St-Peterburg: Professional; 2006. (In Russ.)]
11. Яблочкин В.Д. Судебно-химическая экспертиза при отравлении бытовым сжиженным газом // Судебно-медицинская экспертиза. 1993. № 36 (2). С 38-39. [Yablochkin V.D. Forensic chemical examination in case of poisoning with household liquefied gas. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1993; 36 (2): 38-39 (In Russ.)]
12. Яблочкин В.Д. Судебно-химическое определение метана в трупном материале // Судебно-медицинская экспертиза. 2004. № 47 (2). С. 36-39 [Yablochkin V.D. Forensic chemical determination of methane in cadaveric material. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2004; 47(2): 36-39. (In Russ.)]
13. Брагинская Л.Л. Особенности обмена фосфорных соединений в тканях белых крыс, заправливаемых крекинг-газом // Гигиена труда и охрана здоровья рабочих в нефтяной и нефтехимической промышленности. 1963. Т.2. С. 439-445. [Braginskaya L.L. Features of the exchange of phosphoric compounds in the tissues of white rats baited with cracking gas. *Gigiena truda i okhrana zdorov'ya rabochikh v neftyanoi i neftekhimicheskoi promyshlennosti*. 1963;2:439-445. (In Russ.)]
14. Путинцев В.А., Богомолов Д.В., Богомолова И.Н., Денисова О.П. Определение длительности и темпа умирания по морфологическим признакам (методические рекомендации). ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России. Москва: РИО РЦ СМЭ, 2017. 28 с. [Putintsev V.A., Bogomolov D.V., Bogomolova I.N., Denisova O.P. Opredelenie dlitel'nosti i tempa umiraniya po morfologicheskim priznakam. Methodological recommendations. Moscow, 2017. (In Russ.)]
15. Джувалыков П.Г., Збруева Ю.В., Джувалыков Г.П., Богомолов Д.В., Путинцев В.А. Судебно-медицинская оценка типа и темпа танатогенеза при некоторых видах смерти. Практикум по судебной медицине. Астрахань: Изд-во Астраханского государственного медицинского университета, 2017. 51 с. [Dzhuvalyakov P.G., Zbrueva Yu.V., Bogomolov D.V., Putintsev V.A. Sudebno-meditsinskaya otsenka tipa i tempa tanatogeneza pri nekotorykh vidakh smerti. Praktikum po sudebnoi meditsine. Astrakhan': Astrakhanskii SMU, 2017. 51 p. (In Russ.)]

УДК 616.127-005.8:616.248

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-101-104

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНОЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Носкова Е.В., Симонова Ж.Г.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: simonova-kirov@rambler.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и бронхиальная астма (БА) являются распространенными заболеваниями, обуславливающими высокую смертность, ухудшение прогноза и качества жизни пациентов. Коморбидная патология представляется как серьезная медицинская проблема. Известно, что частота сочетания БА и ИБС составляет от 48% до 61,7%, при этом смерть пациентов с БА в большинстве случаев связана именно с сердечно-сосудистыми событиями. На данный момент точные механизмы того, как БА может причинно способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), до конца не выяснены. Считается, что механизм усиления атерогенеза при БА является многофакторным, включает генетическую предрасположенность, окислительный стресс, хроническое воспаление, продукцию про- и антикоагулянтных факторов. Нередко манифест ИБС у больных бронхиальной астмой формируется с острого инфаркта миокарда. Представленный в статье клинический пример отражает особенности клинической картины, диагностики, лечения острого инфаркта миокарда у пациента с бронхиальной астмой. Анализ описываемой клинической ситуации показывает важность понимания патогенеза заболеваний при их сочетанном течении.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, бронхиальная астма, коморбидность, коронарные артерии.

## ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. FEATURES OF THE CLINICAL COURSE IN A PATIENT WITH BRONCHIAL ASTHMA

Noskova E.V., Simonova Zh.G.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: simonova-kirov@rambler.ru

Coronary heart disease (CHD) and bronchial asthma (BA) are predominantly common diseases that cause high mortality, deterioration of prognosis and quality of life in patients. Comorbid pathology is presented as a serious medical problem. It is known that the frequency of combination of BA and coronary heart disease ranges from 48% to 61.7%, while the death of patients with BA in most cases is associated with cardiovascular events. At the moment, the exact mechanisms of how AD can causally contribute to the development of cardiovascular diseases (CVD) are not fully understood. It is believed that the mechanism of atherogenesis enhancement in AD is multifactorial, including genetic predisposition, oxidative stress, chronic inflammation, production of pro- and anticoagulant factors. Often, the manifest of coronary heart disease in patients with bronchial asthma

is formed with acute myocardial infarction. The clinical example presented in the article reflects the features of the clinical picture, diagnosis, treatment of acute myocardial infarction in a patient with bronchial asthma. The analysis of the described clinical situation shows the importance of understanding the pathogenesis of diseases in their combined course.

Keywords: myocardial infarction, bronchial asthma.

### Введение

В настоящее время в клинической практике актуальным является изучение различных заболеваний при их сочетанном течении. В клинике внутренних болезней распространенным сочетанием является бронхиальная астма (БА) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Ряд исследований показал, что астма была связана с увеличением частоты кардиоваскулярных событий. При оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний следует оценивать и контролировать астму как фактор риска, способствующий заболеваемости и смертности [2, 3]. Для успешного лечения коморбидного пациента важно иметь представление об основных причинах развития сочетанных патологий. В патогенетическом развитии бронхиальной астмы ведущее место занимает хроническая воспалительная реакция слизистой оболочки дыхательных путей, которая приводит к развитию гиперреактивности бронхов и бронхиальной обструкции. При БА развивается системный воспалительный процесс, сопровождающийся продукцией цитокинов, активацией системного окислительного стресса, развивается дисфункция эндотелия [4]. В основе развития ишемической болезни сердца является атеросклероз коронарных артерий. Атеросклероз также рассматривается как системная хроническая воспалительная реакция с аутоиммунным компонентом и участием иммунокомпетентных клеток [5, 6]. Маркеры системного воспаления при БА также могут быть предикторами для развития и прогрессирования атеросклеротического воспаления. ИБС может дебютировать остро – как инфаркт миокарда (ИМ) или внезапная коронарная смерть без предшествующей стенокардии, либо развиваться постепенно, имея периоды стабильного течения в виде хронической стенокардии на фоне фиксированного атеросклероза коронарных артерий и эпизодов обострений, чаще всего на фоне тромбоза на нестабильной атеросклеротической бляшке [7, 8].

### Клиническое наблюдение

Представляем клинический случай из практики отделения неотложной кардиологии КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Пациентка А., 49 лет, 20.05.2022 поступила с жалобами на сжатие за грудиной, потливость, слабость, чувство нехватки воздуха, сухой кашель. Из анамнеза заболевания известно, что ухудшение самочувствия пациентка отметила 20.05.2022 в виде слабости, потливости, ощущения сжатия за грудиной, чувства нехватки воздуха, сухого кашля. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациентка осмотрена врачом, зарегистрирована ЭКГ – синусовый ритм с ЧСС 63/мин. ЭОС горизонтально. Депрессия сегмента ST и отрицательный зубец T в III. Пациентка была транспортирована в КОГБУЗ «Кировская областная больница» Региональный сосудистый центр с диагнозом: ИБС. Впервые возникшая стенокардия. На этапе скорой медицинской помощи пациентке на-

значены: 250 мг ацетилсалициловой кислоты, 300 мг клопидогрела, гепарин 5000 Ед. Из анамнеза следует обратить внимание на активное табакокурение, наличие бронхиальной астмы, гипертонической болезни. Наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен.

