



[www.amursma.ru](http://www.amursma.ru)  
ISSN2311-5068

№1 (32)  
2022

научно-практическое издание

# АМУРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ





# Амурский медицинский журнал

## Amur Medical Journal

### Главный редактор

Заболотских Т.В., д-р мед. наук, профессор

### Заместитель главного редактора

Саяпина И.Ю., д-р биол. наук, доцент

### Ответственный секретарь

Войцеховский В.В., д-р мед. наук, доцент

### Редакционная коллегия

Блоцкий А.А., д-р мед. наук, профессор,

Бородин Е.А., д-р мед. наук, профессор, Борозда И.В., д-р мед. наук, профессор,  
Быстрицкая Т.С., д-р мед. наук, профессор, Баталова Т.А., д-р биол. наук, доцент,  
Володченко Н.П., д-р мед. наук, доцент, Гордиенко В.П., д-р мед. наук, профессор,  
Григорьев Н.Р., д-р мед. наук, профессор, Жуковец И.В., д-р мед. наук, доцент,  
Красавина Н.П., д-р мед. наук, профессор,  
Лысяк Д.С., д-р мед. наук, доцент, Меньшикова И.Г., д-р мед. наук, профессор,  
Макаров И.Ю., д-р мед. наук, профессор, Нарышкина С.В., д-р мед. наук, профессор,  
Павленко В.И., д-р мед. наук, доцент, Романцова Е.Б., д-р мед. наук, профессор,  
Симонова Н.В., д-р биол. наук, доцент, Штилерман А.Л., д-р мед. наук, профессор,  
Яновой В.В., д-р мед. наук, профессор.

### Редакционный совет

Колосов В.П., д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (Благовещенск)

Жмеренецкий К.В., д-р мед. наук, доцент, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (Хабаровск)

Гуо Хун Вэй, профессор, ректор Хэйлунцзянского медицинского университета традиционной китайской медицины (КНР, Харбин)

Сазонова Е.Н., д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» (Хабаровск)

Перельман Ю.М., д-р мед. наук., член-корр. РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (Благовещенск)

# Амурский медицинский журнал

Amur Medical Journal

Ежеквартальное научно-практическое издание

№1 (32) сентябрь 2022

Издается с 2013 года

ISSN2311-5068

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внутренние болезни

Акушерство и гинекология

Дерматология

Теоретическая медицина

Организация здравоохранения

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ОБМЕН ОПЫТОМ

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 8 А.А. Бакина, В.И. Павленко, Ю.Ю. Щегорцова  
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ COVID-19
- 14 Н.Р. Шарвадзе, А.Л. Штилерман  
ОБЗОР ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ  
ИССЛЕДОВАНИЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ  
ГЛАУКОМЕ
- 19 Е.Е. Молчанова, В.А. Дробышев  
ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
СОСУДОВ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ  
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
- 25 Н.Р. Григорьев, Т.А. Баталова, Г.Е. Чербикова  
ФОРМИРОВАНИЕ И СТАНОВЛЕНИЕ КОНЦЕПЦИИ  
КОГНИТИВНОЙ (ДОРОЖНОЙ) КАРТЫ МОЗГА  
У КРЫС И ЧЕЛОВЕКА
- 31 М.М. Горбунов, Н.В. Коршунова  
РОЛЬ ДИНАМИЧЕСКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ  
ТЕРМОРЕЦЕПТОРОВ ОРГАНИЗМА  
В ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАКАЛИВАЮЩИХ  
ПРОЦЕДУР В УСЛОВИЯХ ХОЛОДНОГО КЛИМАТА

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Внутренние болезни

- 39 Т.А. Лучникова, О.Б. Приходько  
ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D И ВИТАМИН  
D-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА НА ТЕЧЕНИЕ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
- 43 И.Г. Меньшикова, Е.В. Магальяс,  
И.В. Скляр, Н.В. Лоскутова  
ПРЕДИКТОРЫ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

#### Акушерство и гинекология

- 47 Н.А. Смирнова, И.В. Жуковец,  
И.А. Андриевская, А.С. Абулдинов,  
Н.А. Кривошекова, Е.Ф. Давиденко  
ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ  
И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ У ЖЕНЩИН  
С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ  
SARS-COV-2

#### Дерматология

- 54 М.А. Котельникова, Н.В. Симонова, Р.А. Анохина  
АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ  
ПАРАМЕТРАМИ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА И  
ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ИНДЕКСАМИ У БОЛЬНЫХ  
РОЗАЦЕА

## CONTENT

### LITERATURE REVIEW

- DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND LABORATORY  
FEATURES OF THE COURSE OF CORONAVIRUS  
INFECTION COVID-19 A.A. Bakina, V.I. Pavlenko,  
Yu. Yu. Shchegortsova
- REVIEW OF DIAGNOSTIC METHODS FOR STUDYING  
MORPHOMETRIC AND FUNCTIONAL CHANGES  
IN PRIMARY GLAUCOMA N.R. Sharvadze,  
A.L. Shtilerman
- AGE-ASSOCIATED VASCULAR CHANGES AS A TAR-  
GET FOR PATHOGENETIC EFFECTS IN THE ACUTE  
PERIOD OF ISCHEMIC STROKE E.E. Molchanova,  
V.A. Drobyshev
- FORMATION AND ORGANIZATION OF THE CONCEPT  
OF THE COGNITIVE (ROAD) MAP OF THE BRAIN IN  
RATS AND HUMANS N.R. Grigoriev, T.A. Batalova,  
G.E. Cherbikova
- THE ROLE OF DYNAMIC SENSITIVITY OF THERMO-  
RECEPTORS IN THE EFFECTIVENESS OF HARDENING  
PROCEDURES M.M. Gorbunov, N.V. Korshunova

### ORIGINAL RESEARCH

#### Internal illnesses

- THE EFFECT OF VITAMIN D AND VITAMIN D-  
BINDING PROTEIN ON THE COURSE OF ASTHMA  
T.A. Luchnikova, O.B. Prikhod'ko
- PREDICTORS OF MEDICAL AND SOCIAL EFFEC-  
TIVENESS OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS  
WITH ARTERIAL HYPERTENSION I.G. Menshikova,  
E.V. Magalyas, I.V. Sklyar, N.V. Loskutova

#### Obstetrics and gynecology

- OUTCOMES OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH  
AND THE CONDITION OF NEWBORNS IN THE  
WOMEN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEU-  
MONIA CAUSED BY SARS-COV-2 N. A. Smirnova,  
I. V. Zhukovets, I.A. Andrievskaya, A.S. Abuldinov,  
N.A. Krivoshchekova, E.F. Davidenko.

#### Dermatology

- ANALYSIS OF CORRELATIONS RELATIONS BETWEEN  
ANTIOXIDANT STATUS PARAMETERS AND DER-  
MATOLOGICAL INDICES IN ROSACEA PATIENTS  
M.A. Kotel'nikova, N.V. Simonova, R.A. Anokhina

## Теоретическая медицина

- 57 Н.В. Симонова, Р.А. Анохина,  
М.А. Штарберг, С.В. Панфилов, А.В. Моталыгина,  
К.А. Шевчук, А.М. Махмудова, А.А. Лялина  
ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО  
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ  
ВОЗДЕЙСТВИЯ МАГНИТНОГО ПОЛЯ И ИХ  
ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ
- 61 С.В. Баранников, Ю.А. Спирина,  
Д.В. Леонов, В.М. Кислицкий, Е.М. Устинов  
СРАВНЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И  
МОРФОЛОГИИ ЖЕЛАТИНОВЫХ СКАФФОЛДОВ

## Организация здравоохранения

- 65 Г.И. Чубенко, Л.С. Слепцова  
СТРУКТУРА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ  
В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

## НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- 68 В.В. Войцеховский  
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ  
С ВРОЖДЕННОЙ ДИСФИБРИНОГЕМИЕЙ
- 73 Л.А. Носаль, Е.В. Гаузун  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АУТОИММУННОГО  
ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА 1 ТИПА  
У РЕБЕНКА
- 76 Н.Г. Браш, М.И. Архипова  
СИНДРОМОКИНЕЗ РАССТРОЙСТВ  
ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА НА ПРИМЕРЕ  
ОСТРОГО ПОЛИМОРФНОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО  
РАССТРОЙСТВА С СИМПТОМАМИ ШИЗОФРЕНИИ
- 79 В.В. Шамраева, Н.В. Фурсова  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПЕРВИЧНЫЙ  
ИММУНОДЕФИЦИТ – ГИПЕР-ИГЕ-СИНДРОМ  
(СИНДРОМ ДЖОБА) У ШЕСТИЛЕТНЕГО РЕБЕНКА КАК  
РЕЗУЛЬТАТ СПОНТАННОЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ STAT3
- 83 О.В. Шанова, Э.Л. Чупак, К.А. Арутюнян  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОСТКОВИДНОГО  
СИНДРОМА У РЕБЕНКА 13 ЛЕТ

## ОБМЕН ОПЫТОМ

- 86 С.В. Ходус, В.С. Олексик, И.В. Барабаш  
МЕСТО АККРЕДИТАЦИОННО-СИМУЛЯЦИОННОГО  
ЦЕНТРА В ПРОЦЕДУРЕ АККРЕДИТАЦИИ  
СПЕЦИАЛИСТОВ
- 91 О.С. Олифинова, А.А. Козка  
СОВРЕМЕННАЯ ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКАЯ  
ТЕХНОЛОГИЯ В ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ  
ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

## Theoretical medicine

INTENSITY OF THE LIVER LIPID  
PEROXIDATION PROCESSES UNDER  
THE EXPOSURE TO A MAGNETIC FIELD  
AND THEIR PHARMACOCORRECTION  
N.V. Simonova, R.A. Anokhina, M.A. Shtarberg,  
S.V. Panfilov, A.V. Motalygina, K.A. Shevchuk,  
A.M. Makhmudova, A.A. Lyalina

COMPARISON OF PHYSICAL PROPERTIES AND  
3D-ARCHITECTONICS OF GELATINOUS SCAF-  
FOLDS OBTAINED BY COMBINING DIFFERENT  
MODIFICATION AND LEACHING METHODS  
S.V. Barannikov, Yu.A. Spirina, D.V. Leonov,  
V.M. Kislitsky, E.M. Ustinov.

## Health care organization

STRUCTURE OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN  
THE AMUR REGION G.I. Chubenko, L.S. Sleptsova

## OBSERVATION FROM PRACTICE

CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT WITH CON-  
GENITAL DYSFBRINOGENEMIA V.V. Voitsekhovskiy

CLINICAL CASE OF TYPE 1 AUTOIMMUNE  
POLYGLANDULAR SYNDROME IN A CHILD  
L.A. Nosal, E.V. Gauzun

SYNDROMOKINESIS OF SCHISOPHRENIC  
SPECTRUM DISORDERS ON THE EXAMPLE OF  
ACUTE POLYMORPHIC PSYCHOTIC DISORDER  
WITH SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA N.G. Brash,  
M.I. Arkhipova

CLINICAL CASE: PRIMARY IMMUNODEFICIEN-  
CY – HYPER-IGE- SYNDROME (JOB'S SYNDROME)  
IN A 6-YEAR-OLD CHILD AS A RESULT OF A  
SPONTANEOUS MUTATION IN THE STAT3 GENE  
V.V. Shamraeva, N.V. Fursova

CLINICAL CASE OF POSTCOVID SYNDROME  
IN A CHILD 13 YEARS OLD O.V. Shanova,  
E.L. Chupak, K.A. Arutyunyan

## EXPERIENCE EXCHANGE

THE POSITION OF THE ACCREDITATION AND  
SIMULATION CENTER IN THE ACCREDITATION  
PROCEDURE OF SPECIALISTS S.V. Khodus, V.S.  
Oleksik, I.V. Barabash

MODERN ELECTROSURGICAL TECHNOLOGY IN  
THE SURGICAL TREATMENT OF TOXIC GOITER  
O.S. Olifirova, A.A. Kozka

# Поздравляем!



1 февраля отметила юбилейный день рождения заведующая кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации Светлана Владимировна Нарышкина. Общий и научно-педагогический стаж работы Светланы Владимировны составляет без малого полвека. За это время она прошла путь от клинического ординатора до заведующей кафедрой.

Светлана Владимировна окончила Благовещенский государственный медицинский институт в 1971 году, затем прошла обучение в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии БГМИ, где долгое время работала ассистентом, затем доцентом. В 1997 году в Алтайском государственном медицинском университете Светлана Владимировна защитила докторскую диссертацию на тему «Гормональная регуляция на стадиях формирования легочно-сердечной недостаточности у больных бронхиальной астмой».

Ученица основателя амурской школы терапевтов профессора Ю.С. Ландышева Светлана Владимировна в совершенстве владеет методами клинической диагностики и лечения, является высококвалифицированным специалистом и имеет высшую врачебную категорию по специальностям «терапия» и «эндокринология». Много сил прилагает она к совершенствованию лечебного, педагогического и научного мастерства. На протяжении многих лет вся профессиональная деятельность Светланы Владимировны посвящена воспитанию молодых специалистов и благородному делу сохранения здоровья человека.

Светлана Владимировна Нарышкина награждена медалью ордена «За заслуги перед Отечеством II степени». Много лет она является

заместителем председателя ГЭК, членом редакционной коллегии научно-практического издания «Амурский медицинский журнал», неоднократно становилась лауреатом областного профессионального конкурса «Признание».

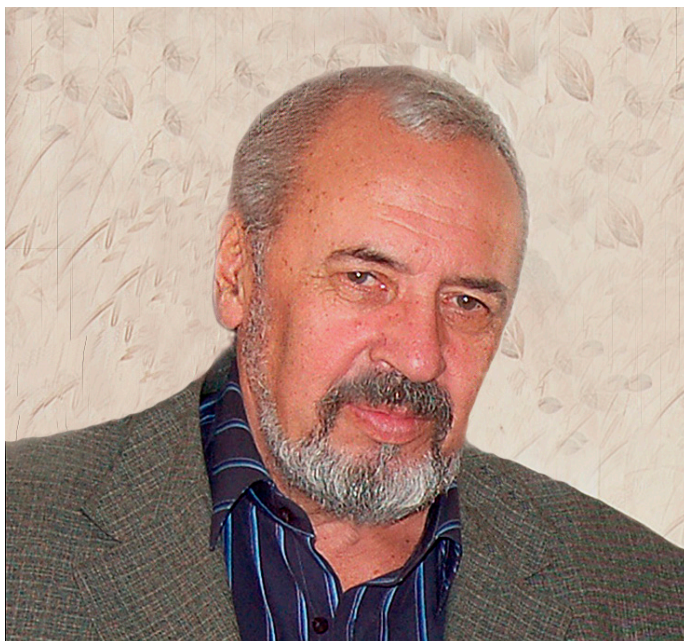
Под руководством Светланы Владимировны выполнено более десяти диссертаций. За годы плодотворной работы Светлана Владимировна опубликовала более 200 научных трудов, имеет 23 патента на изобретения, является автором пяти монографий, более 20 учебных пособий.

По итогам конкурса Российского научного фонда на проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами (2021), проект, разработанный сотрудниками кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России под руководством профессора, доктора медицинских наук С.В. Нарышкиной, вошел в число победителей. Тема исследования более чем актуальна: «Изучение механизмов активизации дисфункции сосудистого эндотелия у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19». В течение двух лет проект будет поддержан грантом Российского научного фонда.

Светлана Владимировна Нарышкина – опытный, грамотный специалист, выдающийся руководитель, пользующийся авторитетом среди сотрудников ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница», ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

**Руководство и коллектив ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России сердечно поздравляют Светлану Владимировну с юбилеем .**

# Поздравляем!



6 февраля 2022 года исполнилось 80 лет профессору, доктору медицинских наук, заслуженному врачу Российской Федерации Анатолию Васильевичу Леншину.

Анатолий Васильевич окончил Благовещенский государственный медицинский институт. С 1990 по 2005 год работал на кафедре госпитальной терапии БГМИ/ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. Тогда с целью адаптации специалистов к условиям широкого внедрения в практику высокоэффективных диагностических технологий с использованием современных методов рентгенологии, эндоскопии, ультрасонографии, рентгеновской компьютерной, магниторезонансной и эмиссионной томографии на кафедре госпитальной терапии был организован курс клинической рентгенологии. Этим курсом в течение пятнадцати лет руководил Анатолий Васильевич Леншин – сначала доцент, а впоследствии доктор медицинских наук, профессор (в 2004 году он защитил докторскую диссертацию на тему «Клиническое обоснование методов этапной диагностики регионарной вентиляции легких при заболеваниях органов дыхания»).

Анатолий Васильевич широко известен в нашей стране как видный ученый в области рентгенологии и пульмонологии. Он является одним из основоположников рентгенофункционального направления в диагностике болезней легких. С 1982 по 1990 год он руководил лабораторией клинко-функциональных методов исследования дыхательной системы НИИ физиологии и патологии дыхания СО АМН СССР (имеет ученое звание старшего научного сотрудника по специальности «медицинская радиология и рентгенология»).

Анатолий Васильевич Леншин разработал и внедрил в практическое здравоохранение методы рентгенофункциональной диагностики заболеваний легких. Предложенная им технология зональной рентгеноденситометрии

с применением оригинального аппарата «Денсиграф-2» широко используется лечебно-профилактическими учреждениями Дальнего Востока. Им же разработан и внедрен в клиническую практику комплекс методов диагностики утомления диафрагмальной мышцы при хронической обструктивной болезни легких с применением ультразвукового сканирования диафрагмы, зональной рентгеноденситометрии и структурно-функциональной компьютерной томографии легких, необходимых для оценки прогноза заболевания и эффективности проводимой терапии. Анатолий Васильевич Леншин предложил и обосновал критерии диагностики дисплазий легких, регионарных вентиляционных нарушений на ранних стадиях хронических заболеваний легких, которые позволили углубить представления о механизме возникновения и развития обструкции у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой.

Анатолий Васильевич Леншин – автор более 250 научных и учебно-методических работ, соавтор трех научных монографий, 10 методических рекомендаций и пособий. Под его научным руководством защищено восемь кандидатских диссертаций.

Долгое время Анатолий Васильевич Леншин работал главным внештатным специалистом департамента здравоохранения администрации Амурской области, является сопредседателем областного научно-практического общества лучевых диагностов.

Анатолий Васильевич Леншина неоднократно поощрялся почетными грамотами Президиума СО РАМН и руководства ДНЦ ФПД. Награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».

**Руководство и коллектив ФГБОУ ВО  
Амурская ГМА Минздрава России  
сердечно поздравляют  
Анатолия Васильевича с юбилеем.**



# Поздравляем!



Юбилейный день рождения отметил 7 марта доцент кафедры анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, кандидат медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации Анатолий Александрович Стукалов.

Анатолий Александрович – выпускник Благовещенского медицинского института. После окончания учебы в 1968 году начал трудовую биографию врачом-анестезиологом-реаниматологом в Амурской областной клинической больнице. Через год он начал работать с больными при операциях на сердце с искусственным кровообращением.

В 1969 году Анатолий Александрович прошел первичную специализацию по анестезиологии-реаниматологии на базе Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова на кафедре профессора Б.С. Уварова. В последующие годы практической и преподавательской деятельности Анатолий Александрович регулярно занимался повышением квалификации и как врач, и как педагог.

С 1971 года Анатолий Александрович – ассистент на кафедре хирургии БГМИ по курсу «анестезиология и реаниматология». В 1981 году под руководством Я.П. Кулика он защитил кандидатскую диссертацию.

Трудовой стаж Анатолия Александровича Стукалова по специальности «врач-анестезиолог-реаниматолог» – 53 года, его педагогический стаж – тоже больше полувека.

Главной целью Анатолия Александровича как профессионала высшей врачебной категории всегда оставалось и остается обучение студентов и ординаторов академии, обеспечение повышения квалификации практических врачей по специальностям «анестезиология-реаниматология», «первая врачебная помощь

при критических состояниях», «неотложная неврология», «трансфузиология», «неотложные состояния на догоспитальном этапе».

Имея за плечами огромный багаж теоретических знаний и практической деятельности, за годы работы Анатолий Александрович подготовил сотни специалистов, которые востребованы и работают во всех регионах России и за рубежом. Больше двадцати лет он являлся главным внештатным специалистом министерства здравоохранения Амурской области по профилю «анестезиология-реаниматология».

Анатолий Александрович Стукалов – автор более 120 научных и научно-методических публикаций.

Работая на кафедре анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России и передавая свой бесценный опыт обучающимся, Анатолий Александрович Стукалов активно занимается внедрением в процесс обучения новых технологий, в том числе симуляционных, дистанционных, участвует в организации и проведении масштабных образовательных мероприятий, разработке образовательных программ.

Анатолий Александрович пользуется заслуженным авторитетом среди коллег и специалистов. И сегодня он в расцвете творческих сил, обладает высокой работоспособностью.

**Руководство и коллектив ФГБОУ ВО  
Амурская ГМА Минздрава России  
сердечно поздравляют  
Анатолия Александровича с юбилеем.**

УДК 616.12-008.313.2: 616.12-008.311:  
616.12-008.318.1

А.А. Бакина, В.И. Павленко,  
Ю.Ю. Щегорцова

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск

## ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

### Введение

В декабре 2019 года в Китае у пациентов с острым респираторным синдромом впервые был выделен новый штамм коронавируса, названный Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [7], а возникшая патология определена как коронавирусная инфекция COVID-19 [16]. Заболевание характеризуется глобальными масштабами поражения населения всех стран, высоким уровнем смертности и является вызовом для современной медицинской науки [12, 15, 30, 33]. В связи с тенденцией к быстрому распространению и прогрессированию COVID-19, своевременная диагностика и лечение таких пациентов имеют решающее значение. С учетом этого обстоятельства актуальным является вопрос изучения демографических особенностей COVID-19, раннего выявления патологии на основании клинических симптомов и лабораторных особенностей, характеризующихся широкой вариабельностью.

Цель: изучить и обобщить данные современных литературных источников об особенностях демографии и клинико-лабораторных проявлений COVID-19.

В ходе обобщения данных литературных источников нами обнаружено, что в большинстве научных исследований доля лиц мужского пола с COVID-19 превалировала над женским полом [9, 12,

13, 15, 19]. При этом обращает на себя внимание тот факт, что зачастую мужской пол ассоциирован с более тяжелым течением заболевания [10] и высокой летальностью [15, 27, 28]. В исследовании Raimondi F. et al. (2021), изучавших роль гендера в развитии летальных исходов у больных COVID-19, обнаружена следующая закономерность: женщины реже умирают от COVID-19, однако в случае тяжелого заболевания риск смерти у мужчин и женщин сопоставим [32].

Известно, что инфицирование SARS-CoV-2 наблюдается в любой возрастной категории [2, 20, 35], но многие ученые отмечают, что тяжесть заболевания и риск летальных исходов может существенно варьировать в зависимости от возраста пациента [11]. Так, в исследовании, проведенном в провинции Цзянсу (Китай), выявлено, что среди участников с тяжелым течением COVID-19 доля лиц старше 50 лет составляла 63,3%, что выше, чем доля обследованных в возрасте до 50 лет [20]. По данным, полученным на основании обследования пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, получавших лечение в больнице Валь-Камоники (Италия), среднее значение возраста погибших больных COVID-19 (78,0 лет) достоверно превышало значение возраста лиц, заболевание которых закончилось выздоровлением (62,1 года). При этом частота развития летальных исходов от COVID-19 у мужчин и женщин, включенных в исследование, была сопоставима [5]. Результаты многоцентрового ретроспективного исследования, проведенного в Китае, указывают на то, что возраст старше 75 лет является фактором риска развития летальных исходов, связанных с COVID-19 [12]. Оценка данных 3988 пациентов с лабораторно подтвержденным штаммом SARS-CoV-2, поступивших в отделения интенсивной терапии в Ломбардии (Италия), показала, что в возрасте 64 лет и старше вероятность выживания значительно снижается по сравнению с более молодыми участниками исследования [15]. В одном из исследований, проведенных в Ухане (Китай), показано, что пожилой возраст является фактором риска развития острого

**Резюме.** Коронавирусная инфекция COVID-19 – заболевание, характеризующееся глобальными масштабами поражения, зачастую тяжелым течением и развитием фатальных исходов. Данный факт определяет значимость диагностики патологии на ранних этапах с учетом клинических и лабораторных данных, прогноза течения болезни у различных групп населения. Цель обзора – изучить и обобщить данные современных литературных источников об особенностях демографии и клинико-лабораторных проявлений COVID-19. В ходе анализа имеющихся литературных данных обнаружено, что мужской пол ассоциирован с более тяжелым течением COVID-19 и высокой летальностью, нежели женский пол, однако при тяжелом течении заболевания риск развития летального исхода у обоих полов сопоставим. Результаты большинства исследований указывают на то, что пожилой возраст является фактором риска развития тяжелого течения COVID-19 и гибели пациентов. Наиболее характерными начальными клиническими проявлениями COVID-19 являются повышение температуры тела до субфебрильных значений и сухой кашель, при этом возникновение влажного кашля и фебрилитета – прогностически неблагоприятный признак. Наиболее частыми неврологическими симптомами являются головная боль, миалгия, дисгевзия и anosmia. В клиническом анализе крови у большинства пациентов с COVID-19 наблюдается лейкопения, абсолютная лимфоцитопения и тромбоцитопения, а биохимический анализ крови при COVID-19 характеризуется выраженным дисбалансом, наиболее характерными проявлениями которого являются повышение уровней провоспалительных интерлейкинов, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и гипоальбуминемия. С учетом данных, полученных нами при анализе литературных источников, актуальным представляется проведение дальнейших научных исследований по выявлению и актуализации информации о надежных клинических и лабораторных предикторах, которые могут помочь на ранних этапах заподозрить наличие COVID-19 и идентифицировать группу пациентов с повышенным риском развития тяжелых форм заболевания.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, пневмония, кашель, anosmia, лимфоцитопения, интерлейкины.

**Для цитирования:** Бакина А.А., Павленко В.И., Щегорцова Ю.Ю. Демографические и клинико-лабораторные особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 8-14. DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_8

респираторного дистресс-синдрома и прогрессирования его до смерти у пациентов с пневмонией [34]. В то же время неожиданные результаты получили Chu J. et al. (2020), которые, проанализировав возрастной состав 54 пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу COVID-19, обнаружили, что средний возраст лиц с легким течением заболевания был статистически выше, чем у больных в тяжелом или критическом состоянии (47 и 38 лет соответственно) [10].

Проводимые исследования показывают, что COVID-19 характеризуется как патология с разнообразным спектром клинических симптомов [6]. Наиболее распространенными начальными клиническими проявлениями COVID-19 называют повышение температуры тела и возникновение кашля [3, 14, 19, 20, 21]. По данным Akbariqomi M. et al. (2020), указанные симптомы наблюдались при COVID-19 в 74,2% и 46,8% случаев соответственно [3]. При этом стоит отметить, что комбинация таких симптомов, как повышение температуры тела и кашель, – характерная черта начальных проявлений COVID-19, как легкого, так и тяжелого течения [10]. Guan W. et al. (2020), проанализировав данные, полученные от 1099 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 из 30 провинций Китая, отметили, что повышение температуры тела наблюдалось у 88,7% пациентов, которые нуждались в госпитализации, а кашель (преимущественно сухой) присутствовал в 67,8% случаев [16]. По некоторым данным, доля лиц с COVID-19, симптомом которого был влажный кашель, не превышает 5% [20]. Однако, несмотря на редкое выявление кашля, сопровождающегося выделением мокроты, китайские ученые отмечают, что данный симптом может являться прогностически неблагоприятным и требовать интенсификации терапии [11, 21]. Говоря о характере повышения температуры тела, необходимо отметить, что во многих работах указано, что у подавляющего числа пациентов с COVID-19 выявляется субфебрильное ее повышение, в то время как фебрилитет

обнаруживается реже [20]. Однако исследователи отмечают, что повышение температуры тела выше 39°C может быть связано с более высокой вероятностью развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19 [34].

Ретроспективное одноцентровое исследование в Ухане (Китай) показало, что для больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19, в большинстве случаев представленной двусторонним поражением, наиболее характерна триада симптомов: повышение температуры тела (83%), кашель (82%), одышка (31%). При этом такие симптомы, как миалгия, спутанность сознания, краниалгия, боль в грудной клетке, диарея, тошнота и рвота наблюдаются реже [9], даже если состояние пациента характеризуется как тяжелое [20]. Jeong T.H. et al. (2020) сообщают, что такие симптомы, как озноб, дискомфорт в грудной клетке, боль в горле, головная боль, одышка и общая слабость всегда сопровождаются кашлем или лихорадкой, в то время как миалгия, ринорея, заложенность носа или диарея могут быть единственным симптомом у небольшого числа пациентов [21].

Неврологические симптомы являются более редкими проявлениями COVID-19, чем кашель и повышенная температура, однако встречаются в достаточно большом числе случаев. При оценке характера жалоб у 1072 пациентов с COVID-19, получавших лечение в стационарных условиях в больницах Мехико, Flores-Silva F.D. et al. (2021) выявили, что наиболее частыми неврологическими симптомами при обращении в больницу были: головная боль (41,7%), миалгия (38,5%), дисгевзия (8%) и anosmia (7%) [13]. По данным регистра neuroCOVID-19 Испанского неврологического общества, из общего числа лиц с неврологическими проявлениями COVID-19 у 27,0% пациентов возникали острые нарушения мозгового кровообращения, у 23,6% – нервно-мышечные симптомы, изменение психического статуса было характерно для 23,6% обследованных, anosmia – для

## DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

A.A. Bakina, V.I. Pavlenko, Yu. Yu. Shchegortsova

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

**Abstract.** Coronavirus infection COVID-19 (COVID-19) is a disease characterized by a global lesion scale. It is characterized by frequent development of severe course and fatal outcomes. This determines the importance of diagnosis of pathology in the early stages, taking into account clinical and laboratory data and the prognosis of the disease in various groups of the population. The aim of the review is to study and summarize the data of modern literary sources on the features of demography and clinical and laboratory manifestations of COVID-19. When analyzing the literature it was found that the male gender is associated with a heavier course of COVID-19 and high lethality rather than the female floor. However with the serious course of the disease the risk of death in both gender is comparable. The results of most studies indicate that the elderly age is a factor of the risk of developing a severe COVID-19 and patient death. The most frequent initial clinical manifestations of COVID-19 are an increase of body temperature to subfebrile values and a dry cough. The occurrence of wet cough and febrilite is a prognostically unfavorable sign. The most frequent neurological symptoms are headache, pain in muscles, dysgeusia and anosmia. Leukopenia, absolute lymphocytopenia and thrombocytopenia are found in the clinical analysis of blood in most patients with COVID-19. Biochemical blood test with COVID-19 is characterized by a pronounced imbalance. The increase in the levels of pro-inflammatory interleukins, C-reactive protein, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase and hypoalbuminemia is often found. Data discovered have shown that further research is necessary to identify and update information on reliable clinical and laboratory predictors which can help in early stages to suspect the presence of COVID-19 and identify a group of patients with increased risk of severe forms of the disease.

**Key words:** coronavirus infection, COVID-19, pneumonia, cough, anosmia, lymphocytopenia, interleukins.

**For citation:** Bakina A.A., Pavlenko V.I., Shchegortsova Yu. Yu. Demographic, clinical and laboratory features of the course of coronavirus infection COVID-19. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 8-14. (In Russ.).

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_8

17,6%, о головной боли сообщали 12,9% участников. В значительно меньшей доле случаев неврологическая симптоматика характеризовалась развитием судорог, нейропатии черепно-мозговых нервов, двигательных расстройств. У 33,0% пациентов наблюдалась комбинация жалоб неврологического профиля, при этом наиболее частыми симптомами в этих комбинациях были изменение психического статуса, головная боль и anosmia [14].

Интересные результаты были получены в проспективном эпидемиологическом исследовании, включавшем 198 040 участников из Великобритании и США (2021). Авторы обнаружили, что наиболее характерным набором ранних клинических симптомов, говорящим о вероятности наличия COVID-19, является следующая комбинация: потеря обоняния, боль в грудной клетке, кашель, одышка, боль в животе, появление высыпаний (по типу волдырей) на коже ног, болезненность глазных яблок и миалгия. При этом в работе отмечено, что для участников в возрасте 16-39 лет потеря обоняния, боль в грудной клетке и животе, одышка и болезненность глаз были наиболее значимыми ранними симптомами заболевания в сравнении с лицами, относящимися к другим возрастным категориям. По мере увеличения возраста пациентов потеря обоняния как раннего признака COVID-19 теряла актуальность. Так, для участников старше 80 лет наиболее актуальной комбинацией ранних симптомов представлялись диарея, боль в горле и грудной клетке, миалгия и озноб [6].

Важно отметить, что в некоторых случаях заражения SARS-CoV-2 клиническая симптоматика не развивается. В ряде исследований указывается, что частота развития бессимптомного течения COVID-19 составляет 4-6% [4, 21, 29]. Напротив, во многих работах отражены сведения о гораздо более высокой распространенности бессимптомной инфекции, но, как правило, в подобных работах учитывалось существенно меньшее количество симптомов COVID-19. Так, в исследовании, проведенном в Италии (2020) показано, что 42% всех заражений SARS-CoV-2 протекали бессимптомно, в то время как клинической симптоматикой считали только повышение температуры тела и кашель [23]. A Gudbjartsson D.F. et al. (2020) сообщали, что при проведении скрининга среди населения Исландии из общего числа лиц с подтвержденным COVID-19, у 43% не обнаружено клинической симптоматики. Однако авторы отметили, что у некоторых бессимптомных пациентов клиническая симптоматика развивалась позднее, что может свидетельствовать о том, что фактическая распространенность бессимптомного течения заболевания имеет место у меньшего числа обследованных [17].

В литературных источниках освещен широкий спектр нарушений, выявляемых в клиническом и биохимическом анализе крови пациентов с COVID-19. Обнаружено, как при легком, так и при тяжелом течении, COVID-19-пневмония чаще характеризуется нормальным или сниженным количеством лейкоцитов крови [8, 19, 20, 22, 26]. Лейкоцитоз в проводимых исследованиях выявлялся реже и часто являлся предиктором неблагоприятного течения заболевания высокой летальности [11]. Характерной чертой лейкоцитарной формулы является снижение абсолютного количества лимфоцитов [19, 20, 22, 26]. При этом некоторые исследователи отмечают, что независимо от степени тяжести течения заболевания и общего уровня лейкоцитов крови сохраняется тенденция к наличию абсолютной лимфоцитопении.

Это связывают с возможным активным влиянием на Т-лимфоциты и подавлением иммунной функции организма [8, 9], в том числе за счет влияния провоспалительных цитокинов, что подтверждено фундаментальными исследованиями [24]. Во многих работах подчеркивается связь количества лимфоцитов с возрастной категорией больных COVID-19. Feng Y. et al. (2020) выявили, что у пациентов моложе 45 лет наблюдалось более высокое количество лимфоцитов, реже встречалась лимфоцитопения, нежели в группе лиц более старшего возраста [12]. Характерной особенностью COVID-19 некоторые исследователи называют тромбоцитопению [22, 26], при этом отмечено более значительное падение количества тромбоцитов у пациентов, чье заболевание завершилось летальным исходом [25, 31]. Qu R. et al. (2020), изучавшие особенности тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения при COVID-19, обнаружили, что более высокое значение соотношения связано с более длительной госпитализацией [31].

Зарубежные исследователи отмечают, что интерлейкиновый профиль пациентов с COVID-19 существенно изменен. Обнаружено, что у лиц, получающих лечение в отделениях интенсивной терапии, уровни интерлейкинов-2, 7, 10 и фактора некроза опухоли альфа были существенно выше, чем у больных, чье состояние не требовало интенсификации лечения [19]. Обращает на себя внимание тот факт, что, независимо от уровня лейкоцитов крови и особенностей лейкоцитарной формулы, в биохимическом анализе крови у подавляющего большинства пациентов наблюдается повышение уровня С-реактивного белка как маркера системного воспаления, а уровень провоспалительного интерлейкина-6 увеличивается в зависимости от утяжеления состояния пациента и достигает максимальных значений у лиц, чье состояние оценивается как критическое [1, 8, 9, 12]. В исследовании Chen N. et al. (2020) отмечено, что в когорте пациентов с COVID-19-пневмонией значение интерлейкина-6 находилось в диапазоне 6,1-10,6 пг/мл, а средний уровень составил 7,9 пг/мл (повышение показателя наблюдалось у 52% лиц). В этой же работе указывается на существенное увеличение значений С-реактивного белка, достигавшего в среднем 51,4(41,8) мг/л с учетом нормального диапазона в 0,0-5,0 мг/л [9]. В исследовании, проведенном в одной из больниц Улсана (Корея, 2020), показано, что пациенты с COVID-19, имеющие высокий уровень С-реактивного белка сыворотки крови, чаще нуждаются в дополнительном включении кислородотерапии в схему лечения, нежели лица, у которых значение показателя повышено в малой степени [21]. В некоторых работах подчеркивается наличие связи уровня С-реактивного белка с уровнем летальности пациентов [11, 18, 21]. При этом пороговым значением С-реактивного белка, ассоциированным с высоким уровнем летальности, считают 67,78 мг/дл [18]. В сообщении Deng Y. et al. (2020) показано, что значение С-реактивного белка при поступлении в стационар в группе больных COVID-19 с последующим летальным исходом составило 109,25 мг/л, что в 34 раза выше, чем у пациентов, выписанных ввиду выздоровления. Lu G. et al. (2020) отмечают, что при тяжелом течении COVID-19 высокий уровень С-реактивного белка сохраняется на фоне прогрессирующего снижения общего числа лейкоцитов и лимфоцитов вплоть до 8-14 дня от начала лечения и существенно снижается к двадцатому дню от начала терапии [26].

В биохимическом анализе крови пациентов

с COVID-19 выявляется широкий спектр нарушений. Так, характерной для больных COVID-19 чертой многие исследователи называют снижение уровня альбумина в сыворотке крови [8, 9, 12, 20], при этом минимальные значения показателя отмечаются в группе лиц с тяжелым и критически тяжелым течением COVID-19 [12]. Уровень глюкозы сыворотки крови пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, существенно превышает нормальные значения у подавляющего большинства обследованных. Так, в исследовании, включавшем 99 пациентов, уровень глюкозы был повышен у 52% участников, а средний уровень показателя составил 7,4 (3,4) ммоль/л [9]. В некоторых работах отмечено, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 имеет место повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы [20]. В исследовании Deng Y. et al. (2020) указано, что значения данных показателей были достоверно выше у пациентов, у которых течение COVID-19 закончилось летальным исходом, чем у лиц с положительной динамикой заболевания и благоприятным исходом [11]. В своей работе Pan F. et al. (2020) отметили, что увеличенные значения лактатдегидрогеназы наряду с повышенными уровнями нейтрофилов, прокальцитонина и С-реактивного белка ассоциированы с повышенным риском смерти пациента с COVID-19 [28]. Во многих исследованиях отмечается, что выраженность и характер лабораторных изменений существенно варьирует в зависимости от тяжести течения заболевания. Так, по сообщению Bonetti G. et al. (2020), в сравнении с лицами, выписанными после госпитализации по поводу пневмонии, связанной с COVID-19, у пациентов, умерших во время пребывания в больнице, в крови были более высокие значения глюкозы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, мочевины, креатинина, ферритина, лейкоцитов и нейтрофилов, в то время как значения альбумина, гемоглобина и лимфоцитов были значительно снижены [5].

### Заключение

Таким образом, в ходе изучения литературных данных о демографических особенностях и клинико-лабораторных симптомах новой коронавирусной инфекции COVID-19 нами выявлены следующие характерные особенности.

1. Мужской пол связан с более тяжелым течением COVID-19 и высокой летальностью, нежели женский пол, однако при тяжелом течении заболевания риск развития летального исхода у обоих полов сопоставим.

2. Результаты большинства исследований указывают на то, что пожилой возраст является фактором риска развития тяжелого течения COVID-19 и гибели пациентов.

3. Наиболее характерными начальными клиническими признаками COVID-19 являются повышение температуры тела до субфебрильных значений и сухой кашель, при этом возникновение влажного кашля и фебрилитета – прогностически неблагоприятный признак; наиболее частыми неврологическими симптомами являются головная боль, миалгия, дисгевзия и anosmia.

4. В клиническом анализе крови у большинства пациентов с COVID-19 наблюдаются лейкопения, абсолютная лимфоцитопения и тромбоцитопения.

5. Биохимический анализ крови при COVID-19 характеризуется выраженным дисбалансом, к наиболее характерным проявлениям

которого относятся: повышение уровней провоспалительных интерлейкинов, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и гипоальбуминемия.

Следовательно, разнообразный характер жалоб и широкий спектр изменений, выявляемых при лабораторных исследованиях у пациентов с COVID-19, могут говорить о возможном полисистемном типе влияния SARS-CoV-2 на организм человека. С учетом данных, полученных нами при анализе литературных источников, актуальным представляется проведение дальнейших научных исследований по выявлению и актуализации информации о надежных клинических и лабораторных предикторах, которые могут помочь на ранних этапах заподозрить наличие COVID-19 и идентифицировать группу пациентов с повышенным риском развития тяжелого течения заболевания.

### Литература

1. Бобкова С.С., Турин И.Н., Трошанский Д.В. и др. Применение блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. – № 3. – С. 263-71. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-263-271.
2. Лещенко И.В., Царькова С.А., Лапшин М.А. и др. Поражение легких при COVID-19 и внебольничной пневмонии у детей: сравнительный клинико-лабораторный анализ // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. – № 3. – С. 296-303. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-296-303.
3. Akbari qomi M., Hosseini M.S., Rashidani J. et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran // Diabetes Res Clin Pract. – 2020. – №169. – P. 108467. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108467.
4. Arons M.M., Hatfield K.M., Reddy S.C. et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382. – № 22. – P. 2081-90. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457.
5. Bonetti G., Manelli F., Patroni A. et al. Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy // Clin Chem Lab Med. – 2020. – Vol. 58. – № 7. – P. 1100-5. DOI: 10.1515/cclm-2020-0459.
6. Canas L.S., Sudre C.H., Pujol J.C. et al. Early detection of COVID-19 in the UK using self-reported symptoms: a large-scale, prospective, epidemiological surveillance study // The Lancet. – 2021. Accessed August 4, 2021. [https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(21\)00131-X/fulltext#seccestitle70](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(21)00131-X/fulltext#seccestitle70). DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00131-X.
7. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 514-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
8. Chen L., H.G. Liu, W. Liu et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2020. – № 43. – P. E005. In Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
9. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
10. Chu J., Yang N., Wei Y. et al. Clinical characteristics of

- 54 medical staff with COVID-19: A retrospective study in a single center in Wuhan, China // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – № 7. – P. 807-13. DOI: 10.1002/jmv.25793.
11. Deng Y., Liu W., Liu K. et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study // *Chin Med J.* – 2020. – Vol. 133. – № 11. – P. 1261-7. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824.
12. Feng Y., Ling Y., Bai T. et al. COVID-19 with different severities: A multicenter study of clinical features // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 201. – № 11. – P. 1380-8. DOI: 10.1164/rccm.202002-0445OC.
13. Flores-Silva F.D., Garcia-Grimshaw M., Valdes-Ferrer S.I. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16. – № 4. – P. e0247433. DOI: 10.1371/journal.pone.0247433.
14. Garcia-Azorin D., Abildua M.J.A., Aguirre M.E.E. et al. Spanish neuroCOVID registry group. Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry // *J Neurol Sci.* – 2021. – Vol. 423. – P. 117283. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117283.
15. Grasselli G., Greco M., Zanella A. et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy // *JAMA Intern Med.* – 2020. – Vol. 180. – № 10. – P. 1345-55. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
16. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – № 18. – P. 1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
17. Gudbjartsson D.F., Helgason A., Jonsson H. et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382 – № 24. – P. 2302-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2006100.
18. Guneysoy F., Guner N.G., Erdem A.F. et al. Can COVID-19 mortality be predicted in the emergency room? // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2020. – № 30(9). – P. 928-32. DOI: 10.29271/jcpsp.2020.09.928.
19. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
20. Huang M., Yang Y., Shang F. et al. Clinical characteristics and predictors of disease progression in severe patients with COVID-19 infection in Jiangsu province, China: a descriptive study // *Am J Med Sci.* – 2020. – Vol. 360. – № 2. – P. 120-8. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.05.038.
21. Jeong T.H., Pak C., Ock M. et al. Real asymptomatic SARS-CoV-2 infection might be rare: importance of careful interviews and follow-up // *J Korean Med Sci.* – 2020. – Vol. 35. – № 37. – P. e333. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e333.
22. Kabak M., Cil B., Hocabli I. Relationship between leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet counts, and neutrophil to lymphocyte ratio and polymerase chain reaction positivity // *Int Immunopharmacol.* – 2021. – № 93. – P. 107390. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107390.
23. Lavezzo E., Franchin E., Ciavarella C. et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo' // *Nature.* – 2020. – Vol. 584. – № 7821. – P. 425-9. DOI: 10.1038/s41586-020-2488-1.
24. Liao Y.C., Liang W.G., Chen F.W. et al. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha // *J Immunol.* – 2002. – Vol. 169. – Iss. 8. – P. 4288-97. DOI: 10.4049/jimmunol.169.8.4288.
25. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis // *Clin Chim Acta.* – 2020. – № 506. – P. 145-8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
26. Lu G., Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case // *Clin Chim Acta.* – 2020. – № 508. – P. 98-102. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.034.
27. Majeed J., Ajmera P., Goyal R.K. Delineating clinical characteristics and comorbidities among 206 COVID-19 deceased patients in India: Emerging significance of renin-angiotensin system derangement // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – № 167. – P. 108349. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108349.
27. Pan F., Yang L., Li Y. et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study // *Int J Med Sci.* – 2020. – Vol. 17 – № 9. – P. 1281-92. DOI: 10.7150/ijms.46614. eCollection 2020.
28. Park S.Y., Kim Y.M., Yi S. et al. Coronavirus disease outbreak in call center, South Korea // *Emerg Infect Dis.* – 2020. – Vol. 26. – № 8. – P. 1666-70. DOI: 10.3201/eid2608.201274.
29. Phelan A.L., Katz R., Gostin L.O. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – № 8. – P. 709-10. DOI: 10.1001/jama.2020.1097.
30. Qu R., Ling Y., Zhang Y.H. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19 // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – № 9. – P. 1533-41. DOI: 10.1002/jmv.25767.
31. Raimondi F., Novelli L., Ghirardi A. et al. Covid-19 and gender: lower rate but same mortality of severe disease in women—an observational study // *BMC Pulm Med.* – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 96. DOI: 10.1186/s12890-021-01455-0.
32. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): situation report-61. Accessed August 4, 2021. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200620-covid-19-sitrep-152.pdf?sfvrsn=83aff8ee\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200620-covid-19-sitrep-152.pdf?sfvrsn=83aff8ee_4).
33. Wu C., X. Chen, Y. Cai et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern Med.* – 2020. – Vol. 180. – № 7. – P. 934-43. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
34. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – № 13. – P. 1239-42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.

## References

- study in Iran // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – №169. – P. 108467. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108467.
4. Arons M.M., Hatfield K.M., Reddy S.C. et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – № 22. – P. 2081-90. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457.
5. Bonetti G., Manelli F., Patroni A. et al. Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy // *Clin Chem Lab Med.* – 2020. – Vol. 58. – № 7. – P. 1100-5. DOI: 10.1515/ccclm-2020-0459.
6. Canas L.S., Sudre C.H., Pujol J.C. et al. Early detection of COVID-19 in the UK using self-reported symptoms: a large-scale, prospective, epidemiological surveillance study // *The Lancet.* – 2021. Accessed August 4, 2021. [https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(21\)00131-X/fulltext#seccestitle70](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(21)00131-X/fulltext#seccestitle70). DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00131-X.
7. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 514-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
8. Chen L., H.G. Liu, W. Liu et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2020. – № 43. – P. E005. In Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
9. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 507-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
10. Chu J., Yang N., Wei Y. et al. Clinical characteristics of 54 medical staff with COVID-19: A retrospective study in a single center in Wuhan, China // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – № 7. – P. 807-13. DOI: 10.1002/jmv.25793.
11. Deng Y., Liu W., Liu K. et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study // *Chin Med J.* – 2020. – Vol. 133. – № 11. – P. 1261-7. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824.
12. Feng Y., Ling Y., Bai T. et al. COVID-19 with different severities: A multicenter study of clinical features // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 201. – № 11. – P. 1380-8. DOI: 10.1164/rccm.202002-0445OC.
13. Flores-Silva F.D., Garcia-Grimshaw M., Valdes-Ferrer S.I. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16. – № 4. – P. e0247433. DOI: 10.1371/journal.pone.0247433.
14. Garcia-Azorin D., Abildua M.J.A., Aguirre M.E.E. et al. Spanish neuroCOVID registry group. Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry // *J Neurol Sci.* – 2021. – Vol. 423. – P. 117283. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117283.
15. Grasselli G., Greco M., Zanella A. et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy // *JAMA Intern Med.* – 2020. – Vol. 180. – № 10. – P. 1345-55. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
16. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – № 18. – P. 1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
17. Gudbjartsson D.F., Helgason A., Jonsson H. et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382 – № 24. – P. 2302-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2006100.
18. Guneysu F., Guner N.G., Erdem A.F. et al. Can COVID-19 mortality be predicted in the emergency room? // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2020. – № 30(9). – P. 928-32. DOI: 10.29271/jcpsp.2020.09.928.
19. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
20. Huang M., Yang Y., Shang F. et al. Clinical characteristics and predictors of disease progression in severe patients with COVID-19 infection in Jiangsu province, China: a descriptive study // *Am J Med Sci.* – 2020. – Vol. 360. – № 2. – P. 120-8. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.05.038.
21. Jeong T.H., Pak C., Ock M. et al. Real asymptomatic SARS-CoV-2 infection might be rare: importance of careful interviews and follow-up // *J Korean Med Sci.* – 2020. – Vol. 35. – № 37. – P. e333. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e333.
22. Kabak M., Cil B., Hocali I. Relationship between leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet counts, and neutrophil to lymphocyte ratio and polymerase chain reaction positivity // *Int Immunopharmacol.* – 2021. – № 93. – P. 107390. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107390.
23. Lavezzo E., Franchin E., Ciavarella C. et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo' // *Nature.* – 2020. – Vol. 584. – № 7821. – P. 425-9. DOI: 10.1038/s41586-020-2488-1.
24. Liao Y.C., Liang W.G., Chen F.W. et al. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha // *J Immunol.* – 2002. – Vol. 169. – Iss. 8. – P. 4288-97. DOI: 10.4049/jimmunol.169.8.4288.
25. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis // *Clin Chim Acta.* – 2020. – № 506. – P. 145-8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
26. Lu G., Wang J. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case // *Clin Chim Acta.* – 2020. – № 508. – P. 98-102. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.034.
27. Majeed J., Ajmera P., Goyal R.K. Delineating clinical characteristics and comorbidities among 206 COVID-19 deceased patients in India: Emerging significance of renin-angiotensin system derangement // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – № 167. – P. 108349. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108349.
28. Pan F., Yang L., Li Y. et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study // *Int J Med Sci.* – 2020. – Vol. 17 – № 9. – P. 1281-92. DOI: 10.7150/ijms.46614. eCollection 2020.
29. Park S.Y., Kim Y.M., Yi S. et al. Coronavirus disease outbreak in call center, South Korea // *Emerg Infect Dis.* – 2020. – Vol. 26. – № 8. – P. 1666-70. DOI: 10.3201/eid2608.201274.
30. Phelan A.L., Katz R., Gostin L.O. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – № 8. – P. 709-10. DOI: 10.1001/jama.2020.1097.
31. Qu R., Ling Y., Zhang Y.H. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19 // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – № 9. – P. 1533-41. DOI: 10.1002/jmv.25767.
32. Raimondi F., Novelli L., Ghirardi A. et al. Covid-19 and gender: lower rate but same mortality of severe disease in women-an observational study // *BMC Pulm Med.* –

2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 96. DOI: 10.1186/s12890-021-01455-0.

33. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): situation report-61. Accessed August 4, 2021. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200620-covid-19-sitrep-152.pdf?sfvrsn=83aff8ee\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200620-covid-19-sitrep-152.pdf?sfvrsn=83aff8ee_4).

34. Wu C., X. Chen, Y. Cai et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // JAMA Intern Med. – 2020. – Vol. 180. – № 7. – P. 934-43. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

35. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – № 13. – P. 1239-42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.

#### Координаты для связи

Бакина Анастасия Алексеевна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук.

Павленко Валентина Ивановна, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р. мед. наук, доцент. E-mail: agmapedfac@mail.ru

Щегорцова Юлия Юрьевна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: shchegortsova92@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.09.2021; принята после рецензирования 16.11.2021; принята к публикации 18.11.2021.

#### УДК 617.7

Н.Р. Шарвадзе<sup>1</sup>, А.Л. Штилерман<sup>2</sup>

ООО «Медицинская линия Мицар»<sup>1</sup>  
г. Благовещенск

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск

#### ОБЗОР ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЕ

##### Введение

Глаукома – прогрессирующая оптическая нейропатия, приводящая к необратимым структурным изменениям нервных волокон сетчатки и зрительного нерва, влекущая за собой значительную потерю поля зрения вплоть до полной слепоты. Глаукомная оптическая нейропатия является широко распространенным заболеванием во всем мире. Заболевание характеризуется высокой инвалидизацией. Среди причин, приводящих к инвалидности вследствие фактической слепоты и слабослышания, в Российской Федерации глаукома занимает первое место [9].

В последние годы наблюдается рост заболеваемости глаукомой. Несмотря на многочисленные научные изыскания, посвященные данной нозологии, этиопатогенез глаукомы остается до конца не изученным, что затрудняет раннюю доклиническую диагностику. По некоторым данным, около 50% всех случаев глаукомы остаются не выявленными, что связывают с длительной латентной фазой, когда структурные изменения начинают задолго до функциональных нарушений и поэтому протекают бессимптомно. Все вышеперечисленное обуславливает необходимость своевременной диагностики заболевания. Однако существующие на сегодня методы исследования, применяемые в диагностике глаукомного процесса, автономно являются недостаточно специфичными и требуют комплексного анализа, а также динамического наблюдения для выявления прогрессирования глаукомной нейрооптикопатии, что встречает трудности в практическом применении главным образом из-за отсутствия преемственности между звеньями здравоохранения. Кроме того, не выделены четкие современные диагностические критерии глаукомы, не обоснованы принципы ее дифференциальной диагностики. Изучение этих вопросов является актуальным направлением современных научных исследований.

Цель данной работы – аналитический обзор научных статей, посвященных современным методам диагностики первичной глаукомы.

Диагностика глаукомного процесса складывается из двух кардинальных направлений: выявление структурных изменений и мониторинг функциональных нарушений зрительного анализатора. Оба диагностических вектора взаимодополняемы, требуют комплексного анализа и благодаря возможностям технологического прогресса имеют большие перспективы.

В связи с тем, что симптомы глаукомы проявляются в большинстве случаев лишь на развитой и далеко зашедшей стадиях, большое значение имеет



регулярное скрининговое обследование группы риска для раннего выявления заболевания.

Тонометрия традиционно является основным методом в первичной диагностике глаукомы. Внутриглазное давление (ВГД), считавшееся главным симптомом заболевания, на сегодняшний день является главным и единственным модифицируемым фактором риска возникновения и прогрессирования глаукомы [10]. Анализ исходных прогностических факторов развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) показал, что каждый дополнительный 1 мм рт. ст. от исходного ВГД ассоциирован с повышением риска развития ПОУГ в процессе наблюдения на 10%. Колебания ВГД в пределах 4-5 мм рт. ст. описаны у здоровых лиц и существенно больше по амплитуде – у некоторых пациентов с глаукомой. Не была установлена взаимосвязь между параметрами, определяющими длительные колебания ВГД, и риском развития глаукомы. Колебания ВГД связаны с риском прогрессирования глаукомы у пациентов с низким, а не повышенным ВГД. Учет только абсолютных изменений суточных колебаний может привести к недооценке риска при низком ВГД и переоценке риска при высоком ВГД.

Однако глаукома не всегда сопровождается повышением офтальмотонуса. Нормотензивная глаукома, или глаукома нормального давления, проявляется классическими, характерными для первичной открытоугольной глаукомы признаками в виде прогрессирующей экскавации диска зрительного нерва (ДЗН), выпадения полей зрения, при этом показатели ВГД остаются в пределах нормального диапазона [7, 8, 12].

Согласно результатам, полученным группой коллаборационного исследования глаукомы нормального давления (Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, 1998), снижение значения ВГД не всегда приводило к остановке прогрессирования заболевания. А недавние исследования установили, что важную роль в развитии глаукомы нормального давления играет большое число других факторов – сосудистые, иммунные, генетические, биомеханические, разница трансламинарного давления и т.д. [21]. Также многие исследования были посвящены взаимосвязи между глаукомой и когнитивными нарушениями, возникающими при болезнях Альцгеймера и Паркинсона [19, 23, 24].

Поскольку в начале развития глаукомы нормального давления ухудшение показателей зрения проходит бессимптомно, ключевым моментом является диагностика на максимально ранней стадии

заболевания, до развития необратимых изменений. Для достижения этого необходимо применение эффективных диагностических методик, способных оценивать структурные и функциональные изменения на ранних стадиях глаукомы нормального давления, таких, как функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ), диффузионно-тензорная трактография (ДТ МРТ) и оптическая когерентная томография-ангиография [16, 21].

Одним из факторов, подтверждающих сосудистую теорию патогенеза ПОУГ, является недостаточный приток крови к головке зрительного нерва. Если четкой взаимосвязи между уровнями артериального давления (АД) и ПОУГ не установлено, то между глазным перфузионным давлением и глаукомой установлена определенная связь.

В 70-е годы XX века В.В. Волков первым в мировой офтальмологической практике разработал концепцию патогенеза глаукомы, согласно которой глаукомная оптическая нейропатия развивается в результате прогиба решетчатой мембраны/пластинки склеры из-за нарушения трансмембранного градиента давления между внутриглазным и тканеликворным давлением [2, 13].

Результаты многочисленных исследований показывают, что снижение уровня давления цереброспинальной жидкости, наряду с повышенным уровнем ВГД, способствует деформации решетчатой пластинки склеры за счет трансламинарного градиента [17, 25, 29].

Возраст является одним из основных факторов риска развития ПОУГ. Fleishman et al. (2012) обнаружили связь между уровнем давления цереброспинальной жидкости и возрастом, которая позволяет объяснить возраст, как фактор риска развития глаукомы [20].

Трансламинарный градиент может быть использован для усовершенствования расчета уровня целевого внутриглазного давления для каждого отдельного пациента [17]. Между тем неспособность дать количественную оценку трансламинарному градиенту давления ограничивает изучение данной проблемы [5].

Известно, что на результаты тонometрии достоверное влияние оказывает центральная толщина роговицы, искажая результаты измерений офтальмотонуса [6]. С другой стороны, истончение роговицы как части фиброзной оболочки глаза коррелирует с истончением решетчатой пластинки склеры у больных с ПОУГ. По данным S. Muhsen et al. (2018), была выявлена значительная корреляция между

---

**Резюме.** Целью работы являлось проведение аналитического обзора научных статей, посвященных изучению современных методов диагностики первичной глаукомы. На основе данных научных статей собран и систематизирован обзорный материал по диагностическим методам исследования морфометрических и функциональных изменений при первичной глаукоме, применяемым в современной офтальмологической практике.

Совершенствование и внедрение новых высокотехнологичных методов диагностики открывает новые возможности перед исследователями и врачами-клиницистами. Оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография, статическая периметрия позволяют, сопоставляя морфометрические и функциональные параметры, давать более полную, комплексную оценку патологических изменений в диске зрительного нерва, в макулярной области и на уровне хориокапилляров.

Профилактика слепоты от глаукомы во многом зависит от ее ранней диагностики, основанной на использовании современных организационных и медицинских технологий.

**Ключевые слова:** глаукома, первичная глаукома, внутриглазное давление, глаукомная оптическая нейропатия, методы диагностики.

**Для цитирования:** Шарвадзе Н.Р., Штилерман А.Л. Обзор диагностических методов исследования морфометрических и функциональных изменений при первичной глаукоме. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 14-19. DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_14

центральной толщиной роговицы и экскавацией диска зрительного нерва, центральной толщиной роговицы и средним отклонением полей зрения, центральной толщиной роговицы и толщиной слоя нервных волокон сетчатки [26]. Однако, по данным ряда авторов, в большей степени биомеханические свойства роговицы, такие, как вязкость и эластичность, имеют связь с прогрессированием глаукомы [22, 27, 28]. В литературе предложено несколько формул коррекции показателей ВГД по центральной толщине роговицы, например, Дресднеровская корректирующая таблица. Однако применение подобных таблиц пересчета в клинической практике остается дискуссионным [6].

В последние годы совершенствование и внедрение высокотехнологичных методов диагностики открывают новые возможности перед исследователями и врачами-клиницистами. Оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография в купе со статической периметрией позволяют, сопоставляя морфометрические и функциональные параметры, давать более полную комплексную оценку патологических изменений в диске зрительного нерва, макулярной области, а также на уровне хориокапилляров.

Применение ОКТ в диагностике глаукомы позволяет оценить параметры ДЗН, слоя нервных волокон сетчатки и комплекса ганглиозных клеток сетчатки.

Длительное время в диагностике глаукомы учитывалось состояние нейроретинального пояса и слоя нервных волокон сетчатки, в первую очередь вокруг ДЗН, и лишь с недавних пор – идентификация ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов.

В диагностике начальной стадии глаукомы максимально информативными являются изменения в комплексе ганглиозных клеток сетчатки, а именно, индекс глобальной потери объема и толщина – средняя и в нижнем сегменте. Также высокое диагностическое значение имеет секторальное уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки (в ниже-темпоральном, верхне-темпоральном, ниже-назальном секторах), объем и площадь нейроретинального пояса, менее значимы значения объема и площади экскавации ДЗН [14].

Однако опубликованы исследования, показывающие существенное преимущество в выявлении патологических параметров ДЗН по данным гейдельбергской лазерной сканирующей ретинотомографии по сравнению с изменениями параметров перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток сетчатки по данным оптической когерентной томографии [10].

Дискуссионным является достоверность изменений нового маркера диаметра – минимального расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (MRW) в первичной диагностике глаукомы. При сравнении MRW с характеристиками цвета нейроретинального пояса у пациентов с начальной стадией глаукомы была установлена значимость при анализе ограниченного числа секторов ДЗН. Так, по мнению исследователей, данный параметр имеет большую прогностическую значимость в динамике прогрессирования глаукомы, а не на начальных ее стадиях [3, 4].

Согласно сосудистой теории глаукомной оптической нейропатии, ведущая роль в патогенезе заболевания отводится нарушению гемоперфузии и, как следствие, ишемии структур заднего отрезка глаза. ОКТ-ангиография позволяет исследовать архитектуру хориокапилляров, оценить перипапиллярный кровоток и производить измерение площади зон гемоперфузии ДЗН и неперфузируемых участков [1].

По данным авторов данной статьи, морфометрические показатели и показатели перфузии ДЗН значительно отличаются как у здоровых пациентов в сравнении с пациентами с первичной глаукомой, так и у пациентов с разными видами глаукомы. Динамика состояния морфометрических показателей коррелирует с изменением показателей микроциркуляции у больных глаукомой. Наиболее значимыми критериями прогрессирования глаукомного процесса являются показатели микроциркуляции ДЗН – плотность перфузии и плотность сосудов [11].

Для оценки функциональных нарушений зрительного анализатора в диагностике глаукомы активно применяются современные методы

---

## REVIEW OF DIAGNOSTIC METHODS FOR STUDYING MORPHOMETRIC AND FUNCTIONAL CHANGES IN PRIMARY GLAUCOMA

N.R. Sharvadze<sup>1</sup>, A.L. Shtilerman<sup>2</sup>

Medical Line MITSAR Ltd<sup>1</sup>, Blagoveshchensk; FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia<sup>2</sup>, Blagoveshchensk, Russian Federation

**Abstract.** The purpose of the work was to conduct an analytical review of scientific articles devoted to the study of modern methods of diagnostics of primary glaucoma.

On the basis of scientific articles, a review material on diagnostic methods for studying morphometric and functional changes in primary glaucoma used in modern ophthalmic practice has been collected and systematized. In recent years, the improvement and implementation of new high-tech modern diagnostic methods open up new opportunities for researchers and clinicians. Optical coherence tomography (OCT), OCT - angiography, static perimetry make it possible, by comparing morphometric and functional parameters, to give a more complete, comprehensive assessment of pathological changes in the optic nerve disk, in the macular region and at the level of the choriocapillaries.

Prevention of glaucoma blindness largely depends on its early diagnosis based on the use of modern organizational and medical technologies.

**Key words:** glaucoma, primary glaucoma, intraocular pressure, glaucomatous optic neuropathy, diagnostic methods.

**For citation:** Sharvadze N.R., Shtilerman A.L. Review of diagnostic methods for studying morphometric and functional changes in primary glaucoma. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 14-19. (In Russ.).

**DOI:**10.24412/2311-5068\_2022\_1\_14

компьютерной периметрии, позволяющие выявлять периферические и центральные дефекты поля зрения, диффузное и локальное снижение чувствительности сетчатки, выполнять кластерный и полярный анализы отклонения светочувствительности, что позволяет в динамике наблюдать за прогрессирующим или стабилизирующим глаукомного процесса.

По данным ряда авторов, нормализация офтальмотонуса на фоне инстилляции фиксированной комбинации ингибитора карбоангидразы и неселективного  $\beta$ -блокатора сопровождается стабильным повышением показателей корнеального гистерезиса и перфузионного давления, уменьшением средней глубины периметрического дефекта (MD), улучшением хориоретинального кровотока. Изменение толщины хориоидеи и плотности капилляров решетчатой пластинки склеры может быть наиболее информативным биомаркером в диагностике глаукомы и оценке эффективности гипотензивной терапии [15].

### Заключение

Совершенствование и внедрение высокотехнологичных методов диагностики открывает новые возможности перед исследователями и врачами-клиницистами. Оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография, статическая периметрия позволяют, сопоставляя морфометрические и функциональные параметры, давать более полную, комплексную оценку патологических изменений в диске зрительного нерва, в макулярной области и на уровне хориокапилляров.

Отсутствие четких диагностических критериев прогрессирования глаукомной оптической нейропатии в сочетании с недостаточным регулируемым диспансерным мониторингом состояния пациентов с уже установленным диагнозом влекут за собой сложности в прогнозировании перехода от одной стадии заболевания к последующей, что определяет условный характер стадийности глаукомного процесса.

Профилактика слепоты от глаукомы во многом зависит от ранней диагностики морфометрических и функциональных изменений, основанной на использовании современных организационных и медицинских технологий.

### Литература

1. Александров А.А., Азнабаев Б.М., Мухаммадеев Т.Р. и др. ОКТ-ангиография: количественная и качественная оценка микрососудистого русла заднего сегмента глаза // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2015. – Т.15. – № 3. – С. 4-9.
2. Волков В.В. Существенный элемент глаукоматозного процесса, не учитываемый в клинической практике // Офтальмологический журнал. – 1976. – Т. 31. – № 7. – С. 500–504.
3. Гапонько О.В., Куроедов А.В., Городничий В.В. и др. Новые морфометрические маркеры диагностики глаукомы // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016. № 1. С. 1–6.
4. Гапонько О.В., Куроедов А.В., Городничий В.В., Кондракова И.В., Криницына Е.А. Традиционные и современные морфометрические характеристики нейроретинального пояса в диагностике начальной стадии глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018;17(3):3-14. Ссылка активна на 10.11.2021. <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.03.01>
5. Исаков И.Н. Роль давления цереброспинальной

жидкости при глаукоме // Медицина в Кузбассе. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 85-89.

6. Корнеева А.В., Куроедов А.В., Ловпаче Д.Н. и др. Использование показателей центральной толщины роговицы для коррекции результатов тонометрии // РМЖ «Клиническая офтальмология». – 2020. – № 1. – С. 15-20.

7. Краснов М.М. О целевом внутриглазном давлении. Клиническая офтальмология. 2003; 4 (2): 49.

8. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. Москва: МЕДпресс-информ; 2006.

9. Либман Е.С., Шахова Е.В., Чумаева Е.А., Елькина Я.Э. Ивалидность вследствие глаукомы в России // «Глаукома: проблемы и решения»: Сб. научн. статей.- М.- 2004.- С.430-432.

10. Мачехин В.А., Львов В.А. Может ли быть глаукома без структурных изменений диска зрительного нерва? Часть 2. Национальный журнал глаукома. 2020; 19(4):3-11.

11. Мескини М., Каменских Т.Г., Веселова Е.В. и др. Псевдоэксфолиативный синдром, псевдоэксфолиативная глаукома, современный подход к мониторингу. Национальный журнал глаукома. 2019; 18 (4) : 35-43.

12. Нестеров А.П. Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы. Клиническая офтальмология. 2003; 4 (2): 47–9.

13. Симакова И.Л., Сулейманова А.Р. Современный подход к диагностике глаукомы нормального давления с учётом особенностей её патогенеза // Офтальмологические ведомости. - 2020. - Т. 13. - №1. - С. 53-64. doi: 10.17816/OV19425

14. Шевченко М.В., Шахалова А.П., Шугурова Н.Е. Оптическая когерентная томография в ранней диагностике и мониторинге глаукомы: сравнение информативности морфометрических параметров // РМЖ «Клиническая офтальмология». – 2013. – № 4. – с. 153.

15. Юрьева Т.Н., Жукова С.И. ОКТ-ангиография в комплексной оценке эффективности гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 43-9.

16. Brown HD, Woodall RL, Kitching RE, Baseler HA, Morland AB. Using magnetic resonance imaging to assess visual deficits: a review. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2016;36(3):240-265. Accessed November 10, 2021. <https://doi.org/10.1111/opo.12293>

17. Čmelo J. Translaminar gradient and glaucoma // *Czech and Slovak ophthalmology.* – 2017 – № 2. – P. 50 – 53.

18. Don Liu, Michon J. Measurement of the subarachnoidal pressure of the optic nerve in human subjects. *Am. J. Ophthalm.* 1994; 119(1): 81-85.

19. Eraslan M, Cerman E, Cekic O, Balci S, Dericioglu V, Sahin O, Suer D, Chabou B, Tuncer Elmaci EN. Neurodegeneration in ocular and central nervous systems: optical coherence tomography study in normal-tension glaucoma and Alzheimer disease. *Turk J Med Sci.* 2015;45(5):1106-1114. Accessed November 10, 2021. <https://doi.org/10.3906/sag-1406-145>

20. Fleischmann D, Berdahl JP, Zaydlarova J, Stinnett SS, Fautsch MP, Allingham RR. Cerebrospinal fluid pressure decreases with older age. *PLoS ONE.* 2012; 7(12): e52664

21. Kim KE, Park KH. Update on the Prevalence, Etiology, Diagnosis, and Monitoring of Normal-Tension Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016;5(1):23-31.

Accessed November 10, 2021. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000177>

22. Liang, L., Zhang, R. & He, LY. Corneal hysteresis and glaucoma. *Int Ophthalmol* 39, 1909–1916 (2019). Accessed November 10, 2021. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-1011-2>

23. Lin IC, Wang YH, Wang TJ, Wang IJ, Shen YD, Chi NF, Chien LN. Glaucoma, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease: an 8-year populationbased follow-up study. *PLoS One*. 2014;9(9):e108938. Accessed November 10, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108938>

24. Maurano STP, da Silva DJ, Avila MP, Magacho L. Cognitive evaluation of patients with glaucoma and its comparison with individuals with Alzheimer's disease. *Int Ophthalmol*. 2018;38(5):1839-1

25. Morgan WH, Johnstone V, Pandav SS, Cringle SJ, Yu DY. Histomorphometric measurements in human and dog optic nerve and an estimation of optic nerve pressure gradients in human. *Exp Eye Res*. 2009; 89(5): 618-628.

26. Muhsen S., Alkhalailah F., Hamdan M. et al. Central corneal thickness in a Jordanian population and its association with different types of Glaucoma: cross-sectional study. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):279. DOI: 10.1186/s12886-018-0944-6.

27. Potop V, Corbu C, Coviltir V, et al. The importance of corneal assessment in a glaucoma suspect - a review. *Rom J Ophthalmol*. 2019;63(4):321-326.

27. Sng, Chelvin C.A.; Ang, Marcus; Barton, Keith Central corneal thickness in glaucoma, *Current Opinion in Ophthalmology*: March 2017 - Volume 28 - Issue 2 - p 120-126 doi: 10.1097/ICU.0000000000000335

28. Yablonsky M, Ritch R, Pakorny K. Effect of decreased intracranial pressure on optic disc. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979; 18: 165.

## References

1. Aleksandrov A.A., Aznabaev B.M., Mukhamadeev T.R. and other OCT angiography: quantitative and qualitative assessment of the microvascular bed of the posterior segment of the eye // *Cataract and refractive surgery*. - 2015. - T.15. - No. 3. - P. 4-9.

2. Volkov V.V. An essential element of the glaucomatous process, not taken into account in clinical practice // *Ophthalmological journal*. - 1976. - T. 31. - No. 7. - P. 500-504.

3. Gaponko OV, Kuroedov AV, Gorodnichy VV. et al. New morphometric markers for the diagnosis of glaucoma // *RMZh. Clinical ophthalmology*. 2016. No. 1. P. 1–6.

4. Gaponko OV, Kuroedov A.V., Gorodnichy V.V., Kondrakov I.V., Krinitsyna E.A. Traditional and modern morphometric characteristics of the neuroretinal girdle in the diagnosis of the initial stage of glaucoma. *National Journal of Glaucoma*. 2018; 17 (3): 3-14. <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.03.01>

5. Isakov I.N. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma // *Medicine in Kuzbass*. - 2019. - T. 18. - No. 3. - S. 85-89.

6. Korneeva A.V., Kuroedov A.V., Lovpache D.N. et al. Use of indicators of central corneal thickness for correction of tonometry results // *RMJ "Clinical ophthalmology"*. - 2020. - No. 1. - P. 15-20.

7. Krasnov M.M. On the target intraocular pressure. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2003; 4 (2): 49 (in Russian).

8. Kuryshva N.I. Glaucoma optic neuropathy. Moscow: MEDpress-inform; 2006 (in Russian).

9. Libman E.S., Shakhova E.V., Chumaeva E.A., Elkina Ya.E. Disability due to glaucoma in Russia // "Glaucoma: problems and solutions": Sat. scientific. articles.- M.- 2004.- S. 430-432.

10. Machekhin V.A., Lvov V.A. Can there be glaucoma without structural changes in the optic nerve head? Part 2. *National Journal of Glaucoma*. 2020; 19 (4): 3-11.

11. Meskini M., Kamenskikh T.G., Veselova E.V. et al. Pseudoexfoliative syndrome, pseudoexfoliative glaucoma, modern approach to monitoring. *National Journal of Glaucoma*. 2019; 18 (4): 35-43.

12. Nesterov A.P. Pathogenesis and problems of pathogenetic treatment of glaucoma. *Clinical ophthalmology*. 2003; 4 (2): 47-9.

13. Simakova I.L., Suleimanova A.R. Modern approach to the diagnosis of normal pressure glaucoma, taking into account the peculiarities of its pathogenesis // *Ophthalmologicheskie vedomosti*. - 2020. - T. 13. - No. 1. - S. 53-64. doi: 10.17816 / OV19425

14. Shevchenko M.V., Shahalova A.P., Shugurova N.E. Optical coherence tomography in early diagnosis and monitoring of glaucoma: comparison of the informativeness of morphometric parameters // *RMJ "Clinical ophthalmology"*. - 2013. - No. 4. - p. 153.

15. Yurieva T.N., Zhukova S.I. OCT-angiography in a comprehensive assessment of the hypotensive therapy effectiveness in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2019; 12 (3): 43-9 (In Russian)

16. Brown HD, Woodall RL, Kitching RE, Baseler HA, Morland AB. Using magnetic resonance imaging to assess visual deficits: a review. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2016;36(3):240-265. Accessed November 10, 2021. <https://doi.org/10.1111/opo.12293>

17. Čmelo J. Translaminar gradient and glaucoma // *Czech and Slovak ophthalmology*. – 2017 – № 2. – P. 50 – 53.

18. Don Liu, Michon J. Measurement of the subarachnoidal pressure of the optic nerve in human subjects. *Am. J. Ophthalmol*. 1994; 119(1): 81-85.