При поступлении в Региональный сосудистый центр объективные данные пациентки: общее состояние – средней степени тяжести. Телосложение правильное нормостеническое. Питание повышенное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Периферических отеков нет. Грудная клетка правильной формы. Обе половины ее одинаково участвуют в акте дыхания. Сравнительная топографическая перкуссия легких без особенностей, перкуторно над легкими ясный легочный звук. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. Сатурация 96%. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шумы отсутствуют. АД=150/90 мм рт. ст. ЧСС = пульс = 92 в минуту. Живот нормальной формы, мягкий, при пальпации безболезненный. Лабораторные данные: показатели уровня высокочувствительного тропонина T в крови составили 0,045 нг/мл (норма 0–0,014 нг/мл) с последующим повышением до 0,514 нг/мл. По данным обзорной рентгенограммы, при поступлении очагово-инфильтративных изменений в легких не выявлено. При проведении эхокардиографии при поступлении выявлено расширение левого предсердия (КДРлп – 39 мм. КДОлп – 79 мл. ИКДОлп – 39 мл/м<sup>2</sup> (норма до 34 мл/м<sup>2</sup>). Концентрическое ремоделирование ЛЖ. Признаки гипертрофии правого желудочка. Легочная гипертензия (СДЛА – 41 мм рт. ст.). Глобальная сократимость левого желудочка не нарушена. Фракция выброса левого желудочка по Симпсону 59%. По данным ультразвукового исследования некоронарных артерий выявлены признаки начальных проявлений атеросклероза брахиоцефальных артерий: гемодинамически незначимые стенозы бифуркации правой общей сонной артерии (фиброзно-кальцинированная атеросклеротическая бляшка – 15–20%). Расширение обеих внутренних яремных вен. Кровоток в дистальных отделах обеих подключичных артерий магистральный, симметричный, обычных скоростей. Регистрация ЭКГ в динамике: синусовый ритм с ЧСС 83/мин. ЭОС горизонтально. Отрицательный зубец T в V1-V6 (рис. 1).

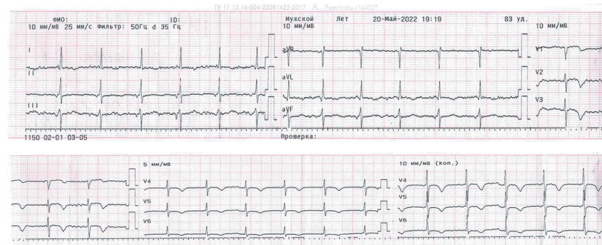


Рис. 1. ЭКГ пациентки: отрицательный зубец T в отведениях V1-V6



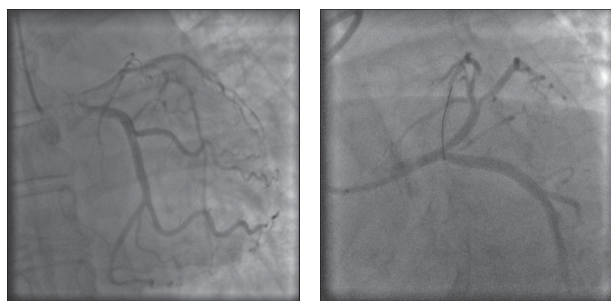


Рис. 2. Коронарные артерии при проведении экстренной КАГ. А. ЛКА-ПНА-диффузный стеноз пр/3-с/3-80-90 %, прямая проекция, 0°. Б. Контрольная ангиограмма после стентирования. ЛКА-ПНА: левая косая проекция, 45°.

На основании анамнеза, объективного состояния, клинико-инструментальных данных пациентке был выставлен диагноз.

Основной диагноз: ИБС. Острый субэндокардиальный передний инфаркт миокарда, от 20.05.2022 (I21.4).

Осложнения основного заболевания: острая сердечная недостаточность (ОСН) I по Killip (I50.9).

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь, III стадия, неконтролируемая. Риск 4 (очень высокий). Целевой уровень АД < 130/79 мм рт. ст. (I11.9). Бронхиальная астма смешанного генеза, средней степени тяжести, персистирующее течение, вне обострения (J45.8). Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий: стеноз правой общей сонной артерии до 15–20% (I70.8).

В экстренном порядке была проведена коронароангиография, по результатам которой выявлены ангиографические признаки стенотического гемодинамически значимого поражения коронарных артерий. Заключение: тип коронарного кровотока – сбалансированный, ближе к левому. ЛКА-ПНА-диффузный стеноз пр/3-с/3-80-90%. Кровоток ТИМІ-2. ПКА – без гемодинамически значимых изменений. Коллективно кардиокомандой принято решение о проведении экстренного стентирования стеноза ПНА, что проведено 2 стентами DES FIREHAWK 3\*31 mm (рис. 2). После чрескожного коронарного вмешательства пациентка была на сутки переведена в блок интенсивной терапии кардиологического отделения, где получала лечение: ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки утром; тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки; аторвастатин 80 мг 1 раз в сутки; верапамил 120 мг 2 раза в сутки; периндоприл 4 мг 1 раз в сутки. В связи со стабильными показателями гемодинамики и данных ЭКГ пациентка была переведена в общую палату кардиологического отделения КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» для дальнейшего лечения.

При дальнейшем обследовании пациентки выявлены изменения в липидном спектре: триглицериды 4,89 ммоль/л; холестерин 7,87 ммоль/л; ЛПВП 1,16 ммоль/л; ЛПНП 4,64 ммоль/л. Нарушение гликемии натощак: глюкоза (венозная кровь) 8,86–6,97 ммоль/л. Пациентка была выписана на 6-е сутки в стабильном состоянии на этап реабилитации со следующим диагнозом.

Основное заболевание: ИБС. Острый субэндокардиальный передний инфаркт миокарда от 20.05.2022 (I21.4).

Осложнения основного заболевания: острая сердечная недостаточность (ОСН), I класс острой сердечной недостаточности по Killip (I50.9).

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь, III стадия, неконтролируемая. Риск 4 (очень высокий). Целевой уровень АД < 130/79 мм рт. ст. (I11.9). Бронхиальная астма смешанного генеза, средней степени тяжести, персистирующее течение, вне обострения (J45.8). Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий: стеноз правой общей сонной артерии до 15–20% (I70.8). Дислипидемия.

Манипуляция: транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование ПНА (2 стента DES).

При выписке из клиники пациентке даны рекомендации по медикаментозной терапии и коррекции факторов риска (отказ от курения), а также диспансерное наблюдение у кардиолога и липидолога, пульмонолога по месту постоянного проживания.

## Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует сочетание инфаркта миокарда и бронхиальной астмы. Своевременная диагностика определила немедленное проведение высокотехнологичного лечения с благоприятным исходом для пациентки. Инфаркт миокарда у относительно молодых больных (до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин) может быть следствием гетерозиготной семейной гиперлипидемии [9]. В таких ситуациях показаны генетическое тестирование и каскадный скрининг. Значительные трудности вызывают атипичные формы инфаркта миокарда – когда в дебюте клинических проявлений заболевания нет типичной ангинозной боли, а присутствуют ее эквиваленты (одышка, головокружение, нарушения ритма) [10, 11]. В данном клиническом наблюдении у пациентки отсутствовали типичные ангинозные боли.

Таким образом, активное выявление факторов сердечно-сосудистого риска, оценка жалоб, проведение рутинных лабораторных и инструментальных методов исследования являются основополагающими показателями эффективного своевременного выявления инфаркта миокарда у коморбидных пациентов.