19. Eraslan M, Cerman E, Cekic O, Balci S, Dericioglu V, Sahin O, Suer D, Chabou B, Tuncer Elmaci EN. Neurodegeneration in ocular and central nervous systems: optical coherence tomography study in normal-tension glaucoma and Alzheimer disease. *Turk J Med Sci*. 2015;45(5):1106-1114. Accessed November 10, 2021. <https://doi.org/10.3906/sag-1406-145>

20. Fleischmann D, Berdahl JP, Zaydlarova J, Stinnett SS, Fautsch MP, Allingham RR. Cerebrospinal fluid pressure decreases with older age. *PLoS ONE*. 2012; 7(12): e52664

21. Kim KE, Park KH. Update on the Prevalence, Etiology, Diagnosis, and Monitoring of Normal-Tension Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(1):23-31. Accessed November 10, 2021. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000177>

22. Liang, L., Zhang, R. & He, LY. Corneal hysteresis and glaucoma. *Int Ophthalmol* 39, 1909–1916 (2019). Accessed November 10, 2021. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-1011-2>

23. Lin IC, Wang YH, Wang TJ, Wang IJ, Shen YD, Chi NF, Chien LN. Glaucoma, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease: an 8-year populationbased follow-up study. *PLoS One*. 2014;9(9):e108938. Accessed November 10, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108938>

24. Maurano STP, da Silva DJ, Avila MP, Magacho L. Cognitive evaluation of patients with glaucoma and its comparison with individuals with Alzheimer's disease. *Int Ophthalmol*. 2018;38(5):1839-1

25. Morgan WH, Johnstone V, Pandav SS, Cringle SJ, Yu DY. Histomorphometric measurements in human and dog optic nerve and an estimation of optic nerve pressure gradients in human. *Exp Eye Res*. 2009; 89(5): 618-628.

26. Muhsen S., Alkhalailah F., Hamdan M. et al. Central corneal thickness in a Jordanian population and its asso-

ciation with different types of Glaucoma: cross-sectional study. BMC Ophthalmol. 2018;18(1):279. DOI: 10.1186/s12886-018-0944-6.

27. Potop V, Corbu C, Coviltir V, et al. The importance of corneal assessment in a glaucoma suspect - a review. Rom J Ophthalmol. 2019;63(4):321-326.

28. Sng, Chelvin C.A.; Ang, Marcus; Barton, Keith Central corneal thickness in glaucoma, Current Opinion in Ophthalmology: March 2017 - Volume 28 - Issue 2 - p 120-126 doi: 10.1097/ICU.0000000000000335

29. Yablonsky M, Ritch R, Pakorny K. Effect of decreased intracranial pressure on optic disc. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1979; 18: 165.

#### Координаты для связи

Шарвадзе Натия Роиниевна, офтальмолог-хирург  
ООО «Медицинская линия «Мицар».

Штилерман Александр Леонидович, профессор  
кафедры оториноларингологии и офтальмологии  
ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р.  
мед. наук, профессор. E-mail: kaf\_lor@amursma.su

Статья поступила в редакцию 04.10.2021; принята  
после рецензирования 25.11.2021; принята к публи-  
кации 08.12.2021.

УДК 616.8-005: 616.8-092

Е.Е. Молчанова<sup>1</sup>, В.А. Дробышев<sup>2</sup>

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России<sup>1</sup>  
г. Благовещенск

ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ»  
Минздрава России<sup>2</sup>  
г. Новосибирск

## ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### Введение

Последние годы в Российской Федерации наблюдается не только неуклонный рост сердечно-сосудистых заболеваний, преимущественно обусловленных атеросклерозом и гипертонической болезнью, но и смертности от болезней системы кровообращения, которая занимает первое место по сравнению с другими причинами смертности [9]. В ведении пациента, перенесшего ишемический инсульт, огромное значение имеет вторичная профилактика повторного острого нарушения мозгового кровообращения и других сердечно-сосудистых заболеваний [21], так как их вероятность у таких больных возрастает более чем в 10 раз, причем профилактику необходимо начинать как можно раньше, сразу после развития первого острого эпизода [34, 38].

Неуклонное старение человека сопровождается процессами старения сосудов, а связанные с возрастом структурные и функциональные изменения сосудистой системы являются важными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в патогенезе которых важную роль играют повышение жесткости и снижение эластичности крупных артерий [30, 33]. В настоящее время эти изменения рассматривают в качестве независимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [1].

Изучению патофизиологии острых церебральных ишемий и разработке эффективных методов коррекции выявленных изменений в настоящее время придается важное значение. Исследования последних десятилетий позволили прийти к заклю-

**Резюме.** В настоящее время важное значение придается изучению патофизиологии острых церебральных ишемий и разработке эффективных методов коррекции выявленных нарушений. Цель литературного обзора – показать значимость повышения ригидности сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, как основных возраст-ассоциированных изменений сосудов, в патогенезе ишемического инсульта. В статье также проанализированы возможности коррекции возраст-ассоциированных изменений сосудов в остром периоде инсульта, в том числе немедикаментозными средствами.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, эндотелиальная дисфункция, артериальная жесткость.

**Для цитирования:** Молчанова Е.Е., Дробышев В.А. Возраст-ассоциированные изменения сосудов как мишень для патогенетических вмешательств в остром периоде ишемического инсульта *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 19-24.  
DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_19

чению, что на органном уровне к основным возраст-ассоциированным изменениям сосудов в первую очередь можно отнести повышение артериальной жесткости и утолщение стенок артерий, играющие важную роль в патогенезе атеросклеротических поражений коронарных и церебральных артерий [22, 30, 33, 39]. На тканевом уровне подобные изменения связаны с эндотелиальной дисфункцией, которая является также одним из ключевых звеньев развития хронической ишемии мозга [3, 6]. Связанные со старением эндотелиальная дисфункция и повышение ригидности сосудистой стенки создают метаболически и ферментативно активную среду, которая способствует началу или прогрессированию заболеваний сосудов, чему в настоящее время получено много подтверждений [23].

Эндотелиальная дисфункция представляет собой дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами [26]. Развитие этих нарушений во многом обусловлено снижением биологической активности основного вазодилататора – оксида азота NO, и увеличением вазоконстриктора эндотелина-1, что, возможно, является одним из звеньев патогенеза ишемического инсульта [4, 19, 31]. Работы последнего десятилетия, выполненные у нас в стране и за рубежом, свидетельствуют, что эндотелиальная дисфункция считается одним из универсальных механизмов патогенеза атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и может являться независимым предиктором коронарных и церебральных катастроф [4, 5, 20, 40]. Наличие положительной корреляционной связи между уровнем эндотелина-1 и прогностическим индексом риска развития ишемического инсульта у больных дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадий позволяет использовать маркеры эндотелиальной дисфункции в качестве объективных критериев вероятности риска развития инсульта и эффективности лечебно-профилактических мероприятий [29]. У больных ишемическим инсультом плазменные концентрации эндотелина-1 оказались достоверно

более высокими (на 41,46%) в сравнении с пациентами, страдающими только гипертонической болезнью, а уровень метаболитов NO<sub>2</sub> более низким (на 22,84%) [17].

Рост содержания эндотелина-1 может быть также одним из наиболее объективных критериев степени тяжести больных с ишемическим инсультом. Выявлена зависимость уровня эндотелина-1 от степени выраженности неврологической симптоматики, при этом в группе пациентов с легким неврологическим дефицитом уровень эндотелина-1 составил  $0,6 \pm 0,059$  фмоль/л ( $p < 0,01$ ), с умеренным –  $0,82 \pm 0,13$  фмоль/л ( $p < 0,05$ ), а с выраженным –  $5,69 \pm 1,7$  фмоль/л ( $p < 0,05$ ) [19, 20]. В другом исследовании максимальная концентрация в крови эндотелина-1 зафиксирована у больных с умеренным и тяжелым неврологическим дефицитом и в возрастной группе старше 60 лет [13]. Показатели уровня эндотелина-1 отличались и при разных патогенетических вариантах ишемического инсульта. Наиболее высокий его уровень ( $2,1 \pm 0,69$  фмоль/л,  $p < 0,01$ ) наблюдался при атеротромботическом подтипе инсульта, при кардиоэмболическом –  $1,03 \pm 0,3$  фмоль/л ( $p < 0,05$ ), и еще более низкий – у пациентов с лакунарным подтипом –  $0,52 \pm 0,07$  фмоль/л ( $p < 0,05$ ) [19, 20]. Сосудистая нестабильность, сохраняющаяся в первые трое суток после ишемического инсульта, свидетельствует о том, что пациенты все еще подвергаются риску развития повторных сердечно-сосудистых событий, в связи с чем необходима коррекция эндотелиальной дисфункции [17], которую можно рассматривать в качестве мишени для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний, при этом не вызывает сомнения тот факт, что положительное воздействие на нее – одно из важных звеньев лечения больных с ИИ.

Скорость распространения пульсовой волны, как важнейший показатель артериальной жесткости, и толщина комплекса интима-медиа в настоящее время рассматриваются в качестве независимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [1, 16, 22]. Повышенная жесткость артерий и атеросклероз – разные фенотипы возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, которые могут развиваться изолированно или совместно и отличаются набором связанных с ними факторов риска [22]. У большинства пациентов с гипертонической болезнью II-III стадий также отмечается повышенная артериальная ригидность [7]. В одном из исследований скорость распространения пульсовой волны более 10 м/с была выявлена у 75,8 % пациентов, страдающих артериальной гипертензией во всех возрастных подгруппах, и у 34,7% – среди обследованных контрольной группы, что, вероятно, говорит о значимом вкладе возрастной составляющей в изменение показателя «скорость распространения пульсовой волны» у лиц пожилого возраста [18]. Повышенная вариабельность артериального давления и артериальная жесткость, вероятно, являются пусковыми и отягощающими факторами развития ишемического инсульта на фоне гипертонической болезни и могут использоваться в качестве прогностических показателей функционального исхода инсульта и качества жизни постинсультных больных [1].

В соответствии с «Согласованным мнением российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике» [2], «золотым стандартом» для ее измерения является определение скорости распространения пульсовой волны на

## AGE-ASSOCIATED VASCULAR CHANGES AS A TARGET FOR PATHOGENETIC EFFECTS IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

E.E. Molchanova<sup>1</sup>, V.A. Drobyshev<sup>2</sup>

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation<sup>1</sup>, FSBEI HE the Novosibirsk state medical University of the Ministry of Public Health of Russia, Novosibirsk

**Abstract.** At present, great importance is attached to the study of the pathophysiology of acute cerebral ischemia and the development of effective methods for correcting the identified disorders. The purpose of the literature review was to show the importance of increased arterial stiffness and endothelial dysfunction as the main age-associated changes in blood vessels in the pathogenesis of ischemic stroke. The article also presents the analysis of the possibility of correcting age-associated changes in blood vessels in the acute period of stroke, including non-drug means.

**Key words:** ischemic stroke, endothelial dysfunction, arterial stiffness.

**For citation:** Molchanova E.E., Drobyshev V.A. Age-associated vascular changes as a target for pathogenetic effects in the acute period of ischemic stroke. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 19-24. (In Russ.).

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_19

участке от общей сонной до бедренной артерии.

Одним из самых современных методов оценки артериальной жесткости и биологического возраста сосудов является неинвазивный метод объемной сфигмографии на приборе Vasera VS-1000 (1500) (Fukuda Denshi, Япония), который используется для комплексной оценки состояния сосудов с регистрацией таких показателей, как ЭКГ, ФКГ, пульсовая волна, артериальное давление в четырех конечностях. На основании этих данных рассчитываются индексы сердечно-сосудистого риска: CAVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) – индекс жесткости сосуда, ABI (лодыжечно-плечевой индекс) – индекс стеноза/окклюзии, возраст сосудов. CAVI не зависит от уровня артериального давления, в связи с чем может эффективно использоваться в клинической практике наряду с другими методами оценки сосудистой жесткости, как в качестве скрининга, так и для динамического наблюдения [2]. Хотя CAVI чаще применяется в скрининговых целях и для оценки сердечно-сосудистого риска, возможно его использование и у больных с уже манифестировавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями [25]. Несмотря на то, что они и так уже относятся к группе высокого риска, оценка вероятности развития повторных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф у этой категории больных представляет значительный интерес. Имеются только единичные работы относительно значения эластических свойств артерий у пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями [15, 24, 28]. В нашем исследовании превышение нормальных показателей CAVI, свидетельствующих о повышении жесткости артериальной стенки, выявлено у 66% больных, перенесших ишемический инсульт, со значительным повышением его уровня у пациентов мужского пола и с увеличением возраста постинсультных больных [12].

Исследование маркеров артериальной жесткости представляется актуальным, поскольку ее снижение является значимым предиктором благоприятного прогноза, в частности, у пациентов с ишемической болезнью сердца, независимо от динамики других факторов риска [1, 24].

В литературе описана преимущественно медикаментозная коррекция артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции. Получены данные, свидетельствующие о необходимости гипотензивной терапии с целью снижения ригидности артерий в качестве первичной профилактики у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [10] и предотвращения повторных сердечно-сосудистых событий [1, 27]. Например, к снижению артериальной жесткости у больных ишемической болезнью сердца приводит длительная терапия ингибитором АПФ эналаприлом,  $\beta$ -блокатором небивололом и ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатином [14], изучено влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных, перенесших кардиоэмболический инсульт [8].

Однако о возможностях немедикаментозной коррекции артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции в литературе встречаются только единичные данные. Так, китайские ученые из Гонконга установили, что эффект электроакупунктуры в точках ST 36 и LR 3 при гипертензии связан со снижением окислительного стресса, повышением биодоступности оксида азота и воздействием на функцию эндотелия [36], а исследователи Nanjing University of Traditional

Chinese Medicine доказали, что электроакупунктура точек кожи головы вызывает значимые изменения в реоэнцефалограмме, реологии крови, липидах крови и уровне эндотелина-1 в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ), связав тем самым терапевтический механизм краниопунктуры с улучшением кровообращения [32]. Корейские авторы доказали, что электроакупунктура также способна предотвращать эндотелиальную дисфункцию, индуцированную ишемией-реперфузией, с помощью циклооксигеназа-2-зависимого механизма [35]. По данным нашего исследования, в группе больных, ранняя реабилитация которых была оптимизирована курсом рефлексотерапии, улучшение показателей артериальной жесткости было получено в 82,5% случаев, по сравнению с 48% в контрольной ( $p=0,042$ ), средние показатели CAVI улучшились на 11% ( $p=0,02$ ), тогда как в группе контроля сохранялись примерно на том же уровне, также наблюдалось снижение на 46% ( $p<0,05$ ) уровня эндотелина-1, по сравнению с 21% ( $p > 0,05$ ) в контрольной группе [11, 37].

Таким образом, изменения сосудов, ассоциированные с возрастом, являясь основными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, представляют собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств и должны стимулировать проведение дальнейших исследований по их коррекции, в том числе немедикаментозными средствами.

#### Литература

1. Беззубцева М.В., Прибылов С.А., Прибылова Н.Н. Прогностическое значение и пути коррекции variability артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с осложненным течением гипертонической болезни // Лечебное дело. – 2015. – № 2. – С. 29-35.
  2. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 4-19.
  3. Верюгина Н.И., Чимагомедова А.Ш., Старовойтова И.М., Левин О.С. Эндотелиальная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – Вып. 2. № 6. – С. 73-80.
  4. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. – Харьков, 2006. – 92 с.
  5. Долгов А.М., Рябченко А.Ю., Денисов Е.Н., Гуманова Н.Г. Эндотелий-зависимые механизмы регуляции тонуса сосудов при ишемическом инсульте // Казан. мед. журн. – 2013. – Т. 94. – № 1. – С. 9-13.
  6. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2006. – 131 с.
  7. Зимницкая О.В., Петрова М.М., Каскаева Д.С. Показатели артериальной ригидности у пациентов с гипертонической болезнью // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 2. – С. 44-48.
  8. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Повереннова И.Е., Романчук Н.П. Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – №4.
- «Амурский медицинский журнал» №1 (32) 2022 21

– С. 25-31.

9. Исмагилов М.Ф. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания // Неврологический вестник. – 2005. – Т. XXXVII. – № 1-2. – С. 67-76.

10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Семагина И.М. Влияние комбинированной терапии на центральное артериальное давление и артериальную ригидность // Атеротромбоз. – 2016. – № 2. – С. 98-106.

11. Молчанова Е.Е. Возможности немедикаментозной коррекции возраст-ассоциированных изменений сосудов в остром периоде ишемического инсульта // Амурский медицинский журнал. – 2019. – №2 (26). – С. 33-37.

12. Молчанова Е.Е. Коррекция артериальной ригидности в остром периоде ишемического инсульта методами рефлексотерапии // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2018. – №10. – С. 83-86.

13. Молчанова Е.Е. Эффективность немедикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции в остром периоде ишемического инсульта // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 45-48.

14. Орлова Я.А. Жесткость магистральных сосудов при ИБС: связь с атеросклерозом коронарных артерий, прогностическая значимость, возможности выявления и коррекции в амбулаторной практике: автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Москва, 2010. – 46 с.

15. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца // Терапевтический архив. – 2010. – №1. – С.68-73.

16. Оттева Э.Н., Клинова Е.В., Гарбузова О.Г. и др. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая медицина. – 2012. – № 1. – С. 4-12.

17. Прибылова Н.Н., Беззубцева М.В., Прибылов С.А. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью в остром периоде ишемического инсульта // Трудный пациент. – 2016. – Т. 14. – № 6-7. – С. 17-20.

18. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Капустина Т.Е., Назарова О.А. Структурные изменения миокарда и эластические свойства сосудистой стенки у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19. – № 1. – С. 34-37.

19. Рябченко А.Ю. Клинико-патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции у больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2015. – 30 с.

20. Рябченко А.Ю., Долгов А.М., Денисов Е.Н., Гуманова Н.Г. Роль оксида азота и эндотелина-1 в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения // Неврологический вестник. – 2014. – № 1. – С. 34-37.

21. Старчина Ю.А. Восстановление двигательных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т.11 (Прил. 3). – С. 89–94.

22. Стражеско И.Д. Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки: взаимосвязь с гормонально-метаболическим статусом и биологией теломер: дисс... доктора мед. наук. – Москва, 2019. – 347 с.

23. Стражеско, И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки

и механизмы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11(4). – С. 93-100.

24. Сумин А.Н., Осокина А.В., Безденежных А.В. и др. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и проявления субклинического периферического атеросклероза у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2015. – № 11. – С. 16-23.

25. Сумин А.Н., Щеглова А.В. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза // Атеросклероз. – 2015. – Т. 11. – № 3. – С. 94-102.

26. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Концепция дисрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического инсульта // Материалы IX всероссийского съезда неврологов. – 2006. – С. 489.

27. Турна Э.Ю., Крючкова О.Н. Комбинированная антигипертензивная терапия и ее воздействие на жесткость периферических сосудов у пациентов, перенесших ишемический инсульт // Медицинские новости. – 2013. – №11. – С. 77–79.

28. Фудашкин А.А. Оценка жесткости артериальной стенки у больных артериальной гипертензией, осложненной ишемическим инсультом // Вестник КРСУ. – 2015. – Том 15. – № 4. – С. 170-172.

29. Хорева М.А. Прогностическое значение маркеров дисфункции эндотелия у больных дисциркуляторной энцефалопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2009. – 21 с.

30. Цома В.В. Возможности медикаментозной коррекции жесткости сосудов при дислипидемии [Электронный ресурс] // Международный эндокринологический журнал. – 2008. – № 6(18). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7751>

31. Шутов А.А., Агафонов А.В., Байдина Т.В. и др. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 14. – С. 42-45.

32. Chen S., Han W., Sun S. и др. Effects of “Tongdu Tiaoshen” acupuncture on cerebral blood flow in patients with high risk of cerebral ischemic stroke based on ASL and PWI technique // Zhongguo Zhen Jiu. – 2018. Sep 12. – Vol. 38(9). – P. 913-917. doi: 10.13703/j.0255-2930.2018.09.001.

33. De Silva D.A., Woon F.P., Gan H.Y. и др. Arterial stiffness is associated with intracranial large artery disease among ethnic Chinese and South Asian ischemic stroke patients // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 1453-1458.

34. European Stroke Organisation (ESO). Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack // Cerebrovasc Dis. – 2008. – №25. – P. 457–507.

35. Lee S.M.K., Kim H.S., Park J. и др. Electroacupuncture Prevents Endothelial Dysfunction Induced by Ischemia-Reperfusion Injury via a cyclooxygenase-2-dependent Mechanism: A Randomized Controlled Crossover Trial // PLoS One. – 2017 Jun 7. – Vol. 12(6). – P. e0178838. doi: 10.1371/journal.pone.0178838. eCollection 2017.

36. Leung S.B., Zhang H., Lau C.W., Lin Z-X. Attenuation of Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats by Acupuncture Was Associated With Reduction Oxidative Stress and Improvement From Endothelial Dysfunction // Chin Med. – 2016 Aug 30. – Vol.11 (1). – P.38. doi: 10.1186/s13020-016-0110-0

37. Molchanova E.E., Drobyshhev V.A. Non-pharmacological correction of endothelial dysfunction and arterial stiffness in the acute period of stroke // Materials of the XVI Russian-Chinese Biomedical Forum «Innovative methods of treatments in traditional Russian and Chinese medicine». – 2019. – P. 71-73.



38. Sacco R.L., Adams R., Albers G. и др. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37(2). – P. 577–617. DOI: 10.1161/01.STR.0000199147.30016.74

39. Virmani R., Avolio A.P., Mergner W.J. et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis: comparison between occidental and Chinese communities // *Am. J. Pathol.* – 1991. – Vol. 139. – P.1119-1129.

40. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F. Jr., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction // *J Am Coll Cardiol.* – 2003 Oct 1. – Vol. 42(7). – P. 1149-1160. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00994-x

## References

1. Bezzubtseva M.V., Pribylov S.A., Pribylova N.N. Blood pressure variability and arterial stiffness in patients with complicated essential hypertension // *Lechebnoe delo*. – 2015. – № 2. – P. 29-35. (In Russ.)

2. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016. – 15(2). – P. 4-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>

3. Verjugina N.I., Chimagomedova A.Sh., Starovoitova I.M., Levin O.S. Endothelial dysfunction in chronic vascular encephalopathy // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii*. – 2017. – № 6. – P. 73-80. (In Russ.)

4. Voloshin P.V., Malahov V.A., Zavgorodnjaja A.N. Jendotelial'naja disfunkcija pri cerebrovaskuljarnoj patologii. – Har'kov, 2006. – 92 p. (In Russ.)

5. Dolgov A.M., Ryabchenko A.Y., Denisov E.N., Gumanova N.G. Endothelium-dependent vascular tone regulation mechanisms in patients with ischemic stroke // *Kazan medical journal*. - 2013. - T. 94. - №1. - C. 9-13. (In Russ.) doi: 10.17816/KMJ1760

6. Domashenko M.A. Disfunkcija jendotelija v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta: dis. ... kand. med. nauk. – Moskva, 2006. – 131 p. (In Russ.)

7. Zimnitskaya O.V., Petrova M.M., Kaskaeva D.S. Indices of arterial stiffness in patients with essential hypertension // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. – 2015. – № 2. – P. 44-48. (In Russ.)

8. Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Poverennova I.E., Romanchuk N.P. Impact of anticoagulant therapy on the indicators of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. – 2016. – 8(4). – P. 25-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-25-31>

9. Ismagilov M.F. Ishemicheskij mozgovoj insul't: terminologija, jepidemiologija, principy diagnostiki, patogeneticheskie podtipy, terapija ostrogo perioda zabojevanija // *Nevrologicheskij vestnik*. – 2005. – T. XXXVII. – № 1-2. – P. 67-76. (In Russ.)

10. Kobalava Zh.D., Kotovskaja Ju.V., Semagina I.M. Vlijanie kombinirovannoj terapii na central'noe arterial'noe davlenie i arterial'nuju rigidnost' // *Aterotromboz*. – 2016. – № 2. – P. 98-106. (In Russ.)

11. Molchanova E.E. The possibilities of non-pharmacological correction of age-associated changes of vessels in the acute period of ischemic stroke // *Amurskij medicinskij zhurnal*. – 2019. – №2 (26). – P. 33-37. (In Russ.) DOI

22448/AMJ.2019.2.33-37

12. Molchanova E.E. Correction of arterial rigidity in the acute period of ischemic stroke by reflexotherapy // *Sovremennaja nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki*. Serija «Estestvennye i tehicheskie nauki». – 2018. – №10. – P. 83-86. (In Russ.)

13. Molchanova E.E. The effectiveness of non-pharmacological correction of endothelial dysfunction in the acute period of ischemic stroke // *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. – 2018. – № 2. – P. 45-48. (In Russ.)

14. Orlova Ja.A. Zhestkost' magistral'nyh sosudov pri IBS: svjaz' s aterosklerozom koronarnyh arterij, prognosticheskaja znachimost', vozmozhnosti vyjavlenija i korrekcii v ambulatornoj praktike: avtoref. dis. ... doktora med. nauk. – Moskva, 2010. – 46 p. (In Russ.)

15. Orlova Ja.A., Ageev F.T. Zhestkost' arterij kak prediktor serdechno-sosudistyh oslozhnenij pri ishemicheskoy bolezni serdca // *Terapevticheskij arhiv*. – 2010. – №1. – P.68-73. (In Russ.)

16. Otteva E.N., Klinkova E.V., Garbuzova O.G. et al. Arterial rigidity, a marker of cardiovascular diseases // *Klinicheskaja medicina*. – 2012. – № 1. – P. 4-12. (In Russ.)

17. Pribylova N.N., Bezzubtseva M.V., Pribylov S.A. et al. Endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and acute ischemic stroke // *Trudnyj pacient*. – 2016. – T. 14. – № 6-7. – C. 17-20. (In Russ.)

18. Ryabikhin E. A., Mozheiko M. E., Kapustina T. E., Nazarova O.A. Myocardium structural alterations and vascular wall elastic properties in elderly and senile patients with arterial hypertension // *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. – 2014. – T. 19. – № 1. – P. 34-37. (In Russ.)

19. Ryabchenko A.Yu. Kliniko-patogeneticheskaja rol' endotelial'noj disfunkcii u bol'nyh s ishemicheskim insul'tom na fone gipertonicheskoy bolezni: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Saratov, 2015. – 30 p. (In Russ.)

20. Ryabchenko A.Y., Dolgov A.M., Denisov E.N., Gumanova N.G. Role of nitric oxide and endothelin-1 in the development of ischemic disorders of cerebral circulation // *Neurology Bulletin*. - 2014. - T. XLVI. - №1. - C. 34-37. (In Russ.) doi: 10.17816/nb13829

21. Starchina Yu.A. Motor function recovery in patients after ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019. –11(3S). – P. 89-94. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-89-94>

22. Strazhesko I.D. Vozrast-associirovannye izmenenija arterial'noj stenki: vzaimosvjaz' s gormonal'no-metabolicheskim statusom i biologiej teloz: dis. ... doktora med. nauk – Moskva, 2019. – 347 c. (In Russ.)

23. Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2012. – № 11(4). – P. 93-100. (In Russ.)

24. Sumin A.N., Osokina A.V., Bezdenezhnyh A.V. et al. Cardio-ankle vascular index and subclinical peripheral atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease // *Kardiologija*. – 2015. – № 11. – P. 16-23. (In Russ.)

25. Sumin A.N., Shheglova A.V. Ocenka serdechno-lo-dyzechnogo sosudistogo indeksa u pacientov s klinicheskimi projavlenijami ateroskleroza // *Ateroskleroz*. – 2015. – T. 11. – № 3. – P. 94-102. (In Russ.)

26. Suslina Z.A., Tanashjan M.M., Ionova V.G. Konceptija dizreguljacii gemostaza kak universal'nogo faktora patogeneza ishemicheskogo insul'ta // *Materialy IX vserossijskogo s#ezda nevrologov*. – 2006. – P. 489. (In Russ.)

27. Turna E.U., Kryuchkova O.N. Combined antihypertensive therapy and its effect on the rigidity of the peripheral vessels in patients with ischemic stroke in history // *Medicinskie novosti*. – 2013. – №11. – P. 77–79. (In Russ.)

28. Fudashkin A.A. State of the wall stiffness in hyperten-

sive patients complicated with vertebrobasilar insufficiency // Vestnik KRSU. – 2015. – Т. 15. – № 4. – P. 170-172. (In Russ.)

29. Horeva M.A. Prognosticheskoe znachenie markerov disfunkcii jendotelija u bol'nyh discirkuljatornoj jencefalopatije: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Irkutsk, 2009. – 21 с. (In Russ.)

30. Coma V.V. Vozmozhnosti medikamentoznoj korrekcii zhestkosti sosudov pri dislipidemii [Электронный ресурс] // Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal. – 2008. – № 6(18). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7751> (In Russ.)

31. Shutov A.A., Agafonov A.V., Bajdina T.V. et al. Disfunkcija jendotelija u bol'nyh s ishemičeskim insul'tom // Zhurn. nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. – 2005. – № 14. – P. 42-45. (In Russ.)

32. Chen S., Han W., Sun S. et al. Effects of “Tongdu Tiaoshen” acupuncture on cerebral blood flow in patients with high risk of cerebral ischemic stroke based on ASL and PWI technique // Zhongguo Zhen Jiu. – 2018. Sep 12. – Vol. 38(9). – P. 913-917. doi: 10.13703/j.0255-2930.2018.09.001.

33. De Silva D.A., Woon F.P., Gan H.Y. et al. Arterial stiffness is associated with intracranial large artery disease among ethnic Chinese and South Asian ischemic stroke patients // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 1453-1458.

34. European Stroke Organisation (ESO). Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack // Cerebrovasc Dis. – 2008. – №25. – P. 457-507.

35. Lee S.M.K., Kim H.S., Park J. et al. Electroacupuncture Prevents Endothelial Dysfunction Induced by Ischemia-Reperfusion Injury via a cyclooxygenase-2-dependent Mechanism: A Randomized Controlled Crossover Trial // PLoS One. – 2017 Jun 7. – Vol. 12(6). – P. e0178838. doi: 10.1371/journal.pone.0178838. eCollection 2017.

36. Leung S.B., Zhang H., Lau C.W., Lin Z-X. Attenuation of Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats by Acupuncture Was Associated With Reduction Oxidative Stress and Improvement From Endothelial Dysfunction // Chin Med. – 2016 Aug 30. – Vol.11 (1). – P.38. doi: 10.1186/s13020-016-0110-0

37. Molchanova E.E., Drobyshev V.A. Non-pharmacological correction of endothelial dysfunction and arterial stiffness in the acute period of stroke // Materials of the XVI Russian-Chinese Biomedical Forum «Innovative methods of treatments in traditional Russian and Chinese medicine». – 2019. – P. 71-73.

38. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline // Stroke. – 2006. – Vol. 37(2). – P. 577-617. DOI: 10.1161/01.STR.0000199147.30016.74

39. Virmani R, Avolio A.P, Mergner W.J. et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis: comparison between occidental and Chinese communities // Am. J. Pathol. – 1991. – Vol. 139. – P.1119-1129.

40. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F. Jr., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction // J Am Coll Cardiol. – 2003 Oct 1. – Vol. 42(7). – P. 1149-1160. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00994-x

#### Координаты для связи

Молчанова Елена Евгеньевна, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: [helendok@mail.ru](mailto:helendok@mail.ru) (автор, ответственный за переписку).

Дробышев Виктор Анатольевич, заведующий курсом медицинской реабилитации на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. E-mail: [doctorvik@yandex.ru](mailto:doctorvik@yandex.ru)

Статья поступила в редакцию 07.12.2021; принята после рецензирования 21.12.2021; принята к публикации 28.12.2021.

612.821. 6: 612.6.821.3

Н.Р. Григорьев, Т.А. Баталова, Г.Е. Чербикова

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск**ФОРМИРОВАНИЕ И СТАНОВЛЕНИЕ  
КОНЦЕПЦИИ КОГНИТИВНОЙ (ДОРОЖНОЙ)  
КАРТЫ МОЗГА У КРЫС И ЧЕЛОВЕКА****Введение**

Концепция когнитивной карты мозга – это система понимания и изучения сложных процессов и явлений в нервной системе, важная точка рассмотрения проблемы в физиологии и смежных науках. Понятие «когнитивная карта мозга» животных и человека внедрено в физиологию поведения Эдвардом Толменом в 1948 году [24]. В его поведенческих экспериментах крысы осуществляли поиск выхода из разветвляющихся лабиринтов различной сложности, с повторяющейся Т-образной структурой, одним входом и двумя выходами. Правильный выбор направления движения приводил к выходу с пищевой приманкой, неправильный вел в тупик. Быстрые безошибочные действия свидетельствовали о наличии рассудочной деятельности у крыс, которую Э. Толмен ассоциировал с формированием в мозге крыс *map cognitive* – когнитивной карты, которая подобна полевой или навигационной карте на море или на суше у человека. Рефлекторная теория связывала эти результаты с упрочением одних и ослаблением других временных связей в коре головного мозга. Согласно реактивной парадигме «стимул-реакция» в процессе обучения внешние стимулы – свет, звук, запах, сигналы от проприорецепторов мышц – совершенствуют рефлекторные действия и приводят крыс к принятию правильных стереотипных движений наугад к верному пути без включения сознательно управляемых мозгом действий. Ловкость и успех закрепляются в результате многодневных тренировок прохождения лабиринта, доведенных до стереотипа. Эта трактовка результатов и представлений сохраняется в физиологии высшей нервной деятельности (ВНД) и в бихевиоризме до сих пор.

План и программа действий и выбора направления движения на каждой Т-образной развилке лабиринта являются когнитивной картой

(*map cognitive*) или «дорожной картой». Латинское слово *cogito* и английское *cogitated* имеют неоднозначный перевод с психологическим подтекстом – мыслить, понимать, познавать, усваивать, активно овладевать знанием закономерностей изменения окружающей среды и управления действиями животных и человека. Планирование и программирование действий в когнитивной карте мозга позволили Э. Толмену отказаться от реактивной парадигмы и условнорефлекторного механизма управления поведением еще в 1948 году.

Возврат к гипотезе существования когнитивной карты мозга у животных и человека полностью произошел 70 лет спустя – в 2014 году. Исследование свободного поведения крыс нейрофизиологами, первым из которых был Джон О'Киф, обнаруживший в 1971 году клетки чувства местонахождения в пространстве, используя методику регистрации залповой электрической активности нейронов гиппокампа у крыс в свободном поведении в трехлучевом лабиринте небольших размеров [20, 21, 22]. Тем самым на поведенческом и нейрофизиологическом уровне был подтвержден постулат Эдварда Толмена о существовании когнитивной карты в гиппокампе при свободном поведении у крыс. Затем ученики Д. О'Кифа Мэй-Бритт и Эдвард Мозеры также в свободном поведении у крыс обнаружили клетки места и клетки координационной сети навигационной системы в парагиппокампальной извилине. За эти открытия всем трем авторам была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за 2014 год. Эти нейрофизиологические открытия показали, как представлена на клеточном уровне когнитивная карта мозга в гиппокампе и парагиппокампальной извилине. Гиппокамп и парагиппокампальная извилина анатомически относятся к старой коре, архикортексу, что убедительно свидетельствует о том, что навигационная функция является врожденной, а не приобретенной способностью у животных и человека. Это еще в свое время утверждал немецкий философ XVIII века Иммануил Кант. Такая локализация когнитивной карты указывает и на то, что это не условный рефлекс, а инстинкт, проявление которого у каждого человека индивидуально. Кто-то может быть штурманом, кто-то – проводником, как Улукиткан у Григория Федосеева. Человеку и крысам свойственен высокий уровень различий когнитивных способностей. Об индивидуальном уровне умственных (когнитивных) способностей у человека убедительно

**Резюме.** В обзоре рассматриваются классические и современные исследования когнитивных способностей мозга. Нобелевская премия по медицине и физиологии 2014 г. изменила методы и методологию изучения самых сложных разделов физиологии ВНД, поведения животных и человека. Проблемная камера и способ оценки когнитивных способностей животных, созданные Н.Р. Григорьевым, не только соответствуют по форме гексагональной координатной сетке в парагиппокампальной извилине, но и качественному функциональному составу клеток. Побежки крыс из центра к дверкам камеры имеют шестикратную вращательную симметрию со стандартным масштабом геометрии угла в 60° при полном пространственном обзоре камеры изнутри в 360°. Свободное поведение крыс поиска выхода при 100% результативности на видеосъемке опыта абсолютно идентично гексагональной когнитивной карте мозга в парагиппокампальной извилине. Это указывает на полное совпадение структурно-функциональной нейрональной единицы – когнитивной карты и её внешнего навигационного паттерна. Проблемная камера и методики исследования когнитивных способностей крыс используются в учебных практических занятиях и лекционном курсе, в исследовательской экспериментальной работе.

**Ключевые слова:** физиология поведения, проблемная камера, методология и методы исследования когнитивных способностей, функциональная организация поисковой активности, когнитивная дорожная карта.

**Для цитирования:** Григорьев Н.Р., Баталова Т.А., Чербикова Г.Е. Формирование и становление концепции когнитивной (дорожной) карты мозга у крыс и человека. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 25-30.

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_25.

свидетельствуют сказки. Например:

«У старинушки три сына.  
Старший умный был детина,  
Средний был и так и сяк,  
Младший вовсе был дурак».

(П. Ершов «Конек-горбунок»)

Предложенная нами методика количественной оценки когнитивных способностей у крыс с использованием кластерного анализа выявила такую же триаду различий. Это в значительной мере объединяет классификацию способностей крыс, что убедительно подтверждают наши исследования [17].

Открытия нобелевских лауреатов изменили прежние концепции и дали новые представления о познавательных функциях мозга и поведении. Дальнейшие исследования показали, что в функциональный состав карты места входят клетки пространственной навигации и кодирования направления при свободном движении с широкой памятью окружающего пространства. Это дало возможность назвать интеграцию этих клеток когнитивной картой мозга, так же, как ее называл Э. Толмен. Расширение исследований авторов – лауреатор Нобелевской премии – привело к новым достижениям и открытиям в этой области. Рядом с гиппокампом в медиальной энторинальной коре парагиппокампальной извилины выявлена самостоятельная и независимая от клеток места новая интеграция нервных элементов, которая имела свои особые функции [19, 20]. Клетки интегрировались в гексагональную архитектуру, функциональная организация которой и была названа координатной сеткой. Клеточная система координат необходима для точной навигации и управления движением в заданном направлении лобными долями пирамидной системы. Вместе с гиппокампальными клетками места энторинальные клетки функционально активны при поиске и выборе правильного пути, решении пространственных навигационных задач и формировании когнитивной карты для целенаправленного передвижения [18, 22]. Навигация связана с чувством расстояния и управлением движениями, основанными на памяти и знании предыдущих

положений. Определение той или иной части пространства обеспечивают многие функционально специфические типы клеток координатной сетки. Главные клетки направления и краевые клетки в средней энторинальной коре формируют когнитивную карту внешнего пространства [15]. Гексагональная координатная сетка имеет dorзо-вентральный градиент размерности, обеспечивающий измерение линейных расстояний от 30 см до 1 метра и углового измерения окружающего пространства со стандартным размером угла в 60° [23]. Фиксацию в памяти пространственных закономерностей изменений при поиске правильного пути обеспечивают входящие в это гексагональное функциональное подразделение различных по функциям клеток – нейроны энторинальной коры.

В публикации о работах нобелевских лауреатов [8] изображены опорные точки клеток координатной сетки и мозг крысы с парагиппокампальной извилиной энторинальной коры. Все вместе клетки образуют обобщенную гексагональную сеть, обозначенную на рисунке черной жирной линией, соединяющей 6 опорных точек. Эта нейрофизиологическая когнитивная карта полностью соответствует структуре нашей проблемной камеры и расположению ее 6 выходных дверок. Седьмая опорная точка соответствует центральному входному отверстию люка камеры, откуда начинаются побежки. Трассы возбуждения клеток в парагиппокампальной извилине, в экспериментах М. и Э. Мозер соотносятся с реальными побежками крыс в проблемной камере от центра к выбранной дверке со стандартным углом отклонения в 60°. Именно так выглядит нейрональная картина на микроуровне реальных безошибочных побегов крыс в проблемной камере при 100%.

Данные наших исследований на поведенческом уровне подтверждают открытие нобелевских лауреатов, сделанное на клеточном уровне. Внешнее идеальное соответствие заканчивается тем, что интегральная система включает в себя все те клетки, которые необходимы для научения правильной навигации крыс в проблемной камере. В экспериментах М. и Э. Мозер были выявлены нейроны, действующие как компас, когда голова животного устанавливается в определенном направлении при

## FORMATION AND ORGANIZATION OF THE CONCEPT OF THE COGNITIVE (ROAD) MAP OF THE BRAIN IN RATS AND HUMANS

N.R. Grigoriev, T.A. Batalova, G.E. Cherbikova

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

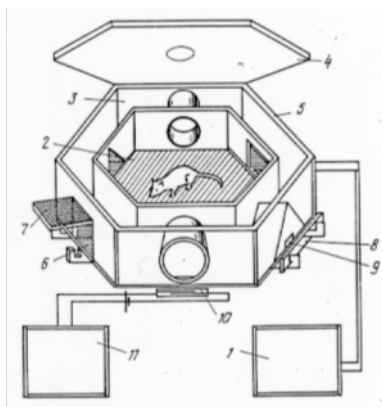
**Abstract.** This review examines classic and modern studies of the cognitive abilities of the brain. The 2014 Nobel Prize in Medicine and Physiology changed the methods and methodology for studying the most difficult sections of the physiology of CNS, animal and human behavior. The problem camera and a method for assessing the cognitive abilities of animals, created by N.R. Grigoriev, not only correspond in shape to the hexagonal coordinate grid in the parahippocampal gyrus, but also to the qualitative functional composition of the cells. The rats' paces from the center to the chamber doors have six-fold rotational symmetry with a standard angle geometry scale of 60° with a full 360° spatial internal view of the chamber from the inside. The free behavior of rats looking for an exit at 100% efficiency on video recording of the experiment is absolutely identical to the hexagonal cognitive map of the brain in the parahippocampal gyrus. This indicates a complete coincidence of the structural and functional neuronal unit - the cognitive map and its external navigation pattern. The problem camera and methods of studying the cognitive abilities of rats are used in educational practical exercises and lectures, in research experimental work.

**Key words:** physiology of behavior, problem camera, methodology and methods of research of cognitive abilities, functional organization of search activity, cognitive roadmap.

**For citation:** Grigoriev N.R., Batalova T.A., Cherbikova G.E. Formation and organization of the concept of the cognitive (road) map of the brain in rats and humans. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 25-30. (In Russ.).

**DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_25.**

секторе угла в 60°. Структура гексагональной сети в парагиппокампальной извилине мозга включает в себя клетки, активирующиеся при столкновениях со стенками (в нашей методике – удар головой в заблокированную дверку камеры). Краевые клетки отображают геометрию боковых стенок камеры, главные клетки управляют поведением, выполняют интегративную и комбинаторную функции [7].



**Рисунок 1. Гексагональная структура проблемной камеры.**

Важно отметить, что гиппокампальные нейроны кодируют потоки информации не только в настоящем и прошлом, но и о предполагаемом будущем местонахождении. Такое будущее отражает возбуждение нейронов места, в котором с высокой вероятностью крыса будет находиться после принятия решения к действию при выполнении задачи поиска пищевой приманки [15]. Наличие нейронов с такой эпизодической памятью, обращенной в будущее, убедительно свидетельствует о наличии «модели потребного будущего» или вероятностном прогнозировании на нейрональном уровне. Предвидение и вынесение функции вперед на отрезке времени и есть управление, когда установлена непрерывная связь настоящего с прошлым и неизбежным будущим на основе прошлого опыта [16], что подтверждает крылатое выражение «Управлять – значит предвидеть».

Широко известно высказывание К. Маркса: «В любой науке ровно столько научного, сколько в ней математики». Это положение подтверждает Д.И. Менделеев: «Наука появляется только тогда, когда какое-то явление можно измерить». Измерения уровня интеллекта у человека ввиду большого разнообразия видов деятельности и высокой специфичности не может быть универсальным, а потому является очень сложной задачей и проблемой до настоящего времени. Тем не менее, у человека 75% когнитивных способностей связано с умением решать пространственные навигационные задачи, у животных этот показатель значительно больше [1]. Из этого следует, что когнитивная карта создается в мозге практически почти во всех игровых видах спорта, осуществляющих действие на пространстве футбольного поля, хоккейной, баскетбольной, волейбольной, теннисной и всех других площадках. Самая интеллектуальная игра – шахматы – представляет собой пример постоянного решения навигационных пространственных задач в динамично изменяющейся среде шахматной доски. Обязательным моментом всех действий шахматиста является вероятностный прогноз – план и программа своих действий и будущих ответных действий противника. Только правильное передвижение фигур или их

навигация на пространстве 64 квадратов. Правильное предвидение шагов противника ведет к победе, неправильные передвижения приводят к поражению. Именно этим объясняется широкий диапазон различий использования термина «когнитивная карта» в многочисленных и разнообразных сферах деятельности отдельного человека и общества в целом.

Нобелевские лауреаты свои эксперименты осуществляли на поведенческом уровне и подтвердили существование когнитивной карты на клеточном нейрофизиологическом уровне. Однако их изучение когнитивной карты мозга носило более клеточноструктурный морфологический характер. Наши исследования касались именно физиологии когнитивных функций мозга крыс, которые приписывают этим структурам гиппокампа и парагиппокампальной извилины – носителям когнитивной карты. Новизну результатов наших поведенческих исследований подтверждает гексагональная форма когнитивной карты мозга у крыс и ее функциональный клеточный состав [6, 18].

Измерение рейтингового уровня когнитивных способностей крыс заключается в том, что в подопытные и контрольные тестируемые группы подбираются животные одного возраста, веса, пола. Предшествует опытам одинаковая подготовка, число тестирований, время проведения опытов. Однако у каждой тестируемой крысы свои когнитивные способности, отличающие ее от других особей. Поведение крыс в проблемной камере на относительно примитивном уровне моделирует пространственно-временную навигацию в гексагональной проблемной камере (ГПК). Каждая безошибочная побегка в динамично и закономерно изменяющейся среде основана на вероятностном прогнозе предстоящих действий, точность исполнения которых обеспечивает только достаточный индивидуальный уровень когнитивных способностей и закономерно сформированная когнитивная карта в ГПК.

В науке о поведении животных в естественной среде обитания – этологии, измерить когнитивные способности можно только иллюстративно и разово, наблюдая за животными в проблемных ситуациях. Измерение уровня когнитивных способностей у крыс в наших экспериментах отличается новизной и основано на использовании теории вероятности и вероятностном подходе, что защищено патентами на устройство и способы [4, 5, 6]. Наши исследования включают в такие современные научные направления и отрасли знания, как создание искусственного интеллекта, робототехника, экономика, социология, психофизиология, т.е. в те сферы, которые используют термин «когнитивная (дорожная) карта». В настоящее время это понятие широко используется в образовательной среде, в медицине. В неврологии и психиатрии когнитивные расстройства являются самыми трагичными, приводят к необратимому распаду личности при нейродегенеративных болезнях Паркинсона и Альцгеймера, травмах головного мозга, энцефалопатиях, алкоголизме и наркомании.

Настоящий краткий обзор посвящен классическим и современным исследованиям когнитивных способностей мозга, которые отражены в отечественных и зарубежных публикациях. Современная физиология высшей нервной деятельности с момента присуждения Нобелевской премии по физиологии и медицине 2014 года Джону О'Киф, Мэй-Бритт и Эдварду Мозер в корне изменила

методы и методологию изучения самых сложных разделов физиологии высшей нервной деятельности и поведения животных и человека. В учебной программе и в современных учебниках по физиологии доминируют классические представления, в которых основой высшей нервной деятельности является теория условных рефлексов И.П. Павлова и свойственная ей парадигма реактивности. Наше устройство и методики исследования когнитивных способностей крыс используются в учебных практических занятиях и лекционном курсе. Поведение всегда содержит два процесса деятельности: первый обеспечивает хорошо всем известный процесс приспособления, или адаптации, присущий всем живым организмам, начиная от растений и животных всех видов и человеку, в том числе. Обязательным условием существования животного мира является гомеостаз. Этот вид деятельности обеспечивает условные и безусловные рефлексы животных и человека. Второй, менее известный процесс, носит название «преобразование», для актуализации которого требуется значительный уровень когнитивных способностей у высокоорганизованных животных и человека.

Для животных и человека когнитивные способности необходимы в проблемных ситуациях, поскольку в них только врожденных или только приобретенных форм поведения недостаточно. В этих случаях необходима только сформированная программа и алгоритм для ее выполнения, как это происходит в ЭВМ, и потому их называют не мыслительными, а вычислительными. Следует признать, что животные и человек мыслят только тогда, когда возникает проблема и необходим прогноз вероятности предстоящих действий. Именно в это время возникает потребность вынести функцию вперед, в будущее, на некоторый отрезок времени, когда необходимы предвидение и поиск наиболее вероятных результативных способов удовлетворения потребности. В закономерно изменяющейся среде ГПК крысы необходима рассудочная деятельность мозга для принятия правильного решения при выборе направления побежки, формирования плана и программы действий [20]. При такой активности крысы в камере постоянно необходимо то, что называлось ранее «моделью потребного будущего» [3], «опережающим отражением действительности» [2], «вероятностным прогнозом» [11], «моделью проблемной среды» [7], тогда, когда мозг крысы осуществляет постоянный поиск и принимает правильные решения. Ошибочные побежки имеют условно-рефлекторную природу, совершаются неосознанно. Отсюда следует, что когнитивное поведение необходимо изучать не в статичной и неизменной среде, а в динамично и закономерно изменяющейся, когда память не просто фиксирует прошлое, а направлена в будущее.

В современной физиологии поведения эти феномены не что иное, как проявление когнитивных способностей в различных формах поведения и под разными названиями. В современных нейрофизиологических подходах все эти концепции, несмотря на различные названия, имеют общую сущность, обязательным моментом которой является нейрофизиологический знаменатель и механизм – когнитивная карта мозга. В настоящее время она заменила собой такие понятия как «образ», «гипотезы», «экстраполяции», «модель потребного будущего», «аппарат акцептор результатов действия»,

мозговую модель проблемной среды [7] при решении мозгом животных и человека различных когнитивных задач.

Наша методика экспериментальных исследований когнитивных способностей крыс в свободном поведении поиска интегрирует все эти модели поведения и в то же время не присоединяется ни к одной из них потому, как в действиях крыс в проблемной камере есть «гипотезы», вероятностный прогноз и модель потребного будущего, экстраполяция, психонервный образ, акцептор результатов действия, модель проблемной среды и элементарная рассудочная деятельность.

Общность всех этих достижений прошлой экспериментальной психологии и физиологии поведения заключается в том, что нейрофизиологический механизм реализации этих форм поведения единый – формирование в процессе научения когнитивной карты мозга в гиппокампе и парагиппокампальной извилине. Наша модель опытов отражает процесс формирования когнитивной карты и подтверждает ее гексагональную форму в парагиппокампальной извилине.

Для цельной высшей нервной деятельности необходимы ключевые нервные структуры: передний мозг, его префронтальная кора, гипоталамус как мотивационный центр, ретикулярная формация ствола мозга, гиппокамп и парагиппокампальная извилина как навигационная система мозга крысы (интерфейс) – создатель и носитель когнитивной карты [13, 14, 15].