## Заключение

Приведенное в настоящей статье клиническое наблюдение призвано акцентировать внимание врачей-кардиологов на определенной встречаемости в реальной клинической практике случаев манифестации ишемической болезни сердца начиная с острого инфаркта миокарда у пациентов с бронхиальной астмой. На амбулаторном этапе ведения коморбидных пациентов необходимы тщательный контроль приверженности к назначенной терапии.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература / References

1. Верткин А.Л. Коморбидный пациент: руководство для практических врачей. М.: Издательство «Исток», 2015. [Vertkin A.L. Comorbid patient: Guide. Moscow: Istok; 2015. (In Russ.)]
2. Pollevick M.E., Xu K.Y., Mhango G. et al. The Relationship Between Asthma and Cardiovascular Disease: An

Examination of the Framingham Offspring Study. *Chest*. 2021 Apr;159(4):1338-1345. DOI: 10.1016/j.chest.2020.11.053.

3. Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И., Мельник А.В., Астраков С.В. Бронхиальная астма и коморбидные состояния. Вариант генетических полиморфизмов NO синтетаз // Современные проблемы науки и образования. 2020. №4. [Stafeev A.N., Logvinenko N.I., Mel'nik A.V., Astrakov S.V. Bronchial asthma and comorbid conditions. Variant of genetic polymorphisms of NO synthetases. *Modern problems of science and education*. 2020;4. DOI: 10.17513/spno.30062. (In Russ.)]

4. Загидуллин Н.Ш., Валаева К.Ф., Гассанов Т. и др. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции // Кардиология. 2010. Т. 50. №5. С. 54–60. [Zagidullin N.Sh., Valaeva K.F., Gassanov T. et al. The significance of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases and methods of its drug correction. *Kardiologiya*. 2010; 50(5): 54–60. (In Russ.)]

5. Li H., Sun K., Zhao R. et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*. 2018. Jan 1;10(1):185-196. DOI: 10.2741/s508. PMID: 28930526.

6. Лобанова Н.Ю., Чичерина Е.Н. Индекс коронарной кальцификации как неинвазивный маркер тяжелого атеросклеротического поражения коронарных сосудов // Вятский медицинский вестник. 2022. №2 (74). С. 110-113. [Lobanova N.Yu., Chicherina E.N. Cardiac calcium score as a noninvasive marker of severe atherosclerotic damage in coronary vessels: a clinical case analysis. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022;(2-74):110-113. DOI

10.24412/2220-7880-2022-2-110-113. (In Russ.)]

7. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J*. 2019;43:237–269. DOI.org/10.1093/eurheartj/ehy462.

8. Wang H.H., Garruti G., Liu M., Portincasa P., Wang D.Q. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances In reverse Cholesterol Transport. *Ann. Hepatol*. 2017. Nov; 16 (Suppl. 1: s3-105.);s27-s42. DOI: 10.5604/01.3001.0010.5495.

9. Григорьева Н.Ю., Илюшина Т.П., Колосова К.С. и соавторы. Особенности клинического течения хронической ишемической болезни сердца у больных с бронхиальной астмой // Архив внутренней медицины. 2020. Т. 10. №2. С. 131-138. [Grigor'yeva N.Yu., Ilyushina T.P., Kolosova K.S. and co-authors. Features of the clinical course of chronic coronary heart disease in patients with bronchial asthma. *Archive of Internal Medicine*. 2020; 10(2): 131-138. (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-131-138.

10. Cao Y., Chen S., Chen X. et al. Global trends in the incidence and mortality of asthma from 1990 to 2019: An age-period-cohort analysis using the global burden of disease study 2019. *Front Public Health*. 2022. Nov 22;10:1036674. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1036674.

11. Бродская О.Н. Коморбидные заболевания при бронхиальной астме // Практическая пульмонология. 2017. № 2. С. 3-17. [Brodskaia O.N. Comorbid diseases in bronchial asthma. *Practical Pulmonology*. 2017;2:3-17. (In Russ.)]

УДК 618.176

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-104-107

## ОПЫТ КОНСЕРВАТИВНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ СО ВТОРИЧНОЙ ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ НА ФОНЕ МАКРОАДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

<sup>1</sup>Чернова М.О., <sup>1</sup>Константинова О.Д., <sup>2</sup>Комлева Н.В., <sup>1</sup>Козлова В.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6), e-mail: office@orgma.ru

<sup>2</sup>ГАУЗ «Областная детская клиническая больница, Оренбург, Россия (460006, г. Оренбург, ул. Рыбаковская, 3), e-mail: odkb@mail.ru

**Нарушения менструального цикла, возникающие в подростковом возрасте, распространены и разнообразны по характеру. Одной из причин такого рода нарушений может стать патология центрального гипоталамо-гипофизарного генеза, сопровождающаяся повышением концентрации в крови гормона пролактина. Вследствие этого у девушек-подростков часто возникают нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, вплоть до аменореи. С целью исключения возможных причин олиго- или аменореи возникает необходимость проведения лабораторного анализа гормонального профиля с тщательным контролем уровня пролактина и МРТ-диагностики головного мозга, которая может выявить вероятные аденомы гипофиза. В статье рассмотрен клинический случай возникновения вторичной олигоменореи на фоне макроаденомы гипофиза у девушки-подростка. Проведен анализ анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. Оценены информативность проведенных методов диагностики и эффективность своевременного консервативного лечения.**

**Ключевые слова:** вторичная олигоменорея, макроаденома гипофиза, пролактинома, гиперпролактинемия, каберголин, девушки-подростки.

## EXPERIENCE IN CONSERVATIVE MANAGEMENT OF A PATIENT WITH SECONDARY OLIGOMENORRHEA AGAINST THE BACKGROUND OF PITUITARY MACROADENOMA

<sup>1</sup>Chernova M.O., <sup>1</sup>Konstantinova O.D., <sup>2</sup>Komleva N.V., <sup>1</sup>Kozlova V.A.

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya St., 6), e-mail: office@orgma.ru

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russia (460006, Orenburg, Rybakovskaya St., 3), e-mail: odkb@mail.ru

**Menstrual irregularities are often correlated with causes of central hypothalamic-pituitary origin and may be accompanied by an increase in prolactin concentration in the blood. As a result, adolescent girls often experience menstrual irregularities of the type of oligomenorrhea, up to amenorrhea. In order to exclude possible causes of oligo- or amenorrhea, it becomes necessary to conduct a laboratory analysis of the hormonal profile with a targeted control of the level of prolactin and MRI diagnostics of the brain, which can reveal probable pituitary adenomas. The article considers the clinical picture of secondary oligomenorrhea against the background of pituitary macroadenoma in a teenage girl. The article discusses the clinical picture of secondary oligomenorrhea against the background of pituitary macroadenoma in a teenage girl. Anamnestic data, laboratory and instrumental examination findings have been analyzed. Diagnostic efficacy of the diagnostic tests used and effectiveness of timely conservative treatment have been assessed.**

Keywords: secondary oligomenorrhea, pituitary macroadenoma, prolactinoma, hyperprolactinemia, cabergoline, adolescent girls.

## Введение

Нарушения менструального цикла в подростковом возрасте распространены, и их варианты очень широки, что в основном связано с незрелостью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [1]. По данным клиницистов, среди девушек с различными нарушениями менструальной функции высока частота (27,5%) гиперпролактинемии [2]. Олигоменорея, сопровождающаяся гиперпролактинемией, наиболее часто возникает вследствие нарушений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в виде опухолей хиазмально-селлярной области [3, 4]. Возникновение нарушений менструального цикла является одной из важнейших гинекологических проблем в подростковом возрасте, требующих коррекции, поэтому необходимо исключать органические и структурные причины [1]. Пролактиномы (микро- и макроаденомы) являются одной из наиболее частых причин стойкой гиперпролактинемии и встречаются в 40% всех случаев выявления гормонально-активных опухолей гипофиза [5, 6]. Из них макропролактиномы встречаются реже и менее изучены, чем заслуживают пристального изучения особенностей, темпов роста и клинической симптоматики [5]. Необходимо своевременное проведение консервативной терапии, чтобы свести к минимуму возможность развития осложнений, связанных с репродуктивной функцией в будущем [1, 8]. Медикаментозная терапия агонистами дофамина при синдроме гиперпролактинемии является наиболее целесообразной с точки зрения патогенеза заболевания, в результате чего снижаются синтез и секреция гормона пролактина и уменьшаются размеры аденомы гипофиза [7, 9, 10].

## Материал и методы

Проведен анализ медицинской амбулаторной карты пациентки (форма № 025/у) с диагнозом: Синдром гиперпролактинемии. Макроаденома гипофиза. Вторичная олигоменорея. Наблюдение и лечение осуществлялись акушером-гинекологом детского и подросткового возраста и эндокринологом консультативно-диагностического центра ГАУЗ «Областная детская клиническая больница». В статье рассмотрены вариант клинического течения, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценены информативность методов диагностики и эффективность своевременного консервативного лечения синдрома гиперпролактинемии у пациентки с вторичной олигоменореей.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Д. 15 лет, родилась от I неосложненной беременности, I срочных родов, массой 3150 г, рост 51 см. Девочка росла и развивалась соответ-

ственно возрасту. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, пневмония. Травмы, операции, гемотрансфузии отрицает. Аллергологический анамнез – без особенностей. Наследственность по сахарному диабету, онкологической патологии, сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена. У матери менархе в 14 лет, менструальный цикл регулярный, менструации умеренные безболезненные.

Пациентка с 14-летнего возраста начала заниматься спортом (волейбол). С 15 лет стала отмечать избыточную прибавку веса. В возрасте 15 лет 8 месяцев обратилась к детскому гинекологу ГАУЗ «ОДКБ» с жалобами на скудные, нерегулярные менструации.

Из гинекологического анамнеза выяснено, что менархе в 14 лет 6 месяцев. В течение полугодия менструации по 3 дня через 30 дней, безболезненные. Впервые с 15 лет произошла задержка менструации на 4 месяца. Далее менструальный цикл стал нерегулярным, кровянистые выделения скудные.

Пациентке проведено комплексное обследование. Рост 165 см, вес 70,5 кг, ИМТ 25,9. По данным объективного осмотра общее состояние девочки удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, чистые. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Молочные железы расположены симметрично, мягкие, безболезненные, выделений из сосков нет. АД 100/70 мм рт. ст., пульс ритмичный 78 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. В области бедер отмечены белые стрии. Стул, мочеиспускание не нарушены. Половое развитие Ма3Ах3Рв3Ме2. Наружные половые органы без особенностей: клитор не гипертрофирован, гимен кольцевидный, слизистая вульвы розового цвета, выделения – бели в умеренном количестве. При осмотре *per rectum* матка подвижная, безболезненная, придатки эластичные, с обеих сторон безболезненные.

Показатели клинического и биохимического анализов крови были в пределах возрастной нормы, уровень гормонов: ЛГ – 17,68 (N 1–11,4) мМЕ/мл; ФСГ – 6,77 (N 1,7–7,7) мМЕ/мл; пролактин – 9497 (N 102–496) мМЕ/мл; тестостерон – 2,44 (N 0,046–3,81) нмоль/л. В гормональном статусе отмечены повышенные уровни лютеинизирующего гормона и пролактина.

При проведении УЗИ органов малого таза на момент обращения были выявлены нормальные размеры матки (42 мм x 32 мм x 48 мм), М-эхо 6,6 мм, нормальные размеры яичников (правый: 31 мм x 22 мм x 21 мм, левый: 30 мм x 22 мм x 20 мм) с мелкофолликулярной структурой, эхо-признаками незрелости фолликулярного аппарата.

Мазок I степени чистоты влагалища.

Врачом-гинекологом на основе вышеизложенных обследований был поставлен клинический диагноз: Вторичная олигоменорея. Гиперпролактинемия. Подозрение на аденому гипофиза.

Пациентка была направлена на консультацию к нейрохирургу, эндокринологу, офтальмологу.

Консультация врача-офтальмолога. При обследовании глазного дна выявлены бледность диска зрительного нерва (ДЗН), расширение вен сетчатки. Заключение: Ангиопатия сетчатки.

При консультировании детским эндокринологом пациентке было проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы, определен уровень гормонов щитовидной железы: ТТГ – 2,57 (N 0,23–3,4) мкМЕ/л; Т4 свободный – 15 (N 10–23,3) нмоль/л.

Заключение: Патологии со стороны щитовидной железы не выявлено.

При консультации врача-нейрохирурга была назначена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга как наиболее информативный метод в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. Заключение МРТ головного мозга: МР-картина макроаденомы гипофиза с супраселлярным ростом без компрессии хиазмы и зрительных нервов размерами 9,3 x 11,6 x 13,4 мм.

С учетом данных анамнеза заболевания, результатов лабораторных и инструментальных обследований пациентке был выставлен диагноз: «Вторичная олигоменорея. Аденома (пролактинома) гипофиза с супраселлярным ростом. Ангиопатия сетчатки».

Пациентке амбулаторно назначено лечение агонистом дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов, препаратом пролонгированного действия 3-го поколения – каберголином (достинекс) 0,5 мг (1 таблетка) 2 раза в неделю перорально, на протяжении 4 недель, с последующим контролем пролактина 1 раз в месяц. Динамическое наблюдение осуществлялось неврологом, эндокринологом, офтальмологом, гинекологом. Рекомендованы ведение менструального календаря, соблюдение режима дня и питания. Осмотр специалистов через 1 месяц.

Через месяц пациентка обратилась к врачу-гинекологу детского и подросткового возраста в ГАУЗ «ОДКБ» для планового осмотра. Была отмечена положительная динамика: уровень пролактина на фоне получаемой терапии значительно снизился (378,75 мкМЕ/мл), восстановилась нормальная менструация, умеренная, безболезненная, продолжительностью 7 дней. Пациентке была изменена доза препарата каберголин (достинекс) до 0,75 мг в неделю (1 таблетка в понедельник, 1/2 таблетки в четверг).

При контрольном посещении специалистов (гинеколога, эндокринолога, офтальмолога, нейрохирурга) через 3 месяца проведено обследование пациентки. Менструальный цикл восстановился, продолжительность 30 дней, менструации по 6–7 дней, умеренные, безболезненные. По УЗ-исследованию гениталий размеры матки (53 мм x 35 мм x 48 мм) нормальные, М-эхо 7 мм, размеры яичников (правый: 33 мм x 20 мм x 21 мм, левый: 32 мм x 23 мм x 21 мм) структура мультифолликулярная. Уровень пролактина в крови составил 231 мкМЕ/мл. Исходя из положительной динамики клинического течения заболевания была снижена доза препарата каберголин (достинекс) до 0,25 мг (1/2 таблетки 1 раз в неделю) с последующим контролем уровня пролактина в крови.