Для осуществления результативного поведения поиска выхода из камеры постоянно востребованы все три основных компонента психики: 1. гнозис – процесс познания закономерностей изменений в проблемной камере. 2. праксис – умение выполнять целенаправленные побежки и открывать не заблокированную дверку головой или лапками, переход к не заблокированным дверкам. 3. мнезис – необходимый объем кратковременной и долговременной памяти. А все это вместе взятое есть психика, существование которой отрицается нашей современной физиологией даже у интеллектуально одаренных животных.

В прикладном аспекте экспериментальные исследования когнитивного поведения на крысах имеют большое практическое значение для клинической нейропсихологии, понимания механизмов когнитивных процессов. ГПК и предложенный нами метод использованы для контроля развивающейся пространственной памяти, в фармакологии поведения – для точной и тонкой проверки эффективности когнотропных (ноотропных) препаратов, а также для изучения влияния минерального состава пищи на когнитивные способности при экспериментальном стрессе. Получены данные о том, что познавательная деятельность мозга существенно отличается при различных потребностях и соответствующих им пищевой, питьевой и оборонительной мотивациях. Методика позволила дифференцировать исследовательское поведение в открытом поле и в крестообразном лабиринте от поведения поиска.

Если аффективные расстройства психики относительно излечимы, то медицина когнитивных расстройств остается долгие века практически беспомощной при травмах мозга, старческом маразме, болезни Альцгеймера и других психических болезнях, включая наркомании и алкоголизм.

Функциональное состояние крыс, которое обеспечивает результативное поведение в сложной проблемной ситуации, обуславливает переключаящая функция эмоций по П.В. Симонову [9, 10]. Оборонительное поведение крыс, где стимулом являлся аверсивный раздражитель, легко трансформируется в активное поисковое поведение выхода из проблемной ситуации. В этом случае детерминантой поведения становится, согласно формуле П.В. Симонова, не избегание или избавление, а мотивация и положительные эмоции от безошибочных правильно и точно выполняемых действий:  $\Delta = -\Pi \times (I_n - I_c)$ , где  $\Delta$  – эмоции,  $\Pi$  – потребность избежать действия аверсивного раздражителя.  $I_n$  – информация необходимая (знание закономерности блокирования использованных для выхода дверок),  $I_c$  – имеющиеся знания и понимание этих закономерностей. При этом  $I_n$  – это и есть сознание по П.В. Симонову. В понимании П.В. Симонова «сознание – это знание вместе со всеми». В данном случае  $I_c$  тестируемой крысы при 100% правильных действиях соответствует  $I_c$  экспериментатора о решении данной проблемной ситуации. «Потребность познания ведет свое происхождение от универсальной потребности в информации, изначально присущей всему живому наряду с потребностью вещества и энергии. Удовлетворение любой потребности требует информации о путях и способах достижения цели. Вместе с тем существует потребность в информации как стремление к новому, ранее неизвестному, даже при отсутствии каких-либо биологических и социальных нужд. Филогенетические предпосылки этой потребности обнаруживаются уже у животных» [9].

Во время приобретения и накопления опыта (тестирований) происходит увеличение прагматической информации в мозге крысы –  $I_c$ , а потому разница  $I_n - I_c$  становится отрицательной, а эмоции при успешном и результативном поиске в проблемной камере – положительными. Разница  $I_n - I_c$  есть оценка вероятности удовлетворения потребности. Именно она детерминирует результативность поиска в проблемной камере, что полностью соответствует формуле применительно к данной ситуации. Когнитивная, или познавательная (информационная), часть поведения поиска имеет обязательное эмоциональное сопровождение, которое форсирует и стабилизирует интенсивность действий. В наших экспериментах это поступательное стремление всех тестируемых крыс к 100% вероятности достижения результата.

Наше устройство и способ соответствуют не только форме гексагональной координатной сетки в парагиппокампальной извилине, но и качественному функциональному составу клеток. Побежки крыс из центра к дверкам камеры имеют шестикратную вращательную симметрию со стандартным масштабом геометрии угла в  $60^\circ$  при полном пространственном обзоре камеры изнутри в  $360^\circ$  [16, 17]. Когнитивная карта маршрутов побегов в камере состоит из налагающихся друг на друга двух равносторонних треугольников при 100% уровне когнитивных способностей. Свободное поведение крыс поиска выхода при 100% результативности на видеосъемке опыта абсолютно идентично гексагональной когнитивной карте мозга в парагиппокампальной извилине. Это указывает на полное совпадение структурнофункциональной нейрональной единицы – когнитивной карты – и ее внешнего навигационного

паттерна. Этот факт подтверждает реальность существования когнитивной карты вместо временной связи в коре двух рефлекторных дуг и справедливость гипотезы Э. Толмена и окончательную победу физиологии активности в психофизиологии.

### Заключение

Открытия нобелевских лауреатов изменяют понимание того, как интеграция специализированных нейронов обеспечивает высшие сенсорные функции мозга – восприятие и память. Клетки чувства места и навигационная система мозга в гиппокампе и парагиппокампальной извилине обслуживают когнитивные функции мозга в целом. Наше устройство и способ подтверждают на поведенческом уровне существование гексагональной структуры нейрональной сети у крыс. Методика тестирования в ГПК позволяет дать количественную оценку уровня когнитивных способностей. Внутренняя координатная сеть нейронов регулирует поведение крыс в проблемной камере. Наша методика полностью контролирует процесс формирования когнитивной карты от начала и до завершения 100% результатом. Вероятностное прогнозирование обеспечивает формирование программы. Такая интегративная работа мозга в целом немыслима без потребности, мотивации и эмоций – основных инициаторов и участников всех видов и форм поведения, включая навигацию.

### Литература

1. Айзенк Г. Интеллект: новый взгляд // Вопросы психологии. – 1995. – № 1. С. 111–129.
2. Анохин П.К. Избранные труды. Философские аспекты теории функциональной системы. // М.: Наука, 1978. – 399 с.
3. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активности. // М.: Наука, 1966. – 349 с.
4. Григорьев Н.Р. Автор. свид-во СССР № 1776385 // Бюл. изобр. 1992. № 43. 1–8 с.
5. Григорьев Н.Р., Чербикова Г.Е., Юрьев Е.Ю. Пат. РФ № 2432902 // Бюл. изобр. 2011. № 31.
- Григорьев Н.Р. Пат. РФ № 2604048 // Бюл. изобр. 2016. № 34.
6. Григорьев Н.Р., Баталова Т.А., Чербикова Г.Е. Методические и методологические принципы исследования когнитивных способностей крыс. // Успехи физиологических наук. – 2019. - Т. 50, № 2. - С. 93–104.
7. Коржова Виктория. GPS в нашем мозге: Нобелевская премия по физиологии и медицине 2014. // URL. <https://biomolecula.ru/articles/gps-v-nashem-mozge-nobelevskaia-premii-po-fiziologii-i-medsine-2014>. (дата обращения: 10.02.2016).
8. Симонов П.В. Потребностно-информационная организация интегративной деятельности мозга. // Журн. высш. нервн. деят-ти. - 1979. - Т. 29, № 3. - С. 467-482.
9. Симонов П.В. Лекции о работе головного мозга. Потребностно-информационная теория высшей нервной деятельности. // М.: Ин-т психологии РАН, 1998. - 96 с.
10. Фейгенберг И.М. Вероятностное прогнозирование в деятельности человека и поведении животных. // М.: Ньюдиамед, 2010. - 179 с.
11. Шамис А.Л. Поведение. Восприятие. Мышление. Проблемы создания искусственного интеллекта. // М.: Научная и учебная литература УРСС, 2004. - 223 с.
12. Ferbinteanu J., Shapiro M. L. Prospective and Retro-

spective Memory Coding in the Hippocampus // Neuron. - 2003. - Vol. 40, - N. 6. - P. 1227-1239.

13. Fyhn M., Molden S., Witter M.P. et al. M.B. Spatial representation in the entorhinal cortex // Science. - 2004. - Vol. 305. - P. 1258-1264.

14. Fyhn M., Hafting T., Treves A. et al. Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex // Nature. - 2007. - Vol. 446. - P. 190-194.

15. Grigor'ev N.R., Cherbikova G.E. Experimental research model for the search of activity and cognitive abilities in rats // Intern. J. of Psychophysiology. - 2008. - Vol. 69, - N 3. - P. 250.

16. Grigor'ev N.R., Batalova T.A., Kirichenko E.F. et al. Topological Features in the Behavior of Rats // Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2008. - Vol. 38, - N 6. - P. 597-603.

17. Hafting T., Fyhn M., Bonnevie T. et al. Hippocampus-independent phase precession in entorhinal grid cells // Nature. - 2008. - Vol. 453. - P. 1248-1252.

18. Kjelstrup K.B., Solstad T., Brun V.H. et al. Finite scale of spatial representation in the hippocampus // Science. - 2008. - Vol. 32. - P. 1140-1143.

19. O'Keefe J., Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat // Brain res. - 1971. - Vol. 34, - N 1. - P. 171-175.

20. O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat // Experimental neurology. - 1976. - Vol. 51, - N 1. - P. 78-109.

21. O'Keefe J., Nadel L. The hippocampus cognitive map. The hippocampus spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat // Brain Res. - 1978. - Vol. 34. - P. 171-175.

22. Solstad T., Boccara C.N., Kropff E. et al. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex // Science. - 2008. - Vol. 322. - P. 1865-1868.

23. Tolman E.C. Cognitive maps in rats and men. // Psychol. Rev. - 1948. - Vol. 55. - P. 189-208.

#### Reference

1. Ajzenk G. Intellekt: novyj vzglyad // Voprosy psihologii. - 1995. - № 1. - P. 111 – 129. (In Russ.)

2. Anohin P.K. Izbrannye trudy. Filosofskie aspekty teorii funkcional'noj sistemy. - M.: Nauka, 1978. - 399 p. (In Russ.)

3. Bernshtejn N.A. Fiziologija dvizhenij i aktivnosti. - M.: Nauka, - 1966. - 349 p. (In Russ.)

4. Grigor'ev N.R. Avtorskoe svidetel'stvo SSSP № 1776385 // Byul. Isobr. - 1992. № 43. - P. 1-8. (In Russ.)

5. Grigor'ev N.R., Cherbikova G.E., Yur'ev E.Yu. Patent RF № 2432902 // Byul. Isobr. - 2011. № 31. (In Russ.)

6. Grigor'ev N.R. Patent RF № 2604048 // Byul. Isobr. - 2016. № 34. (In Russ.)

7. Grigor'ev N.R., Batalova T.A., Cherbikova G.E. Metodicheskie i metodologicheskie principy issledovaniya kognitivnyh sposobnostej krysa // Uspehi fiziologicheskikh nauk. - 2019. - T. 50, № 2. - P. 93 – 104. (In Russ.)

8. Korzhova Viktoria. GPS v nashem mozge: nobelevskaya premiya po fiziologii i medicine 2014. // URL: <https://biomolecula.ru/articles/gps-v-nashem-mozge-nobelevskaia-premiia-po-fiziologii-i-meditsine-2014>. (data obrashheniya 10.02.2016). (In Russ.)

9. Simonov P.V. Potrebnostno-informacionnaya organizatsiya integrativnoj deyatel'nosti mozga. // Zhur. Vyssh. Nerv. Deyat. - 1979. - T. 29, - № 3. - P. 467 – 482. (In Russ.)

10. Simonov P.V. Lekcii o rabote golovno go mozga. Potrebnostno-informacionnaya teoriya vysshej nervnoj deyatel'nosti. - In-t psihologii RAN, 1998. - 96 p. (In Russ.)

11. Fejgenberg I.M. Veroyatnostnoe prognozirovaniye v deyatel'nosti cheloveka i povedenii zhyvotnyh. - M.: N'yudiamed, 2010. - 179 p. (In Russ.)

12. Shamis A.L. Povedenie. Vospriyatie. Myshlenie. Problemy sozdaniya iskusstvennogo intellekta. // M.: Nauchnaya i uchebnaya literature URSS, 2004. - 223 p. (In Russ.)

13. Ferbinteanu J., Shapiro M. L. Prospective and Retropective Memory Coding in the Hippocampus // Neuron. - 2003. - Vol. 40, - N. 6. - P. 1227-1239.

14. Fyhn M., Molden S., Witter M.P., Moser E.I., Moser M.B. Spatial representation in the entorhinal cortex // Science. - 2004. - Vol. 305. - P. 1258-1264.

15. Fyhn M., Hafting T., Treves A. et al. Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex // Nature. - 2007. - Vol. 446. - P. 190-194.

16. Grigor'ev N.R., Cherbikova G.E. Experimental research model for the search of activity and cognitive abilities in rats // Intern. J. of Psychophysiology. - 2008. - Vol. 69, - N 3. - P. 250.

17. Grigor'ev N.R., Batalova T.A., Kirichenko E.F. et al. Topological Features in the Behavior of Rats // Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2008. - Vol. 38, - N 6. - P. 597-603.

18. Hafting T., Fyhn M., Bonnevie T. et al. Hippocampus-independent phase precession in entorhinal grid cells // Nature. - 2008. - Vol. 453. - P. 1248-1252.

19. Kjelstrup K.B., Solstad T., Brun V.H. et al. Finite scale of spatial representation in the hippocampus // Science. - 2008. - Vol. 32. - P. 1140-1143.

20. O'Keefe J., Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat // Brain res. - 1971. - Vol. 34, - N 1. - P. 171-175.

21. O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat // Experimental neurology. - 1976. - Vol. 51, - N 1. - P. 78-109.

22. O'Keefe J., Nadel L. The hippocampus cognitive map. The hippocampus spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat // Brain Res. - 1978. - Vol. 34. - P. 171-175.

23. Solstad T., Boccara C.N., Kropff E. et al. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex // Science. - 2008. - Vol. 322. - P. 1865-1868.

24. Tolman, E.C. Cognitive maps in rats and men. // Psychol. Rev. - 1948. - Vol. 55. - P. 189-208.

#### Координаты для связи

Григорьев Николай Романович, профессор кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р. мед. наук, профессор.

Баталова Татьяна Анатольевна, заведующая кафедрой физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р. биол. наук, доцент. E-mail: [kaf\\_fiziologii@amursma.su](mailto:kaf_fiziologii@amursma.su)

Чербилова Галина Евгеньевна, доцент кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук, доцент.

Статья поступила в редакцию 08.11.2021; принята после рецензирования 18.11.2021; принята к публикации 01.12.2021.



УДК 612.014.49:612.592.1

М.М. Горбунов,<sup>1</sup> Н.В. Коршунова<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Благовещенский ГПУ»<sup>1</sup>  
г. БлаговещенскФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России<sup>2</sup>  
г. Благовещенск**РОЛЬ ДИНАМИЧЕСКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ  
ТЕРМОРЕЦЕПТОРОВ ОРГАНИЗМА В  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАКАЛИВАЮЩИХ ПРОЦЕДУР  
В УСЛОВИЯХ ХОЛОДНОГО КЛИМАТА****Введение**

В большей мере регионы нашей страны представлены суровыми климатическими условиями, которые характеризуются значительными колебаниями температуры, длительным периодом зимы, коротким летом, холодным дискомфортным климатом. Длительное воздействие низких температур рефлекторно вызывает реакцию сосудов верхних дыхательных путей, за счет чего могут возникнуть функциональные и трофические изменения слизистых оболочек, нарушается баланс между образованием и утилизацией продуктов перекисного окисления липидов, снижается барьерная функция слизистой оболочки носа и глоточного кольца, активируется патогенная микрофлора носоглотки. Организм становится беззащитным перед бактериальными и вирусными загрязнениями воздушной среды, что может привести к обострению клинического течения хронических заболеваний [6, 26].

Исследователями были изучены механизмы поддержания температурного гомеостаза студентов из жарких климатических зон, которые существенно отличались от таковых у российских студентов. У иностранцев меньше интенсивность теплопродукции и выше теплоотдача, что часто приводило к переохлаждению и развитию простудных заболеваний в холодные периоды года [5].

Кроме этого, развитие в дальнейшем патологии во многом зависит еще и от индивидуальной восприимчивости человека к воздействию холода [26]. В эксперименте, проведенном А.А. Федосовой [22], было показано, что у людей с высокой восприимчивостью к холоду нарушены механизмы

общей регуляции. Это сопровождается частым появлением различных холод-ассоциированных симптомов в виде вариабельности сердечного ритма дезадаптивного характера, гиперреактивности вазомоторных реакций в сочетании с симпатикотонией, являющихся ранними признаками нарушения адаптации, по сравнению с группой высокой переносимости холода [22]. Оказалось, что более высокий порог холодовой чувствительности наблюдается у людей с повышенным уровнем тревожности. Состояние повышенного напряжения влияет на функционирование высших регуляторных механизмов, что отражается в особенностях реагирования и свидетельствует о более длительном латентном периоде с меньшей скоростью простых и сложных зрительно-моторных реакций [17]. Возраст в случае опасного действия холода является важным детерминантом риска, поскольку сопровождается известными изменениями функциональной активности, в частности снижением эффективности термогенеза и периферической гемодинамики [26].

Изучалось влияние холода на когнитивные способности у жителей, проживающих в северных широтах. Было выявлено, что снижение температуры воздуха ниже  $-10^{\circ}\text{C}$  вызывает негативный очаг возбуждения в головном мозге, это увеличивало по времени способность к восприятию и переработке информации [38]. Когда организм постоянно испытывает дефицит функциональных резервов для достижения устойчивого уравнивания с окружающей средой, возникает состояние функционального напряжения, которое характеризуется смещением вегетативного равновесия в сторону преобладания адренергических механизмов, вызывая вазоконстрикцию по всему телу, повышая частоту сердечных сокращений и артериальное давление, увеличивая потребление кислорода посредством возрастания частоты дыхательных движений [5]. Таким образом, на этапе срочной адаптации тратится большое количество энергии, что приводит к неадекватной работе внутренних органов, когнитивных способностей, к быстрому истощению физиологических резервов организма [22].

Б.С. Гавриленко отмечает, что по мере повторения одних и тех же закаливающих воздействий круг вовлекаемых в ответную реакцию органов и систем сокращается, реакции постепенно становятся

**Резюме.** Целью обзора литературы явился анализ современных научных исследований ведущих ученых мира по актуальным вопросам адаптации организма человека в условиях холодного климата. В данном обзоре приведены наиболее значимые литературные источники, раскрывающие адаптационные реакции и на их основе - физиологические механизмы, помогающие человеку выжить в условиях холодного климата. Показаны важнейшие функции терморецепторов как афферентного звена в передаче информации, правильной ее переработке и адекватной реакции организма на действие неблагоприятных факторов внешней среды. Рассмотрены регуляторные механизмы метаболических, вегетативных и гормональных сдвигов на кратковременное и долговременное действие холода в условиях эксперимента, профессиональной деятельности и проживания в суровых климатических условиях. Были проанализированы основные принципы закаливающего и тренирующего воздействия как средства, помогающего расширить физиологические резервы организма, направленные на профилактику предморбитных состояний. В статье проведен анализ современных оздоровительных и закаливающих технологий, применяемых для усиления сопротивляемости организма человека при различных его дисфункциях в условиях холода. Таким образом представлены наиболее продуктивные методики разных авторов, сочетающие закаливающие процедуры с применением лекарственных препаратов и физических упражнений для наиболее быстрой и эффективной адаптации к воздействию низких температур, а также роль динамической чувствительности терморецепторов организма в эффективности закаливающих процедур в условиях холодного климата.

**Ключевые слова:** закаливающие процедуры, адаптация, организм человека.

**Для цитирования:** Горбунов М.М., Коршунова Н.В. Роль динамической чувствительности терморецепторов ОРГАНИЗМА в эффективности закаливающих процедур в условиях холодного климата. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 31-38. DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_31.

более целесообразными, более экономными, что способствует дальнейшему ее совершенствованию, улучшению восприятия раздражения и ускорению ответной реакции. Таким образом, на воздействие холода отвечают только те органы, которые способствуют скорейшему восстановлению нормального состояния организма. Сокращается и время между первичным спазмом сосудов и их расширением [4].

Известно, что у лиц с более совершенной системой терморегуляции температура кожи при охлаждении снижается быстрее и значительнее, а температура ядра значительно увеличивается, сохраняя температурный гомеостаз в организме [5]. Это было продемонстрировано в эксперименте. Так, систематическое погружение в холодную воду на 30 секунд проявлялось в организме снижением частоты дыхательных движений и сердечной деятельности, меньшим снижением температуры кожи, более выраженной вазодилатацией, сниженным болевым порогом на холод и активными движениями в участках тела, подверженных низким температурам [36]. Был сделан вывод, что от чувствительности рецепторов в кожных покровах зависит ответная реакция организма на повторное холодное воздействие [34].

Оказалось, что при длительной адаптации к холоду наблюдается повышение чувствительности к холодным раздражениям, о чем свидетельствует увеличение количества активно функционирующих холодовых точек на коже [2]. Холодовые рецепторы являются первичным звеном в цепи адаптационных реакций от чувствительности которых во многом зависит эффективность работы других систем организма, ответственных за формирование приспособительных реакций к условиям окружающей среды [14].

Внешние раздражения, воспринимаемые нервными окончаниями в коже, передаются в центральную нервную систему, где возникают реакции сосудодвигательного, трофического и другого характера, поступающие в соответствующие органы и системы. Наблюдается перераспределение кровотока от периферии к внутренним органам и мышцам

направленного, с одной стороны, на ограничение теплоотдачи с поверхности тела, с другой – на повышение теплопродукции и обогревание жизненно важных органов. Таким образом, от динамической активности терморепторов зависит и ответная реакция организма на действие низких температур. Зависимость формирования терморегуляционных реакций на охлаждение от типа активности кожных рецепторов изучалась группой ученых во главе с Е.Я. Ткаченко [20, 21]. Было выявлено, что быстрое охлаждение организма значительно быстрее возбуждает динамическую активность терморепторов кожи. Быстрое формирование терморегуляционных реакций на охлаждение свидетельствовало о более эффективной регуляции температуры тела, проявляющейся в своевременной активизации первой и второй фаз метаболической реакции, максимальной активизации сосудистой реакции и – в последующем – сократительного термогенеза при длительном сохранении глубокой температуры тела [20]. Повышение чувствительности периферических терморепторов рассматривается как компенсаторно-адаптационный механизм, направленный на повышение точности управления системами регуляции и оптимизацию процессов терморегуляции на холоде, на поддержание активности мозга и повышение мощности систем регулирования в условиях низких температур, а понижение чувствительности к холоду является предпосылкой к развитию патологии [2].

Если холодные экспозиции повторяются часто, то соответствующие реакции системной гемодинамики ослабевают, уменьшается и вазопрессорный эффект. В условиях долговременной адаптации к холоду отмечаются брадикардия, стойкое снижение сердечного выброса, минутного объема кровообращения, легочной вентиляции, обеспечивается меньшая теплопотеря через дыхание путем респирации [2]. Как известно, кратковременные холодные воздействия тонизируют теплоотдачу, а продолжительные затрагивают глубинные процессы обмена, т.е. теплопродукцию. Систематическое, в течение всего эксперимента, погружение в

## THE ROLE OF DYNAMIC SENSITIVITY OF THERMORECEPTORS IN THE EFFECTIVENESS OF HARDENING PROCEDURES

M.M. Gorbunov,<sup>1</sup> N.V. Korshunova<sup>2</sup>

FSBEI HE Blagoveshchensk GPU,<sup>1</sup> Blagoveshchensk, Russian Federation; FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation<sup>2</sup>

**Abstract.** The purpose of the literature review was to analyze modern scientific research by the world's leading scientists on topical issues of adaptation of the human body in a cold climate. This literature review provides the most significant literary sources that reveal adaptive responses and, on their basis, physiological mechanisms that help humans survive in cold climates. The most important functions of thermo receptors as an afferent link in the transmission of information, its correct processing and an adequate response of the body to the action of unfavorable environmental factors are shown. Regulatory mechanisms of metabolic, vegetative and hormonal shifts to short-term and long-term effects of cold in experimental conditions, professional activity and living in harsh climatic conditions are considered. The basic principles of hardening and training effects were analyzed as a means of helping to expand the physiological reserves of the body aimed at preventing pathology conditions. The article analyzes modern health-improving and hardening technologies used to enhance the body's resistance to various dysfunctions in cold conditions. The most productive methods of different authors are presented, combining hardening procedures with the use of drugs and physical exercises for the fastest and most effective adaptation to low temperatures, the role of dynamic sensitivity of organism thermoreceptors in the effectiveness of hardening procedures in cold climates

**Key words:** cold training procedures, adaptation, human organism.

**For citation:** Gorbunov M.M., Korshunova N.V. The role of dynamic sensitivity of thermoreceptors in the effectiveness of hardening procedures. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 31-38. (In Russ.).

**DOI:**10.24412/2311-5068\_2022\_1\_31.

холодную воду вызывало адаптацию организма, которая выражалась совершенствованием и экономизацией регуляторных механизмов в вегетативной и гормональной системах организма [45]. Было изучено влияние кальция на динамическую активность терморепцепторов путем его внесения через кожные покровы методом ионофореза. Авторы сделали вывод, что накопление ионов кальция в цитозоле повышает пороговую чувствительность терморепцепторов к холоду. Опосредованным механизмом является регуляция активности клеточных ферментов и модуляция чувствительности клеток к адренорецепторам, что приводило к повышению выброса норадреналина, вызывая сдвиги порогов терморегуляционных реакций. Это оказывало раннюю ответную сосудистую, метаболическую и сократительную реакции в организме.