На следующем контрольном приеме гинеколога (через 3 месяца) в гормональном профиле отмечено повышение уровня пролактина до 703 мкМЕ/мл. Причина, со слов пациентки, в нерегулярном приеме препарата каберголина (достинекса) на фоне стресса (выпускные экзамены). Менструальный цикл оставался регулярным, через 30 дней, менструации по 5–7 дней, умеренные, безболезненные. Кроме того, девочка предъявляла жалобы на нагрубание и болезненность молочных желез в течение последних месяцев перед ожидаемой менструацией. Пациентке была назначена медикаментозная терапия комплексным гомеопатическим препаратом на основе *Vitex agnus castus* (мастодинон) в дозировке 30 капель внутрь, 2 раза в сутки (утром и вечером), на протяжении 3 месяцев, продолжение приема каберголина в дозе 25 мг 1 раз в неделю.

Консультации врача-офтальмолога. При осмотре патологии со стороны органов зрения не выявлено.

При проведении контрольного МРТ головного мозга выявлен регресс хиазмально-селлярной области (макроаденомы гипофиза), признаки кисты кармана Ратке.

Уровень пролактина на фоне терапии при последующем посещении гинеколога через 3 месяца составил 228 мкМЕ/мл, пациентка жалоб не предъявляла, менструальный цикл сохранялся регулярным, менструации по 5–7 дней. Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность медикаментозной терапии без оперативного вмешательства.

Динамическое наблюдение пациентки осуществлялось гинекологом детского и подросткового возраста до 18 лет. Жалобы отсутствовали, сохранялся регулярный менструальный цикл (менструации по 6–7 дней, через 28 дней, умеренные, безболезненные), уровень пролактина находился в пределах референсных значений. Девушка передана для наблюдения во взрослую гинекологическую службу.

## Обсуждение

Проведение консервативной терапии в представленном клиническом случае, учитывая возрастную группу пациентки, явилось наиболее целесообразным. Лечение препаратом каберголин (достинекс) было эффективным. Отмечен регресс макроаденомы гипофиза, уровень пролактина сохранялся в пределах референсных значений, восстановился менструальный цикл у девушки-подростка, что подтверждает возможность консервативного лечения без хирургического вмешательства. Основными методами диагностики являются лабораторный анализ гормонального профиля с прицельным контролем уровня пролактина и проведение МРТ головного мозга в динамике.

## Заключение

Данный клинический случай подтверждает возможность консервативного медикаментозного лечения макроаденомы гипофиза с положительной динамикой без оперативных вмешательств.

Менструальная функция – это индикатор репродуктивного здоровья девушек-подростков. Ранняя диагностика нарушений менструального цикла позволяет, благодаря взаимодействию акушеров-гинекологов и смежных специалистов, выработать правильную тактику ведения пациенток в период становления менструальной функции.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература / References

1. Deligeoroglou E., Creatsas G. Menstrual disorders. *Endocr. Dev.* 2012;22:160-170.
2. Хомасуридзе А.Г., Чопикашвили Н.А., Кристесашвили Д.И. Клинико-гормональные особенности гиперпролактинемии в периоде становления репродуктивной системы у девушек // *Акушерство и гинекология.* 2010. № 4. С. 87-89. [Khomasuridze A.G., Chopikashvili N.A., Kristesashvili D.I. Clinical and hormonal features of hyperprolactinemia in the period of formation of the reproductive system in girls. *Obstetrics and Gynecology.* 2010;4:87-89. (In Russ.)]
3. Аменорея и олигоменорея. Клинические рекомендации (N91, N91.0, N91.1, N91.2, N91.3, N91.4, N91.5). Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 2021. [Amenoreya i oligomenoreya. Clinical recommendations (N91, N91.0, N91.1, N91.2, N91.3, N91.4, N91.5). Moscow, 2021. (In Russ.)]
4. Астафьева Л.И., Марова Е.И., Кадашев Б.А., Коршунов А.Г. Сравнительное исследование пролактинсекретирующих и гормонально-неактивных аденом гипофиза у больных с умеренной гиперпролактинемией // *Проблемы Эндокринологии.* 2006. Т.52. №3. С.30-33. [Astaf'yeva L.I., Marova E.I., Kadashev B.A., Korshunov A.G. Comparative study of prolactin-secreting and hormone-inactive pituitary adenomas in patients with moderate hyperprolactinemia. *Problems of Endocrinology.* 2006;52(3):30-33. (In Russ.)]
5. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Дедов И.И. и др. Различия в клинической симптоматике и ответе макропролактином на терапию агонистами дофамина у мужчин и женщин // *Проблемы Эндокринологии.* 2011. Т.57. №3. С.11-16. [Astaf'yeva L.I., Kadashev B.A., Dedov I.I. et al. Differences in clinical symptoms and response of macroprolactin to therapy with dopamine agonists in men and women. *Problems of Endocrinology.* 2011;57(3):11-16. (In Russ.)]
6. Григорян О.Р., Ларина А.А., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемия в практике гинеколога: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // *Проблемы репродукции.* 2013. №4. С.14-20. [Grigoryan O.R., Larina A.A., Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A. Hyperprolactinemia in the practice of a gynecologist: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. *Problems of Reproduction.* 2013;4:14-20. (In Russ.)]
7. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии // *Проблемы Эндокринологии.* 2013. Т.59. №6. С.19-26. [Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A. et al. Federal clinical guidelines for the clinic, diagnosis, differential diagnosis and methods of treatment of hyperprolactinemia. *Problems of Endocrinology.* 2013;59(6):19-26. (In Russ.)]
8. Иловайская И.А. Гиперпролактинемия в акушерско-гинекологической практике // *Акушерство и гинекология.* 2017. № 4. С. 149-154. [Ilovayskaya I.A. Hyperprolactinemia in obstetric and gynecological practice. *Obstetrics and Gynecology.* 2017;4:149-154. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2017.4.149-54.
9. Felipe F. Casanueva, Mark E. Molitch et. al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology.* 2006. 65. P. 265–273.
10. De Sousa SMC. Dopamine agonist therapy for prolactinomas: do we need to rethink the place of surgery in prolactinoma management? *Endocr. Oncol.* 2022. Apr 21;2(1):R31-R50.

## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ЭТАПНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СЕКВЕНЦИИ VATER У НОВОРОЖДЕННОГО

<sup>1,2</sup>Кацупеев В.Б., <sup>1</sup>Бабич И.И., <sup>2</sup>Лейга А.В., <sup>1</sup>Лукаш Ю.В., <sup>1</sup>Клюка И.В., <sup>2</sup>Богданов С.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: lukash\_yv@rostgmu.ru

<sup>2</sup>ГБУ РО «Городская клиническая больница № 20», Ростов-на-Дону, Россия (344091, г. Ростов-на-Дону, пр. Коммунистический, 39)

Сочетание множественных врожденных пороков развития (МВПР) у новорожденных всегда представляет определенный клинический интерес, а сложность выбора персонализированной хирургической тактики, учитывая неуклонный количественный рост и многообразие таких пациентов, является актуальной проблемой в современной медицине и темой для обсуждения. Обмен клиническим опытом ведения таких пациентов с обсуждением порядка, вида и объема оказываемой помощи позволит сформулировать оптимальные алгоритмы диагностики и этапной хирургической коррекции выявленных пороков развития. В связи с редкостью данного вида сочетанной врожденной патологии (1,5% случаев среди новорожденных с атрезией пищевода) мы представляем клинический случай с хорошим прогнозом из нашей практики, учитывая, что в литературе описано всего около 300 подобных наблюдений, а исследования, изучающие атрезию пищевода и аноректальные пороки в составе ассоциации аномалий, довольно редки.