Кроме этого, установлено, что у людей, проживающих в условиях холодного климата, снижена концентрация кальция в крови и повышено его содержание в клетках, видимо, это является механизмом адаптации, что способствует раннему проявлению холодозащитных реакций в организме человека [21]. Адаптация человека к холоду может происходить посредством длительной акклиматизации, которая включает генетические, морфологические физиологические и поведенческие реакции. В основе приспособления к холоду лежат реакции адаптации такие, как регуляция кровообращения, увеличение жирового слоя, метаболический термогенез, либо сократительный термогенез [37]. Люди, более закаленные к холоду, проявляли повышенную вазодилатацию как защитную реакцию организма, что препятствовало переохлаждению не защищенных участков тела. Как оказалось, у коренных жителей Севера и людей, адаптированных к холоду, в тканях содержалось повышенное количество тучных клеток, выделяющих гистамин. Рецепторы, располагающиеся в гладкомышечной ткани, активировались под действием гистамина, что вызывало сильную дилатацию, которая приводила к стойкому расширению периферических капилляров [31]. Жировые отложения в организме помогают адаптироваться к низким температурам, препятствуя снижению ядра тела, тем самым способствуя сохранению температурного гомеостаза [43]. Улучшению терморегуляции способствует и воздействие аденозинтрифосфорной кислоты, которая приводит к увеличению общего метаболизма, усилению липидного обмена, активизируя норадреналин в симпатической нервной системе, способствуя снижению теплоотдачи и повышению сократительного термогенеза [15].

Описывая работу рецепторного поля в условиях неблагоприятных температур, нельзя не отметить работу лауреатов Нобелевской премии Дэвида Джулиуса и Ардема Патапутяна. Основываясь на фундаментальных исследованиях работы терморепцепторов, они открыли принципы механизма запуска работы терморепцепции, что открывает новые возможности компенсации патологии во многих отраслях медицины [40, 42].

Очевидно, что при развитии адаптационного синдрома в организме происходят изменения на разных уровнях и в разных системах органов, и афферентное звено является в данном случае важнейшим в развитии адаптационных перестроек, так как именно оно обеспечивает поступление информации о состоянии окружающей среды, к которой организму необходимо приспособиться [14]. Поэтому в условиях

воздействия метеорологических факторов огромное значение приобретает определение адекватных способов, средств воздействия на афферентное звено и обменные процессы в организме для расширения адаптационных возможностей человека к суровым климатическим условиям проживания на территории России [26].

Закаливающие процедуры – это система социальных, медицинских, педагогических мероприятий, направленная на повышение устойчивости организма к неблагоприятным факторам окружающей среды. Специфическая роль закаливания состоит в выработке быстрой и адекватной реакции терморегуляторного аппарата и его сосудистого звена на воздействие низких температур [1]. В процессах терморегуляции ведущая роль принадлежит центральной нервной системе, которая реагирует на различные раздражители внешней среды и управляет деятельностью организма. В начале закаливающих процедур все сигналы об изменении температуры воспринимаются нервными окончаниями (рецепторами) кожных покровов, передаются по чувствительным нервным волокнам в головной мозг, откуда поступают «команды» к сосудам, мышцам, сердцу, легким, происходит усиление деятельности органов кровообращения и дыхания, что проявляется увеличением числа сердечных сокращений и усилением легочной вентиляции.

Ученые проводили эксперимент, связанный с погружением добровольцев в холодную воду разной температуры. Было выявлено, что в большей степени регуляция термогенеза осуществлялась повышенной активностью симпатической нервной системы, которая компенсировала пагубное влияние низких температур путем увеличения метаболизма, сердечной деятельности и повышения артериального давления [44]. Закаливание воздействует и на эндокринную систему, усиливая деятельность гипофиза, надпочечников и щитовидной железы. С нейрогуморальными сдвигами связано изменение трофики тканей, улучшение обменных процессов, повышение сопротивляемости организма. Гормоны выступают в роли активаторов молекулярных сдвигов в ЦНС, изменяют обмен нуклеиновых кислот, активность ферментов, способствуют более активной миелинизации нервных волокон, пластичности нервных процессов. Повторные внешние раздражители, адекватные по своей силе уровню развития системы терморегуляции, способствуют дальнейшему совершенствованию, улучшению восприятия раздражения и ускорению ответной реакции, участвующей в выработке и расходе тепловой энергии [11]. Это важное условие предупреждения переохлаждения организма, которое расценивается как одна из существенных причин возникновения заболеваний. Поэтому закаливание является неотъемлемой частью в обеспечении первичной профилактики, сохранении и развитии здоровья населения [19].

При проведении холодной закаливающей процедуры ответные реакции организма имеют три фазы.

Первая фаза – защитная, длится недолго, характеризуется кратковременным сужением кровеносных сосудов. Кожа бледнеет, покрывается мелкими бугорками, появляются так называемая «гусиная» кожа, ощущение озноба, так как кровь отливает к внутренним органам.

Вторая фаза проявляется расширением сосудов,

сопровождается покраснением кожи, ее согреванием. Из внутренних органов кровь устремляется к коже, что вызывает ощущение тепла и освежающей бодрости.

В третьей фазе происходит сужение артериол при расширенных капиллярах и венах. Кожа становится холодной, синюшно-красной, что свидетельствует о чрезмерности холодового раздражителя и может привести к переохлаждению организма.

При закаливании необходимо понимать его основные принципы [3]. Интенсивность закаливания должна возрастать постепенно. Необходимо соблюдать одно условие, при котором каждая последующая нагрузка должна вызывать ответную реакцию организма в виде вегетативных сдвигов. Это может быть учащение пульса, увеличение глубины и частоты дыхания. Отсутствие этих сдвигов свидетельствует о недостаточной силе воздействующего раздражителя. При этом начало закаливания происходит с участков тела, менее чувствительных к холоду (например, с рук). Чаще всего начинают закаливание организма с воздействия на дистальные участки конечностей, понемногу увеличивая площадь поверхности участков тела. Постепенно можно переходить к участкам тела, не подвергавшимся холодовому воздействию, и поэтому более чувствительным к перепадам температуры, как например, спина. Широко применяют методики перехода от менее интенсивных процедур к более интенсивным: от воздушных – к водным, от обтирания – к обливанию водой. Используют принципы увеличения интенсивности закаливающего фактора, а также увеличение времени действия закаливающего раздражителя [9].

Чтобы адаптация организма к раздражителю была физиологичной, требуется соблюдать принцип систематичности и непрерывности, т.е. регулярно повторять закаливающие воздействия. Регулярные закаливающие процедуры формируют на базе безусловного рефлекса условно-рефлекторную пульсацию кожных сосудов. Это обеспечивает большую устойчивость кожной поверхности к длительному влиянию холода, при этом регуляция теплоотдачи способствует поддержанию температуры внутренней среды на постоянном уровне [12]. Прекращение закаливающих воздействий угнетает образование новых условных рефлексов. Тренирующий эффект достигается за несколько месяцев (в среднем за 2-3 летних месяца), а исчезает значительно быстрее (за 2-3 недели). Обеспечить систематическое закаливание в течение всего года легче, когда оно прочно войдет в режим дня. Его нельзя отменять даже в случае легких заболеваний: в этот период следует несколько уменьшить нагрузку или интенсивность закаливающего раздражителя [7].

Специфичность процессов адаптации, т.е. приспособления организма к раздражителю, обуславливает необходимость разнообразия или комплексности средств закаливания. Некоторые авторы называют это принципом многофакторности, поскольку предполагается использование нескольких физических раздражителей: холода и механического воздействия – движения воздуха или почвы, солнечной энергии и воды. Однако, под разнообразием средств закаливания подразумеваются также разновидности действия одного и того же фактора. Например, полоскание водой горла (местное закаливание) и обливание водой стоп приводит рефлекторно к снижению чувствительности носоглотки к холоду. При закаливании используется принцип полиградационности, т.е. необходимость трениро-

вок к сильным и слабым, быстрым и замедленным, а также средним по силе и времени охлаждениям. Необходимо добиваться готовности организма реагировать на разные по диапазону перепады температур. Так, при повторении резких перепадов температуры устойчивость организма вырабатывается только к быстрым температурным сдвигам во внешней среде, а тренировка к замедленным охлаждениям – лишь к постепенному снижению температуры. Ведь простудные явления часто вызываются не резким холодным раздражением, а лишь неожиданными колебаниями, к которым организм не успел приспособиться [8, 10].

Постоянно ведутся исследования по ускорению приспособления организма к действию низких температур с расширением физиологических резервов организма. Применяются различные методики, включающие сочетание закаливающих процедур с введением лекарственных препаратов и биологически активных веществ с сохранением принципов закаливания организма, помогающих в кратчайшие сроки предотвратить развитие заболеваний у человека. Так, для предотвращения рецидивов заболеваний у часто болеющих детей был предложен комплекс профилактических мероприятий, направленный на расширение функциональных возможностей организма ребенка, повышение специфической и неспецифической защиты от пагубного воздействия патогенных факторов в верхних дыхательных путях. Он включает в себя совместное применение адаптогенов и биогенных стимуляторов, витаминотерапию, фитотерапию и физиолечение, а также закаливание организма. Закаливающие процедуры совместно с методами массажа и гимнастики воздействуют на рецепторы кожи, происходит тонизирующее влияние на центральную нервную систему, улучшая при этом контроль над работой всех органов и систем. Установлено, что профилактический эффект подобных процедур более положительный, чем при регуляции метаболизма только фармакологическими препаратами [18].

Кроме этого, исследовательской группой российских ученых изучалась проблема профилактики острых респираторных инфекций у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Было установлено, что применение препарата рибомунил в комбинации с закаливающими процедурами повысило иммунную защиту детского организма, а улучшение микроциркуляции слизистой носа способствовало возрастанию барьерной функции дыхательных путей, препятствуя попаданию инфекции в более глубокие отделы дыхательных путей [27]. В условиях дальневосточного климата с резкими перепадами температур в месяцы с максимальной заболеваемостью в целях профилактики острых респираторных заболеваний детей 4-7 лет О.О. Шумская предложила методы температурно-временных режимов контрастного воздушно-водного закаливания в минимально короткие интервалы времени. Один из них включал погружение в бассейн (температура воды зимой от +12 до +24°C летом) на время от 7 до 30 секунд с последующим заходом в сауну (температура от +45 до +65°C) на 10-15 минут. Этот метод закаливания значительно расширил адаптационные возможности детского организма, улучшил процессы терморегуляции, повысил устойчивость организма к острым респираторным заболеваниям, что в дальнейшем проявилось в снижении острых респираторных заболеваний в 4 раза по сравнению с контрольной группой [28].

Для целенаправленного регулирования термогенеза в условиях Крайнего Севера особый интерес у исследователей вызывает витамин А. Оказалось, что этот витамин способен проникать через клеточную мембрану клеток-мишеней, взаимодействовать с ядерными рецепторами, индуцировать транскрипцию гена термогенина [13]. В.Т. Осипов отмечал, что эффективность действия закаливающих процедур значительно повышается, если их сочетать с выполнением спортивных упражнений [16]. Так, длительное нахождение людей в условиях Крайнего Севера повышало их иммунный статус, а физические нагрузки влияли на механизм выработки цитокинов, который был вызван изменением гемодинамики с выбросом гормона стресса. Сочетание двух факторов увеличивало содержание в кровотоке количество лейкоцитов и гранулоцитов. Гормон стресса норадреналин мобилизовал эти клетки посредством стимуляции адренергических рецепторов, а также благодаря его действию на симпатические нервные окончания в лимфатических узлах и селезенке [30].

Сообщается об изучении влияния холода как терапии, обладающей противовоспалительным и болеутоляющим эффектом. Выделили две группы, одна группа занималась зимним плаванием, другая подвергалась криотерапии. Было обнаружено, что гормон норэпинефрин в течение всего эксперимента демонстрировал значительное увеличение по сравнению с другими стрессовыми гормонами. Ученые сделали вывод, что увеличение эпинефрина играет положительную роль в уменьшении воспаления и боли в организме человека [46]. Установлено, что кратковременное воздействие температуры воздуха ниже  $-100^{\circ}\text{C}$  усиливало антиоксидантную активность, обладало противовоспалительным действием, облегчало реабилитацию после травм [29].

Таким образом, применение криотерапии как метода воздействия экстремальных температур всего тела помогает эффективно справляться с болезненностью в мышцах после тренировок [32]. По данным исследователей, пятнадцатиминутное погружение в холодную воду (от  $+13$  до  $+14^{\circ}\text{C}$ ) с пассивным отдыхом, является эффективным средством ускорения восстановления после физической нагрузки, что способствует удалению лактата из организма, улучшает деятельность сердечнососудистой системы [33]. Авторы показали, что гидротерапия с чередованием контрастного душа и погружением в холодную воду снижало болевой синдром, отечность мышц, улучшало физические качества спортсменов [35]. Изучалось влияние дыхательной гимнастики, медитации и холодового воздействия, применяемых в качестве противовоспалительной, иммуномодулирующей и дезинтоксикационной терапии для регуляции психоэмоционального состояния больного. Положительные эмоции способствуют более слаженной работе вегетативной системы и адекватной иммунной реакции в ответ на заранее введенный в организм эндотоксин [39].

Имеется мнение авторов о том, что длительное действие холодовых процедур вызывает риск функционального истощения систем, ответственных за адаптацию, в частности, иммунной системы и таким образом оказывает отрицательное влияние на организм человека [23, 24, 25]. Поэтому, изучение факторов холодового воздействия на организм способствует созданию платформы для оценки возможных рисков, угрожающих здоровью человека, а также дает информацию о резервных возможностях

организма, предупреждает об опасности их истощения [41].

### Заключение

Несомненно, в организме человека существует саморегулирующая система, призванная обеспечить постоянство внутренней среды и ответной реакции при различных неблагоприятных воздействиях. Эта система состоит из многих звеньев, которые, соединяясь в единую цепь, начинают выполнять защитную функцию в организме и помогают выжить в условиях экстремальных температур. Однако при сильном продолжительном внешнем раздражении работа этой системы может давать сбои с развитием заболевания. Чтобы этого не случилось, в распоряжении у человека имеется средство, благодаря которому он сам может активно влиять на систему, подстраивая ее под свои специфические задачи. Таким средством является закаливание, помогающее человечеству многие годы акклиматизироваться и работать в условиях неблагоприятной среды. Так как эта система состоит из многих звеньев, главным является функциональная активность первичного звена. Поэтому без тренировки этого звена невозможен адекватный ответ организма, что и предполагает в первую очередь развитие динамической чувствительности рецепторов, как первичного звена, приспособляющего организм к изменениям в окружающей среде.

### Литература

1. Аكوпова С.Ю., Бондаренко Д.С., Айвазова Е.С. Закаливание как важнейший компонент здорового образа жизни // Международный научный журнал «Символ науки». - 2016. - №4. - С.69-71. ISSN 2410-700X
2. Бочаров М.И. Терморегуляция организма при холодовых воздействиях (обзор). Сообщение I. // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. - 2015. - №2. - С.5-15.
3. Вайбаум Я.С., Коваль В.И., Радионова Т.А. Гигиена физического воспитания и спорта. Москва: Академия, 2002.- 240 с.
4. Гавриленко Б.С. Физические факторы в воспитании детей и подростков. Киев: Пороги, 2003. - 276 с.
5. Геда С.М., Торшин В.И., Северин А.Е., Мансур Н. Эффекты локального охлаждения кисти руки у уроженцев жарких климатических регионов на терморегуляцию и параметры ритмограммы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.- 2014. -№2. - С.5-11.
6. Голохваст К.С., Чайка В.В. Некоторые аспекты механизма влияния низких температур на человека и животных (литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. - 2011.- Т.18, №2.- С.486-489.
7. Ермакова Е.Г. Личная гигиена и закаливание. Средства закаливания // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. - 2020. - №3-1 (42). - С.104-108. DOI: 10.24411/2500-1000-2020-10214
8. Ермакова Е.Г. Закаливание организма. Средства, принципы и методы закаливания // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. - 2018. - №5-1. - С.40-42.
9. Жуковская А.О., Москаленко И.С. Понятие и механизмы закаливания // Символ науки. -2017.- №3(2).- С.206-208.
10. Княжеская Н.П. Закаливание и хронические заболевания легких // Астма и аллергия. - 2006. -№4. -С.6-7.

11. Коленик Р.С. Формирование условий здоровьесбережения педагогических работников образовательных учреждений системы МВД России // АНИ: педагогика и психология. - 2016. -Т. 5, №1(14).- С.60-63.
12. Коленик Р.С. Формирование условий здоровьесбережения педагогических работников образовательных учреждений системы МВД России //АНИ: педагогика и психология. -2016. -Т. 5, №1(14).- С.60-63.
13. Лошкарев А.М., Попова М.А. Фармакологические аспекты сохранения здоровья спортсменов на севере // Вестник Сургутского государственного педагогического университета. - 2015. - №1 (34). - С.159-171.
14. Медведев А.А., Соколова Л.В. Особенности и механизмы температурной чувствительности (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. - 2019. - Т.7,№1. - С.92-105. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.92
15. Мейта С.Е., Храмова Г.М., Козырева Т.В. Модулирующее влияние аденозинтрифосфорной кислоты на структуру терморегуляторной реакции при быстром глубоком охлаждении // Бюллетень СО РАМН. -2010.- Т.30, №4. - С.149-153.
16. Осипов В.Т. Принципы закаливания детей. Москва, 2007. - 299 с.
17. Синицкая Е.Ю., Прокопчук Н.Н. Температурная чувствительность у студентов-северян с разным уровнем тревожности // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки.- 2013.- №2.- С.64-70.
18. Струков В.И., Астафьева А.Н., Галеева Р.Т., Долгушкина Г.В. Актуальные проблемы часто болеющих детей // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2009. - №1(9). - С.121-135.
19. Суховой Ю.Г. К вопросу о температурной регуляции энантиостаза иммунной системы. Дозированное воздействие гипотермии в эксперименте // Медицинская наука и образование Урала.- 2006. -Т. 7, № 2. - С.114-119.
20. Ткаченко Е.Я., Козарчук В.П., Храмова Г.М., Воронова И.П., Мейта Е.С., Козырева Т.В. Зависимость формирования терморегуляторных реакций на охлаждение от типа активности кожных терморецепторов // Бюллетень СО РАМН. - 2010.- Т.30, №4.- С.95-100.
21. Ткаченко Е.Я., Ломакина С.В. Козырева Т.В. Роль ионов кальция в формировании холодозащитных реакций при различных температурных воздействиях // Бюллетень СО РАМН. - 2003. -Т.109, №3. - С.121-126.
22. Федосова А.А., Герасимова-Мейгал Л.И. Терморегуляционная вазомоторная активность у людей с различной восприимчивостью к холоду // Физиология. - 2016. - №2. - С.51-58. DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.2.51
23. Фишер Т.А. Воздействие стрессорных нагрузок на иммуно-психологические характеристики // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2012. - № 4. - С.65- 66.
24. Фишер Т.А. Психологические и иммунные реакции на кратковременное холодовое воздействие // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2012. - № 4. - С.66-67.
25. Фишер Т.А. Моржевание как способ повышения качества жизни // Известия Самарского научного центра РАН. -2015. -Т.17, №5(2).- С.528-532.
26. Чашин В.П., Гудков А.Б., Чашин М.В., Попова О.Н. Предиктивная оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода // Экология человека.- 2017.- №5. - С.3-13.
27. Чашина И.Л., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Рогова О.А. Комплексный подход к сезонной профилактике респираторных заболеваний у детей // Медицинский совет. - 2014. - №1. - С.16-24.
28. Шумская О.О. Эффективность использования средств закаливания в физическом воспитании детей 4-7 лет с учетом биоклиматического комплекса Дальневосточного муссона // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. - 2007. Т. 18,№44. - С.496-500.
29. Bleakley C.M., Bieuzen F., Davison G.W., Costello J.T. Whole-body cryotherapy: empirical evidence and theoretical perspectives // Open Access J. Sports Med. - 2014. - Vol.5. - P. 25–36. DOI: 10.2147/OAJSM.S41655
30. Castellani J.W., Brenner I.K.M., Rhind S.G. Cold exposure: human immune responses and intracellular cytokine expression // Med. Sci. Sports Med. - 2002. Vol.34.- P.2013–2020. DOI: 10.1097/00005768-200212000-00023
31. Cheung S.S, Daanen H.A.. Dynamic adaptation of the peripheral circulation to cold exposure // Microcirculation. - 2012. - Vol.19. - P.65-77. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00126.x.
32. Costello JT, Baker PR, Minett GM, Bieuzen F, Stewart IB, Bleakley C. Whole-body cryotherapy (extreme cold air exposure) for preventing and treating muscle soreness after exercise in adults // Cochrane Database Syst. Rev.2015. Sep 18; (9). DOI: 10.1002/14651858.CD010789.pub2.
33. Crowe M.J., O'Connor D., Rudd D. Cold water recovery reduces anaerobic performance// Int. J. Sports Med. - 2007. - Vol.28(12). - P.994–8. DOI: 10.1055/s-2007-965118
34. Eglin C.M., Tipton M.J. Repeated cold showers as a method of habituating humans to the initial responses to cold water immersion // Eur. J. Appl. Physiol. - 2005. - Vol.93. - P.624–9. DOI: 10.1007/s00421-004-1239-6
35. Juliff L.E., Halson S.L., Bonetti D.L., Versey N.G., Driller M.W., Peiffer J.J. Influence of contrast shower and water immersion on recovery in elite netballers // J. Strength Cond. Res. - 2014. - Vol.28. - P.2353–8. DOI: 10.1519/JSC.0000000000000417
36. Launay J, Savourey G. Cold adaptations // Ind. Health - 2009. -Vol. - 47. P.221-7. DOI: 10.2486/indhealth.47.221
37. Mäkinen T.M. Different types of cold adaptation in humans // Front Biosci – Scholar. - 2010. - Vol. 2. - P.1047-67. DOI: 10.2741/s117
38. Mäkinen T.M. Human cold exposure, adaptation, and performance in high latitude environments // Am J. Hum. Biol.- 2007. -Vol. 19. - P.155-64. DOI: 10.1002/ajhb.20627
39. Middendorp H., Kox M., Pickkers P., Evers A.W. The role of outcome expectancies for a training program consisting of meditation, breathing exercises, and cold exposure on the response to endotoxin administration: a proof-of-principle study // Clin. Rheumatol. - 2016. - Vol.35. - P.1081–5. DOI: 10.1007/s10067-015-3009-8
40. Myers R B., Sigal M Y., Julius D. Evolution of thermal response properties in cold-activated TRP channel // PLoSOne. 2009 May 29; 4(5):e5741. DOI: 10.1371/journal.pone.0005741.
41. Om Gandhi, Yermakova I. Information platform for multicompartamental models of human temperature regulation //Cybernetics and Computer Engineering. -2013.

-Vol.174. -P.81–91. DOI:10.1109/ELNANO.2019.8783265

42. Patapoutian A., Peier M A., Story M G., Viswanath V. ThermoTRP channels and beyond: mechanism of temperature sensation // *Nat Rev Neurosci.* 2003 Jul;4(7):529-39. DOI: 10.1038/nrn1141.

43. Pretorius T., Lix L., Giesbrecht G.G. Shivering heat production and body fat protect the core from cooling during body immersion, but not during head submersion: A structural equation model // *Computers in biology and medicine.* -2011.-Vol.41,№3.-P.154–158.DOI: 10.1016/j.combiomed.2011.01.005

44. Srámek P., Simecková M., Janský L., Savlíková J., Vybíral S. Human physiological responses to immersion into water of different temperatures // *Eur. J. Appl. Physiol.* - 2000. - Vol.81. - P.436–442. DOI: 10.1007/s004210050065

45. Wakabayashi H., Wijayanto T., Kuroki H., Lee J., Tochi-hara Y. The effect of repeated mild cold water immersions on the adaptation of the vasomotor responses // *Int. J. Biometeorol.* -2012. -Vol. 56. -P.631-7. DOI: 10.1007/s00484-011-0462-1

46. Xu X., Tikuisis P. Thermoregulatory modeling for cold stress // *Comprehensive Physiology.* - 2014. - Vol.4,№3. - P.1057–1081. DOI: 10.1002/cphy.c130047

### References

1. Akopova S.Yu., Bondarenko D.S., Aivazova E.S. Hardening as the most important component of a healthy lifestyle // *International scientific journal "Symbol of Science".* - 2016. Vol.4. P.69-71. (In Russ.). ISSN 2410-700X.

2. Bocharov M.I. Thermoregulation of the body during cold exposure (review). Message I. // *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Biomedical Sciences.* – 2015. – №2. – P. 5-15. (In Russ.).

3. Vaibaum Y.S., Koval V.I., Radionova T.A. Hygiene of physical education and sports. Moscow: Academy, 2002. – 240 p. (In Russ.).

4. Gavrilenko B.S. Physical factors in the upbringing of children and adolescents. Kiev: Porogi, 2003. – 276 p. (In Russ.).

5. Geda SM, Torshin VI, Severin AE, Mansur N. Effects of local cooling of the hand in natives of hot climatic regions on thermoregulation and rhythmogram parameters // *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine.* – 2014. - №2. – P.5-11. (In Russ.).

6. Golokhvast K.S., Chaika V.V. Some aspects of the mechanism of the effect of low temperatures on humans and animals (literary review) // *Bulletin of new medical technologies* -2011. – Vol. 18, № 2. – P. 486-489. (In Russ.).

7. Ermakova E.G. Personal hygiene and hardening. Tempering means // *International Journal of Humanities and Natural Sciences.* – 2020. - №3-1. –P.104-108. (In Russ.). DOI: 10.24411 / 2500-1000-2020-10214.

8. Ermakova E.G. Body hardening. Means, principles and methods of hardening // *International Journal of Humanities and Natural Sciences.* – 2018. – №5-1. – P.40-42. (In Russ.).

9. Zhukovskaya A.O., Moskalenko I.S. The concept and mechanisms of hardening // *Symbol of science.* – 2017. – Vol. 3, № 2. – P.206-208. (In Russ.).