Ключевые слова: множественные врожденные пороки развития, секвенция VATER, VACTERL ассоциация, атрезия пищевода, атрезия ануса.

## A RARE CASE OF STAGED SURGICAL CORRECTION OF THE VATER SEQUENCE IN A NEWBORN

<sup>1,2</sup>Katsupeev V.B., <sup>1</sup>Babich I.I., <sup>2</sup>Leyga A.V., <sup>1</sup>Lukash Yu.V., <sup>1</sup>Klyuka I.V., <sup>2</sup>Bogdanov S.V.

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy Lane, 29), e-mail: lukash\_yv@rostgmu.ru

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 20, Rostov-on-Don, Russia (344091, Rostov-on-Don, Kommunisticheskiy Ave., 39)

The combination of multiple congenital malformations (MCHD) in newborns is always of particular clinical interest, and the difficulty of choosing a personalized surgical approach, given the steady quantitative growth and diversity of such patients, is an urgent problem in modern medicine and a topic for discussion. The exchange of clinical experience in the management of such patients with a discussion of the order, type and volume of care provided will allow us to find out optimal algorithms for diagnosing and staged surgical treatment for identified malformations. Due to the rarity of this type of combined congenital pathology (1.5% of cases among newborns with esophageal atresia), we present a clinical case with a good prognosis from our practice, given that only about 300 such cases have been described in the literature, and studies investigating esophageal atresia and anorectal malformations as part of associated anomalies are quite rare.

Keywords: multiple congenital malformations, VATER sequence, VACTERL association, esophageal atresia, anus atresia.

### Введение

Сочетание множественных врожденных пороков развития (МВПР) у новорожденных всегда представляет определенный клинический интерес, а сложность выбора персонализированной хирургической тактики, учитывая неуклонный количественный рост и многообразие таких пациентов, является актуальной проблемой в современной медицине и темой для обсуждения [1, 2]. Обмен клиническим опытом ведения таких пациентов с обсуждением порядка, вида и объема оказываемой помощи позволит сформулировать оптимальные алгоритмы диагностики и этапной хирургической коррекции выявленных пороков развития. В связи с редкостью данного вида сочетанной врожденной патологии (1,5% случаев среди

новорожденных с атрезией пищевода) мы представляем клинический случай с хорошим прогнозом из нашей практики, учитывая, что в литературе описано всего около 300 подобных наблюдений, а исследования, изучающие атрезию пищевода и аноректальные пороки в составе ассоциации аномалий, довольно редки [3–5].

В описываемом наблюдении речь идет об атрезии пищевода с нижним трахеопищеводным свищом, высокой надлеваторной атрезией ануса в сочетании с мультикистозной дисплазией правой почки с obstructивной уropатией в виде левостороннего гидронефроза II степени (по SFU (society of fetal urology)) и ротацией левой почки. При выполнении обзорных рентгенологических исследований патологии по-

звоночного столба выявлено не было, тем не менее мы рассматриваем данный клинический случай как проявление секвенции, или ассоциации VACTERL или VATER (такая аббревиатура возможна при отсутствии у новорожденного дефектов костей L и порока сердца C) [6, 7].

Как известно, диагноз правомочен, если хотя бы три из перечисленных семи симптомов присутствуют у новорожденного, что в описываемом случае является приемлемым. Секвенция VACTERL встречается с частотой 1 на 10 000 – 40 000 новорожденных, а патогенетически является проявлением дефекта развития мезенхимы [8–11].

#### Клиническое наблюдение

Мальчик Т., родился 03.05.2022 в 10.00 в акушерском отделении МБУЗ «Городская больница № 7» г. Ростова-на-Дону от женщины 26 лет с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом – эндометриоз, бесплодие в течение 2,5 года; от 1-й беременности, протекавшей на фоне ретрохориальной гематомы в 6 недель, задержки развития плода с 12-й недели. По данным пренатальной ультразвуковой диагностики в 26 недель выявлен врожденный порок развития (ВПР) плода в виде мультикистозной дисплазии правой почки.

Родоразрешение выполнено в сроке гестации 36 недель оперативным путем. При рождении: масса ребенка 2840 г, рост – 48 см, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов, общее состояние расценено как средне-тяжелое. При первичном осмотре диагностированы атрезия ануса и атрезия пищевода. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) подтвержден антенатальный диагноз: ВПР почек – мультикистозная дисплазия правой почки с тазовой дистопией, гидронефротическая трансформация единственной левой почки. При проведении дополнительных методов исследования диагноз детализирован: высокая атрезия ануса и прямой кишки, атрезия пищевода с дистальным трахеопищеводным свищем. Имеющееся сочетание врожденных пороков развития у ребенка расценено как VATER секвенция. Пациент был переведен в отделение детской и пластической хирургии ГБУ РО «Городская клиническая больница № 20», г. Ростова-на-Дону.

На вторые сутки нижнесрединным доступом ребенку выполнена брюшно-промежностная проктопластика с ушиванием ректо-уретрального свища. На третьи сутки выполнена правосторонняя экстраплевральная торакотомия, разъединение трахеопищеводного свища (выявлен диастаз между концами пищевода более 3 см), лапаротомия, гастростомия по Кадеру, шейная эзофагостомия. В послеоперационном периоде после спонтанного отхождения уретрального катетера и безуспешной повторной попытки катетеризации, уретроцистоскопии, выявившей врожденную контрактуру шейки мочевого пузыря, ребенку дополнительно наложена эпицистостома.

В дальнейшем состоянии оставалось тяжелым, проводились аппаратная ИВЛ с периодической санацией трахеобронхиального дерева, антибактериальная, противогрибковая, симптоматическая терапия, инотропная поддержка, выполнялась коррекция дефицита плазменных факторов свертывания крови и анемии тяжелой степени. На четвертые сутки после операции начато энтеральное кормление через гастростому смесью «Nutrilon Пепти Гастро». У ребенка регистрировался ежедневный самостоятельный стул

через сформированный анус, мочеотделение самостоятельное и по цистостоме. На 10-е сутки ребенок экстубирован, переведен на респираторную поддержку в режиме CPAP (Continuous Positive Airway Pressure).

За время нахождения в ДАРО состояние ребенка стабилизировалось, энтеральное питание проводилось через гастростому, мочеотделение самостоятельное и по цистостоме.

Через три недели после операции ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных и еще через две недели выписан на амбулаторное лечение.

Таким образом, в периоде новорожденности в качестве первого этапа коррекции имеющихся пороков развития ребенку выполнены брюшно-промежностная проктопластика, шейная эзофагостомия, гастростомия и эпицистостомия. Наличие гидронефротической трансформации левой почки II степени не требовало хирургической коррекции и нуждалось в динамическом наблюдении.

Вторым этапом в возрасте 3 месяцев, с учетом того, что моча начала отходить через уретру, ребенку выполнена микционная цистоуретрография, выявившая отсутствие проявлений инфравезикальной обструкции. Цистостомическая трубка удалена. При контрольном плановом УЗИ мочевого пузыря остаточной мочи не выявлено. Имеющаяся контрактура в области шейки мочевого пузыря была расценена как проявление послеоперационного отека в области шейки мочевого пузыря после проведенной брюшно-промежностной проктопластики.

#### Обсуждение

Третьим этапом в возрасте одного года ребенку планируется выполнение пластики пищевода. В связи с этим при рождении была выполнена брюшно-промежностная проктопластика без предварительной сигмостомии с целью максимального сохранения петель толстой кишки для выкраивания толстокишечного трансплантата при выполнении в последующем загрудинной эзофагопластики. Возможность первичной брюшно-промежностной проктопластики в периоде новорожденности в настоящее время считается дискутабельной, и многие клиники при высоких надлежательных атрезиях предпочитают этапные операции с предварительной сигмостомией. Однако, исходя из нашего опыта, первичная брюшно-промежностная проктопластика вполне допустима и оправдана при общем стабильном состоянии новорожденного.

Представленное редкое клиническое наблюдение новорожденного ребенка со множественными врожденными пороками развития (секвенция VATER) иллюстрирует всю сложность разработки индивидуальной стратегии по выбору объема и этапности хирургической коррекции сочетанных пороков развития.

#### Заключение

Ассоциация VATER является сравнительно редким и тяжелым врожденным заболеванием, коррекция которого для получения хорошего прогноза требует в большинстве случаев не только проведения серии оперативных вмешательств в раннем постнатальном периоде, но и целого ряда отсроченных операций в течение всего первого года жизни. Достигнув определенных успехов в выживании и реабилитации детей со множественными пороками развития с доказанной генетической этиологией, к которым

можно отнести и секвенцию VATER, с одной стороны, современная медицина согласно эволюционной генетике приводит к еще большему необратимому накоплению вредных мутаций в геноме человека, блокируя процесс естественного отбора. Риск рождения в последующих родах ребенка с синдромом VATER достигает 50%. С другой стороны, достижения современной медицины позволяют увеличить выживаемость этих пациентов и обеспечивают удовлетворительное или хорошее качество жизни. Этот вопрос очень сложен и не имеет однозначного ответа, однако несомненно, что максимально ранняя (до 20-й недели) пренатальная диагностика множественных пороков развития у плода и последующая возможность прерывания беременности должны стать вариантом осознанного и информированного выбора каждой семьи и представляются наиболее перспективным направлением в долгосрочной перспективе.

### Комментарий редакции

Редакция журнала «Вятский медицинский вестник» обращает внимание на то, что авторами избрана довольно дискуссионная, во всяком случае не общепринятая, тактика выполнения первичной брюшно-промежностной проктопластики у новорожденного. Конечно, коллеги были поставлены в труднейшую практическую ситуацию и вышли из нее с честью. Победителей не судят (ребенок жив, удовлетворительно развивается, готовится к очередному этапу оперативного лечения – замещению пищевода кишечным трансплантатом), но редакция приглашает специалистов в области неонатальной хирургии к широкому обсуждению полученных результатов.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература / References

1. Козлов Ю.А., Ковальков К.А., Чубко Д.М., Барадиева П.Ж., Тимофеев А.Д. и др. VACTERL-ассоциация врожденных пороков развития – взгляд хирурга // Российский вестник детской хирургии, реаниматологии и анестезиологии. 2016. Т. VI. № 3. С. 95-101. [Kozlov Yu.A., Koval'kov K.A., Chubko D.M., Baradieva P.Zh., Timofeev A.D. et al. VACTERL association of inborn birth defects – a surgeon's opinion. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, reanimatologii i anesteziologii*. 2016;VI(3):95-101. (In Russ.)]
2. Туманова У.Н., Ляпин В.М., Буров А.А., Подуровская Ю.Л., Зарецкая Н.В. и др. VACTERL ассоциация у новорожденного: посмертная КТ и МРТ визуализация при патологоанатомическом исследовании // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2017. Т.7. № 2. С. 191-208. [Tumanova U.N., Lyarin V.M., Burov A.A., Podurovskaya Yu.L., Zaretskaya N.V. et al. VACTERL association of newborn: postmortem CT and MRI imaging for autopsy. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki*. 2017;7(2):191-208. (In Russ.)] DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-191-208.

3. Козлов Ю.А., Звонков Д.А., Тимофеев А.Д., Ковальков К.А., Чубко Д.М. и др. Атрезия пищевода в составе VACTERL-ассоциации // Детская хирургия. 2017. Т. 21. № 1. С. 4-10. [Kozlov Yu.A., Zvonkov D.A., Timofeev A.D., Koval'kov K.A., Chubko D.M. et al. Esophageal atresia as a component of VACTERL association. *Detskaya khirurgiya*. 2017; 21(1):4-10. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21-1-4-10.

4. Cunningham B.K., Khromykh A., Martinez A.F., Carney T., Hadley D.W., Solomon B.D. Analysis of renal anomalies in VACTERL Association. Birth defects research. Part A, *Clinical and molecular teratology*. 2014;100(10)801-5. DOI: 10.1002/bdra.23302.

5. Hilger A., Schramm C., Draaken M., Mughal S.S., Dworschak G. et al. Familial occurrence of the VACTERL association. *Pediatric Surgery International*. 2012;28(7):725-9. DOI: 10.1007/s00383-012-3073-y.

6. Solomon B.D., Baker L.A., Bear K.A., Cunningham B.K., Giampietro P.F., Hadigan C. et al. An approach to the identification of anomalies and etiologies in neonates with identified or suspected VACTERL (vertebral defects, anal atresia, tracheoesophageal fistula with esophageal atresia, cardiac anomalies, renal anomalies, and limb anomalies) association. *Journal of Pediatrics*. 2014;164(3):451-457. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.10.086.

7. Oral A., Caner I., Yigiter M., Kantarci M., Olgun H. et al. Clinical characteristics of neonates with VACTERL association. *Pediatrics International*. 2012;54(3):361-4. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2012.03566.x.

8. Carli D., Garagnani L., Lando M., Fairplay T., Bernasconi S. [et al.]. VACTERL (vertebral defects, anal atresia, tracheoesophageal fistula with esophageal atresia, cardiac defects, renal and limb anomalies) association: disease spectrum in 25 patients ascertained for their upper limb involvement. *Pediatrics International*. 2014;164(3):458-62. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.09.033.

9. Lautz T.B., Mandelia A., Radhakrishnan J. VACTERL associations in children undergoing surgery for esophageal atresia and anorectal malformations: Implications for pediatric surgeon. *Journal of pediatric surgery*. 2015;50(8):1245-50. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.02.049.

10. Аксельров М.А., Емельянова В.А., Разин М.П., Вешкурцева И.М., Скрыбин Е.Г. Каудальная регрессия и VACTERL-ассоциация у ребенка от многоплодной беременности (двойня), наступившей после применения вспомогательных репродуктивных технологий // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100. №1. С. 229–233. [Aksel'rov M.A., Emel'yanova V.A., Razin M.P., Veshkurtseva I.M., Scryabin E.G. Caudal regression and VACTERL association in a child from multiple pregnancy (twins) after the use of assisted reproductive technologies. *Pediatrica n.a. G.N. Speranskiy*. 2021; 100 (1): 229–233 (In Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-229-233.

11. Аксельров М.А., Емельянова В.А., Разин М.П. Ближайшие и отдаленные результаты эзофагопластики с применением удлинения сегментов при атрезии пищевода // Вятский медицинский вестник. 2021. № 3 (71). С. 4-8. [Aksel'rov M.A., Emel'yanova V.A., Razin M.P. Immediate and long-term results of esophagoplasty using segment lengthening in esophageal atresia. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2021; 3 (71): 4–8. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-2021-3-4-8.



## ЮБИЛЕЙ

УДК 616-053.2(092)

DOI 10.24412/2220-7880-2023-3-111-112

### К 60-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ЛЬВА МИХАЙЛОВИЧА ЖЕЛЕЗНОВА

*Разин М.П., Макарова Н.А.*

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: nauka@kirovgma.ru

### TO THE 60-TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR LEV MIKHAILOVICH ZHELEZNOV

*Razin M.P., Makarova N.A.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Karl Marx St., 112), e-mail: nauka@kirovgma.ru

Лев Михайлович Железнов родился 27 августа 1963 года в г. Салавате Башкирской АССР в семье рабочего. После окончания средней школы № 18 г. Салавата с золотой медалью в 1980 году поступил на первый курс лечебного факультета Оренбургского государственного медицинского института (ОГМИ), который окончил с отличием и получил диплом по специальности «Лечебное дело», квалификация «врач» в 1986 году. Через два года окончил клиническую ординатуру кафедры хирургии № 2 ОГМИ по специальности «хирургия». Талант, стремление к знаниям и добросовестность отмечены были уже тогда Ленинской стипендией. Организаторские способности проявились еще в комитете ВЛКСМ ОГМИ с правами райкома, который он возглавлял в 1986–1988 гг. В дальнейшем (1988–1991 гг.) – очная аспирантура на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии ОГМИ и присвоение квалификации «врач-исследователь» и ученой степени кандидата медицинских наук (диссертация на тему: «Восстановительные операции на венах с использованием деминерализованной трубчатой кости и микрохирургической техники»). Докторская диссертация выполнена под руководством видного российского морфолога, профессора И.И. Каган («Микрохирургическая и компьютерно-томографическая анатомия поджелудочной железы и ее клиническое значение») в 2002 г. Всего через два года – в 2004 году – присвоено ученое звание «профессор».

Педагогическая, научная и организаторская деятельность тесно переплетаются в его жизни: в 1991–1992 – старший научный сотрудник НИС ОГМИ; 1992–1995 – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ОГМИ; 1995–2002 – доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ОрГМА; 2002–2017 – заведующий кафедрой анатомии человека ОрГМУ; 2005–2008 – декан лечебного факультета ОрГМА; 2009 – проректор по учебной и воспитательной работе ОрГМА; 2013–2015 – декан педиатрического факультета и факультета клинической психологии ОрГМУ; 2015 – проректор по лечебной, а затем и по учебной работе ОрГМУ; 2016–2017 – ученый секретарь ОрГМУ.

14.12.2017 приказом МЗРФ назначен и.о. ректора Кировского государственного медицинского университета, а в октябре 2018 года избран на должность ректора, которую и занимает по настоящее время.



За короткий срок (чуть более пяти лет) вуз под его руководством совершил настоящий прорыв: сдали в эксплуатацию общежития и административный корпус, дома для сотрудников, открыли федеральный УМЦ «Фабрика процессов», университет вошел в ассоциацию бережливых вузов России, были открыты иностранный факультет с обучением на языке-посреднике и региональный логопедический центр, на постоянной основе организовано обучение преподавателей английскому языку, лицензирован ряд новых специальностей в клинической ординатуре, создано и оборудовано отделение реабилитации в клинике, внедрен прием абитуриентов при помощи «Супер-сервиса», организована система университетских на-

учных грантов, развит современный центр симуляционного обучения, внедрена процедура аккредитации специалистов, значительно обновлена материальная база вуза, в целом бюджет вуза увеличен в 2 раза. Восполнить силы, отдохнуть от «ратных дел» Льву Михайловичу помогают крепкая семья, вождение автомобиля, чтение и рыбалка.

Несмотря на административную занятость, свои знания Лев Михайлович передает студентам, работая на 0,25 ставки профессора кафедры анатомии. Педагогическую деятельность успешно сочетает с работой в диссертационных советах при Оренбургском и Башкирском государственных медицинских университетах, является главным редактором научного журнала «Вятский медицинский вестник», членом редколлегии научных журналов «Морфология», «Архив анатомии и гистопатологии», «Современные вопросы науки и образования» (все вышеуказанные журналы рекомендованы ВАК Минобрнауки для публикаций результатов диссертационных исследований), а также «Медицинское образование сегодня», «Оренбургский медицинский вестник», «Альманах молодой науки», «Старт в науку», «Московский морфологический журнал», членом экспертного редсовета журнала «Аккредитация в образовании», членом Российской ассоциации клинических анатомов, МОО НМОАГЭ, председателем Кировского регионального отделения НМОАГЭ, членом Правления МОО НМОАГЭ по анатомии и аккредитованным экспертом Федерального реестра экспертов научно-технической сферы (ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ).

Сферой научных интересов Л.М. Железнова в настоящее время являются экспериментальная и медицинская морфология, экспериментальная хирургия, история морфологии. За период научной деятельности им выполнен цикл крупных научных исследований по разработке и изучению микрохирургического шва и пластики венозных сосудов в эксперименте, изучению микрохирургической и клинической анатомии поджелудочной железы для обоснования прецизионных вмешательств на данном органе, детально изучены вопросы фетальной топографии и анатомии внутренних органов человека для обоснования и развития фетальной хирургии и совершенствования методов пренатальной УЗ-диагностики. В рамках реализации исследований по фетальной топографии сформирована научная школа, развивающаяся на базе Оренбургского и Кировского медицинских университетов.

Результаты научно-практической деятельности отражены в 444 научных работах (из них более

120 статей в рецензируемых журналах), в т. ч. 10 монографиях, 10 патентах РФ на изобретения, 1 патенте на полезную модель и 4 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ. За период научной деятельности им подготовлено 14 кандидатов и 5 докторов медицинских наук, сейчас является руководителем 1 соискателя степени кандидата медицинских наук и научным консультантом 2 соискателей степени доктора медицинских наук.

За научную и педагогическую деятельность Л.М. Железнов по достоинству отмечен дипломами IV конгресса международной ассоциации морфологов (Уфа, 2002), III съезда морфологов России (Тюмень, 1999 г.), является неоднократным лауреатом Оренбургского областного конкурса в сфере науки и техники (1994, 1996, 2003, 2005, 2010, 2011, 2013, 2017), лауреатом гранта правительства Оренбургской области в сфере науки и научно-технической деятельности (2014), гранта РФФИ (2017), дипломантом XII Российской ярмарки инновационных проектов профессиональных образовательных организаций и организаций высшего образования и науки «Российским инновациям – российский капитал» (г. Нижний Новгород, 2014), награжден Почетной грамотой губернатора Оренбургской области (2007), дипломом Министерства образования РФ за научное руководство лучшей студенческой научной работой среди вузов России и СНГ (2008), ведомственным знаком «Отличник здравоохранения» (2008), Благодарностью губернатора Оренбургской области (2013), Благодарственным письмом министерства образования Оренбургской области (2008, 2013), почетным званием «Заслуженный работник высшей школы РФ» (2015), Благодарностью администрации президента Российской Федерации (2018), Благодарностью губернатора Кировской области (2021), Благодарственным письмом главного федерального инспектора по Кировской области (2021), Благодарственным письмом президента РФ (2021), Почетной грамотой правительства Кировской области (2022), Почетным знаком им. академика Е.А. Вагнера Пермского госмедуниверситета (2022), Почетной грамотой министерства здравоохранения Кировской области (2023), ведомственной медалью МЗ РФ «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2023).

Коллеги поздравляют Л.М. Железнова с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, долголетия и дальнейшей деятельности на благо Кировского государственного медицинского университета.

Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.

Печать офсетная. Усл. п. л. 13,49. Тираж 150 экз. Заказ 2909.

Подписано в печать 21.09.2023. Дата выхода в свет СМИ: 29.09.2023. Свободная цена.

16+

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».

610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.

www.printkirov.ru