10. Kniazheskaia N. P. Hardening and chronic lung diseases // *Asthma and Allergy.* – 2006. - № 4. – P.6-7. (In Russ.).

11. Kolenik R.S. Formation of conditions for health preservation of pedagogical workers of educational institutions of the system of the Ministry of Internal Affairs of Russia // *ANI: pedagogy and psychology.* - 2016. Vol. 5,№1. –

P.60-63. (In Russ.).

12. Kolenik R.S. Formation of conditions for health preservation of pedagogical workers of educational institutions of the system of the Ministry of Internal Affairs of Russia // *ANI: pedagogy and psychology.* - 2016. Vol.5,№ 1. – P.60-63. (In Russ.).

13. Loshkarev A.M., Popova M.A. Pharmacological aspects of maintaining the health of athletes in the north // *Bulletin of the Surgut State Pedagogical University.* – 2015. - №1. – P.159-171. (In Russ.).

14. Medvedev A.A., Sokolova L.V. Features and mechanisms of temperature sensitivity (review) // *Zh. med.-biol. research.* – 2019. Vol. 7,№ 1. – P.92-105. (In Russ.). DOI: 10.17238 / issn2542-1298.2019.7.1.92.

15. Meita S.E., Khramova G.M., Kozyreva T.V. Modulating effect of adenosine triphosphoric acid on the structure of the thermoregulatory reaction during rapid deep cooling // *Bulletin of the SB RAMS.* – 2010. Vol.30,№ 4. – P.149-153. (In Russ.).

16. Osipov V.T. The principles of hardening children. Moscow, 2007. – 299 p. (In Russ.).

17. Sinitskaya E.Yu., Prokopchuk N.N. Temperature sensitivity in northerners with different levels of anxiety // *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Biomedical Sciences.* - 2013. - №2. – P. 64-70. (In Russ.).

18. Strukov V.I., Astafieva A.N., Galeeva R.T., Dolgushkina G.V. Actual problems of frequently ill children // *News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences.* – 2009. - № 1. – P.121-135. (In Russ.).

19. Sukhovey Yu.G. On the issue of temperature regulation of the immune system enantiostasis. Dosed effect of hypothermia in experiment // *Medical science and education of the Urals.* – 2006. – Vol. 7,№2. – P.114-119. (In Russ.).

20. Tkachenko E.Ya., Kozarchuk V.P., Khramova G.M., Voronova I.P., Meita E.S., Kozyreva T.V. Dependence of the formation of thermoregulatory responses to cooling on the type of activity of skin thermoreceptors // *Bulletin of the SB RAMS.* - 2010. Vol. 30,№ 4. – P. 95-100. (In Russ.).

21. Tkachenko E.Ya., Lomakina S.V. T.V. Kozyreva The role of calcium ions in the formation of cold-protective reactions under various temperature influences // *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* – 2003. – Vol. 109,№ 3, - P.121-126. (In Russ.).

22. Fedosova A.A., Gerasimova-Meigal L.I. Thermoregulatory vasomotor activity in people with different susceptibility to cold // *Physiology.* – 2016. -№2. – P.51-58. (In Russ.). DOI: 10.17238 / issn2308-3174.2016.2.51.

23. Fisher T.A. The impact of stress loads on immuno-psychological characteristics // *Bulletin of the Ural Medical Academic Science.* – 2012. - № 4. – P.65-66. (In Russ.).

24. Fisher T.A. Psychological and immune responses to short-term cold exposure // *Bulletin of the Ural Medical Academic Science.* – 2012. - №4. – P.66-67. (In Russ.).

25. Fisher T.A. Winter swimming as a way to improve the quality of life // *News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* – 2015. – Vol. 17,№ 5. – P.528-532. (In Russ.).

26. Chashchin V.P., Gudkov A.B., Chashchin M.V., Popova O.N. Predictive assessment of the individual susceptibility of the human body to the dangerous effects of cold // *Human Ecology.* - 2017. - №5. –P.3-13. (In Russ.).

27. Chashchina I.L., Bakradze M.D., Tatochenko V.K., Rogova O.A. An integrated approach to seasonal prevention of respiratory diseases in children // *Medical Council.* – 2014. - № 1. – P. 16-24. (In Russ.).

28. Shumskaya OO The effectiveness of the use of hardening means in the physical education of children 4-7 years old, taking into account the bioclimatic complex of the Far Eastern monsoon // *Izvestiya of the Russian state pedagogical university named after A.I. Herzen.* – 2007. – Vol.18, № 44. – P. 496-500. (In Russ.).
29. Bleakley C.M., Bieuzen F., Davison G.W., Costello J.T. Whole-body cryotherapy: empirical evidence and theoretical perspectives // *Open Access J. Sports Med.* - 2014. - Vol.5. - P. 25–36. DOI: 10.2147/OAJSM.S41655.
30. Castellani J.W., Brenner I.K.M., Rhind S.G. Cold exposure: human immune responses and intracellular cytokine expression // *Med. Sci. Sports Med.* - 2002. Vol.34. - P.2013–2020. DOI: 10.1097/00005768-200212000-00023.
31. Cheung S.S, Daanen H.A.. Dynamic adaptation of the peripheral circulation to cold exposure // *Microcirculation.* - 2012. - Vol.19. - P.65-77. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00126.x.
32. Costello JT, Baker PR, Minett GM, Bieuzen F, Stewart IB, Bleakley C. Whole-body cryotherapy (extreme cold air exposure) for preventing and treating muscle soreness after exercise in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.*2015. Sep 18; (9). DOI: 10.1002/14651858.CD010789.pub2.
33. Crowe M.J., O'Connor D., Rudd D. Cold water recovery reduces anaerobic performance// *Int. J. Sports Med.* - 2007. - Vol.28 (12). - P.994–8. DOI: 10.1055/s-2007-965118
34. Eglin C.M., Tipton M.J. Repeated cold showers as a method of habituating humans to the initial responses to cold water immersion // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 93. – P.624–9. DOI: 10.1007/s00421-004-1239-6.
35. Juliff L.E., Halson S.L., Bonetti D.L., Versey N.G., Driller M.W., Peiffer J.J. Influence of contrast shower and water immersion on recovery in elite netballers // *J. Strength Cond. Res.* - 2014. - Vol.28. - P.2353–8. DOI: 10.1519/JSC.0000000000000417.
36. Launay J, Savourey G. Cold adaptations // *Ind. Health.* - 2009. -Vol. 47. -P.221-7. DOI: 10.2486/indhealth.47.221.
37. Mäkinen T.M. Different types of cold adaptation in humans // *Front Biosci – Scholar.* - 2010. - Vol. 2. - P.1047-67. DOI: 10.2741/s117.
38. Mäkinen T.M. Human cold exposure, adaptation, and performance in high latitude environments // *Am J. Hum. Biol.* – 2007. – Vol.19. – P.155-64. DOI: 10.1002/ajhb.20627.
39. Middendorp H., Kox M., Pickkers P., Evers A.W. The role of outcome expectancies for a training program consisting of meditation, breathing exercises, and cold exposure on the response to endotoxin administration: a proof-of-principle study // *Clin. Rheumatol.* - 2016. - Vol.35. - P.1081–5. DOI: 10.1007/s10067-015-3009-8.
40. Myers R B., Sigal M Y., Julius D. Evolution of thermal response properties in cold-activated TRP channel // *PLoS One.* 2009 May 29; 4(5):e5741. DOI: 10.1371/journal.pone.0005741.
41. Om Gandhi, Yermakova I. Information platform for multicompartamental models of human temperature regulation // *Cybernetics and Computer Engineering.* -2013. -Vol.174. -P.81–91. DOI:10.1109/ELNANO.2019.8783265.
42. Pretorius T., Lix L., Giesbrecht G.G. Shivering heat production and body fat protect the core from cooling during body immersion, but not during head submersion: A structural equation model // *Computers in biology and medicine.* -2011.-Vol.41(3).-P.154–158.DOI: 10.1016/j.combiomed.2011.01.005.
43. Patapoutian A., Peier M A., Story M G., Viswanath V. ThermoTRP channels and beyond: mechanism of temperature sensation // *Nat Rev Neurosci.* 2003 Jul;4(7):529-39. DOI: 10.1038/nrn1141.
44. Srámek P., Simecková M., Janský L., Savlíková J., Vybíral S. Human physiological responses to immersion into water of different temperatures // *Eur. J. Appl. Physiol.* - 2000. - Vol.81. - P.436–442. DOI: 10.1007/s004210050065.
45. Wakabayashi H., Wijayanto T., Kuroki H., Lee J., Tochi-hara Y. The effect of repeated mild cold water immersions on the adaptation of the vasomotor responses // *Int. J. Biometeorol.* - 2012. Vol.56. – P.631-7. DOI: 10.1007/s00484-011-0462-1.
46. Xu X., Tikuisis P. Thermoregulatory modeling for cold stress // *Comprehensive Physiology.* - 2014. - Vol.4,№3. - P.1057–1081. DOI: 10.1002/cphy.c130047.

#### Координаты для связи

Горбунов Михаил Михайлович, доцент кафедры теории и методики физической культуры, безопасности жизнедеятельности и здоровья ФГБОУ ВО БГПУ, канд. биол. наук. E-mail: gorbunovmed@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Коршунова Наталья Владимировна, профессор кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р мед. наук.

Статья поступила в редакцию 15.10.2021, принята после рецензирования 16.11.2021; принята к публикации 20.12.2021.



УДК 616.248

Т.А. Лучникова, О.Б. Приходько

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск**ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D И  
ВИТАМИН-D СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА  
НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ****Введение**

Открытие «геномных» и «негеномных» эффектов витамина D повлекло массу исследований влияния дефицита витамина D на организм человека. Гормонально-активная форма (кальцитриол) взаимодействует через специальные рецепторы, имеющиеся практически во всех тканях организма, в том числе на клетках иммунной системы: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, легочных альвеолоцитах, на гладкомышечных клетках бронхов, влияя тем самым на возможность модулировать врожденный и адаптивный иммунитет [10]. Витамин D регулирует активность белков-интегринов, участвующих в моторике эндотелиальных клеток, ангиогенезе и в процессах, связанных с формированием регулируемых межклеточных взаимодействий. Витамин D связан с транскрипцией более 200 генов. Все это доказывает, что витамин D имеет более мощное воздействие на физиологию человека, чем считалось ранее [4, 11].

Интерес представляют исследования, посвященные изучению роли витамина D в патогенезе заболеваний органов дыхания, в том числе и бронхиальной астмы (БА), у детей и взрослых. Мнения ученых об эффективности витамина D неоднозначны. Некоторыми авторами доказано улучшение течения астмы при приеме витамина D [7, 11, 13], другие не видят эффекта от дополнительного приема витамина D, хотя низкий уровень его в популяции населения разных стран, диагностированный крупномасштабными рандомизированными исследованиями, признается большинством ученых [1, 2, 3, 8]. Данный вопрос требует дополнительного изучения, так как связан с поиском ответов на такие важные вопросы, как профилактика (в том числе первичная) БА, уровень контроля БА и другими.

Большая часть витамина D циркулирует в прочной связи с витамин D-связывающим белком (VDBP) и более слабой – с альбумином [6, 8]. В нескольких исследованиях концентрацию витамина D вычисляли с помощью математических моделей с использованием VDBP [14]. Выяснилось, что биодоступность витамина D сильно различалась при исследовании его концентрации в крови и вычислении по математическим моделям. Изначально, при изучении VDBP, белок рассматривался исключительно как транспортер 25-OHD – основной циркулирующей формы витамина D, и 1,25-дигидроксивитамин D (1,25-OHD) – наиболее активный метаболит витамина D, но с годами было признано, что он играет и другие роли помимо влияния на баланс между этими двумя формами на метаболизм костной ткани. VDBP экспрессируется во многих органах и тканях, включая печень, почки, гонады, жировую ткань. Он также

экспрессируется нейтрофилами, способствует активации макрофагов, увеличивает хемотаксис моноцитов и нейтрофилов к пептидам - производным от C5, и действует как белок-скавенджер для очистки внеклеточного G-актина, высвобожденного из некротических клеток [5]. Любая или все из этих функций, вероятно, важны для легких. В настоящее время вышло не так много работ, посвященных VDBP у больных с БА. При этом в имеющихся работах отмечаются противоречивые результаты участия VDBP в развитии или утяжелении БА.

Цель исследования – изучить концентрации витамина D с учетом витамин D-связывающего протеина и его влияния на течение БА.

**Материалы и методы**

Для исследования были отобраны 80 больных, страдающих неконтролируемой тяжелой и средней степени тяжести БА. Все больные были госпитализированы в отделение пульмонологии ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». Средний возраст больных составил  $38,58 \pm 3,2$  лет. Всем больным был определен уровень витамина D и витамин D-связывающего протеина.

Уровень 25-(OH) D в сыворотке крови был проанализирован с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Уровень витамина D  $\geq 30$  нг/мл расценивался нами как достаточный, в пределах 29-20 нг/мл – недостаточный,  $\leq 20$  нг/мл – дефицитный [3, 2, 4, 6, 8].

Витамин D-связывающий протеин определяли в сыворотке методом иммуноферментного анализа с помощью набора SEB810Hu (Cloud-Clone Corp., Великобритания). Образцы сыворотки разводили согласно инструкции изготовителя. Диапазон определения тест-системы 0,156 – 10 нг/мл, минимальная определяемая концентрация – 0,156 нг/мл.

Группу сравнения составили 50 больных БА легкого, контролируемого течения, и 50 здоровых людей без бронхолегочной патологии.

При проведении исследования авторы руководствовались принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования», с поправками 2013 г., и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200 от 01.04.2016 г. МЗ РФ.

Процедура статистической обработки проводилась с помощью прикладного пакета программ STATISTICA 10.0 и электронных таблиц Excel 2007. Оценка соответствия признака закону нормального распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро-Уилка. Методы описательной статистики включали вычисление среднего арифметического и стандартного отклонения (M(SD) при нормальном распределении данных и использовании медианы (Me), верхней и нижней квартилей (Me[Q1;Q3]) для описания данных, не подчиняющихся закону нормального распределения. Для оценки межгрупповых различий независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента. Сравнение групп по категориальному признаку производилось методом  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Корреляционный анализ проводился с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Rs). Результаты исследования считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

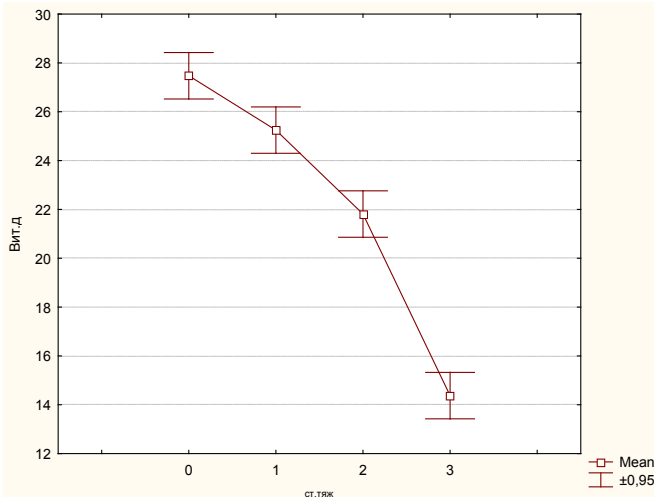
## Результаты и обсуждение

Средний уровень общего витамина D в крови у больных с БА был достоверно ниже –  $18,83 \pm 3,73$  нг/мл, чем в группе сравнения –  $27,47 \pm 0,65$  нг/мл ( $p=0,00001$ ). При этом у пациентов с БА, имеющих короткий анамнез по данному заболеванию, уровень витамина D был также достоверно ниже, чем у больных с длительностью БА более 10 лет –  $15,07 \pm 6,79$  нг/мл и  $24,18 \pm 6,57$  нг/мл ( $p = 0,03$ ) соответственно. Следовательно, дефицит витамина D, наряду с другими показателями, можно рассматривать как один из факторов риска развития БА.

На рисунке 1 видно, что, чем ниже уровень витамина D, тем тяжелее протекает БА. При БА тяжелого течения средний уровень витамина D –  $14,37 \pm 1,35$  нг/мл, что достоверно ниже, чем у больных с БА легкого течения –  $24,08 \pm 1,27$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Дефицит витамина D является маркером ухудшения течения БА ( $r = -0,54$ ,  $p = 0,0002$ ), а также ведет к большему количеству и тяжелее протекающим обострениям ( $r = -0,42$ ,  $p = 0,0003$ ). Выявлена связь между уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе и витамином D ( $r = -0,63$ ,  $p = 0,00002$ ), что указывает на участие витамина D в развитии воспаления при БА.

Определена зависимость показателей вентилационной функции легких (ВФЛ) от концентрации витамина D, а также выявлены следующие корреляционные связи: витамин D/ОФВ1 ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,01$ ); витамин D/МОС50 ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,01$ ); витамин D/МОС75 ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,004$ ); витамин D/ПСВср.



**Рисунок 1. Уровень витамина D у беременных с БА в зависимости от тяжести течения заболевания**

Примечание: 0 - группа сравнения; 1 - пациенты с астмой легкого течения; 2- пациенты с БА средней степени тяжести; 3- пациенты с тяжелой астмой; p1 - статистически значимые различия между больными с БА различной степени тяжести и группой сравнения (U-критерий Манна-Уитни) ( $p_{0-1} = 0,03$ ,  $p_{0-2} = 0,0002$ ,  $p_{0-3} = 0,000008$ ); p2 - статистически значимые различия между больными с БА легкой, средней степени тяжести и тяжелой (U-критерий Манна-Уитни) ( $p = 0,00019$ ); p3 - статистически значимые различия между больными с БА средней степени тяжести и тяжелой астмой (U-критерий Манна-Уитни) ( $p = 0,00063$ ).

**Резюме.** Авторами представлены данные о новых свойствах витамина D как гормона, рецепторы к которому находятся во многих тканях и органах, в том числе – дыхательной системе. Большая часть витамина D циркулирует в прочной связи с витамином D-связывающим белком (VDBP) и более слабой – с альбумином. Представляет интерес изучение концентрации витамина D с учетом витамин D-связывающего протеина и ее влияния на течение бронхиальной астмы (БА), что и явилось целью исследования.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 80 больных БА неконтролируемого течения средней и тяжелой степени тяжести. Средний возраст больных составил  $38,58 \pm 3,2$  лет. Всем больным был определен уровень витамина D и витамин D-связывающего протеина. Уровень 25-(ОН) D в сыворотке крови был проанализирован с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Уровень витамина D  $\geq 30$  нг/мл расценивался нами как достаточный, в пределах 29-20 нг/мл – недостаточный,  $\leq 20$  нг/мл – дефицитный [4, 6, 7, 8].

Витамин D-связывающий протеин определяли в сыворотке методом иммуноферментного анализа с помощью набора SEB810Hu (Cloud-Clone Corp., Великобритания), образцы сыворотки разводили согласно инструкции изготовителя. Диапазон определения тест-системы 0,156 – 10 нг/мл, минимальная определяемая концентрация 0,156 нг/мл. Группу сравнения составили 50 больных БА легкого, контролируемого течения, и 50 здоровых людей без бронхолегочной патологии.

**Результаты.** Средний уровень общего витамина D в крови у больных с БА был достоверно ниже –  $18,83 \pm 3,73$ , чем в группе сравнения –  $27,47 \pm 0,65$  нг/мл ( $p = 0,00001$ ). При этом у пациентов с БА, имеющих короткий анамнез по данному заболеванию, уровень витамина D был также достоверно ниже, чем у больных с длительностью БА более 10 лет:  $15,07 \pm 6,79$  нг/мл и  $24,18 \pm 6,57$  нг/мл ( $p = 0,03$ ) соответственно. При этом, чем ниже уровень витамина D, тем тяжелее протекает БА. При БА тяжелого течения средний уровень витамина D  $14,37 \pm 1,35$  нг/мл, что достоверно ниже, чем у больных с БА легкого течения –  $24,08 \pm 1,27$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). В нашем исследовании при изучении уровня VDBP в сыворотке крови у больных БА средний уровень составил  $1,66 \pm 0,59$  нг/мл против  $0,59 \pm 0,13$  нг/мл в группе контроля ( $p < 0,0001$ ). У больных БА тяжелого течения была выявлена отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,01$ ), то есть высокий уровень VDBP при БА связан с меньшей концентрацией витамина D. У здоровых людей также выявлена обратная корреляционная связь ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,01$ ), которая говорит о том, что, чем выше уровень витамина D, тем меньше концентрация VDBP, и означает лучшую силу сцепления.

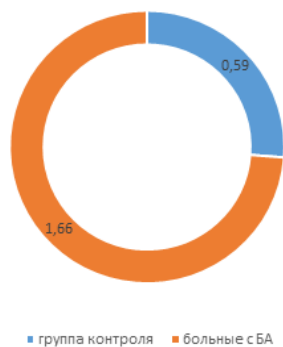
**Заключение.** Так как витамин D в большей своей части связан с VDBP и не является активным, это может говорить о неполной оценке дефицита витамина D при изучении общей концентрации, что требует дальнейшего изучения концентрации витамина D и VDBP.

Изучение VDBP как одного из показателей оси витамина D представляет интерес, так как, по нашим данным и данным многих исследователей, витамин D влияет на развитие астмы, тяжесть ее течения, а также эффективность базисной терапии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, витамин D, витамин D-связывающий протеин.

**Для цитирования:** Лучникова Т.А., Приходько О.Б. Влияние витамина D и витамин-D связывающего белка на течение бронхиальной астмы. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 39-43

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_39.



**Рисунок 2. Уровень витамина D-связывающего протеина**

( $r=0,63$ ;  $p<0,0001$ ). Выявленные связи подтверждают результаты исследований о влиянии дефицита витамина D на течение БА и доказывают наличие рецепторов к данному витамину в бронхолегочной системе.

На рисунке 2 отражено исследование уровня VDBP в сыворотке крови у больных БА и группе контроля ( $p<0,0001$ ). Однако пациенты, которых мы исследовали на концентрацию VDBP, на тот момент имели обострение данного заболевания и отмечали утяжеление БА. Также стоит отметить, что у пациентов с неаллергической и смешанной БА уровень VDBP был выше, чем у пациентов с atopической БА, что согласуется с данными уже известных исследований по изучению VDBP, а именно – о его участии в воспалении [5]. Ни в одном известном нам исследовании не сравнивались уровни VDBP между больными БА и здоровыми людьми. Также в данных исследованиях

определена более высокая концентрация VDBP в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) у пациентов с более тяжелой БА и устойчивой к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами БА, но не в сыворотке[11].

Рассматривая ось витамин D – VDBP у больных астмой и группы контроля, мы выявили, что уровень витамина D тесно связан с концентрацией VDBP. Была выявлена корреляционная связь между данными показателями как у больных БА, так и у здоровых. Так, у больных БА тяжелого течения была выявлена отрицательная корреляционная связь ( $r=-0,38$ ;  $p=0,01$ ), то есть высокий уровень VDBP при БА связан с меньшей концентрацией витамина D. У здоровых людей также выявлена обратная корреляционная связь ( $r=0,34$ ;  $p=0,01$ ), которая говорит о том, что, чем выше уровень витамина D, тем меньше концентрация VDBP, и означает лучшую силу сцепления, что согласуется с данными литературы [9].

### Заключение

Так как витамин D в большей своей части связан с VDBP и не является активным, это может говорить о неполноценной оценке дефицита витамина D при изучении общей концентрации, что требует дальнейшего изучения концентрации витамина D и VDBP.

Изучение VDBP как одного из показателей оси витамина D представляет интерес, так как, по нашим данным и данным многих исследователей, витамин D влияет на развитие БА, тяжесть ее течения, а также эффективность базисной терапии.

## THE EFFECT OF VITAMIN D AND VITAMIN D BINDING PROTEIN ON THE COURSE OF ASTHMA

T.A. Luchnikova, O.B. Prikhod'ko

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

**Abstract.** The authors presented data on new properties of vitamin D as a hormone, receptors for which are found in many tissues and organs, including the respiratory system. The major part of the vitamin D circulates in strong association with vitamin D-binding protein (VDBP) and weaker connection with albumin. It is of interest to study the concentration of vitamin D, taking into account the vitamin D binding protein and its effect on the course of bronchial asthma (BA) of which was the purpose of the study. Materials and Methods: The study involved 80 patients with bronchial asthma (BA), uncontrolled course of moderate and severe severity. The average age of the patients was  $38.58 \pm 3.2$  years. The level of vitamin D and vitamin D binding protein was determined in all patients. Serum 25-(OH) D level was analyzed by high - performance liquid chromatography. The level of vitamin D  $\geq 30$  ng / ml was regarded as sufficient, within the range of 29-20 ng / ml - insufficient,  $\leq 20$  ng / ml its deficient (4, 6, 7, 8) Vitamin D binding protein was assayed in serum by enzyme immunoassay using the SEB810Hu kit (Cloud-Clone Corp.), serum samples were diluted according to the manufacturer's instructions. The range of determination of the test system is 0.156 - 10 ng / ml, the minimum detectable concentration is 0.156 ng / ml. The comparison group consisted of 50 patients with lung BA of the controlled course and 50 healthy persons without bronchopulmonary pathology. Results: The average level of total vitamin D in the blood of BA patients was significantly lower -  $18.83 \pm 3.73$  than in the comparison group -  $27.47 \pm 0.65$  ng / ml ( $p = 0.00001$ ). At the same time, in BA patients with a short history of this disease, the level of vitamin D was also significantly lower than in patients with BA duration more than 10 years  $15.07 \pm 6.79$  ng / ml and  $24.18 \pm 6.57$  ng / ml ( $p = 0.03$ ) respectively. At the same time, the lower the level of vitamin D, the more severe BA is. In patients with severe BA, the average level of vitamin D is  $14.37 \pm 1.35$  ng / ml, which is significantly lower than in patients with mild BA,  $24.08 \pm 1.27$  ng / ml ( $p < 0.05$ ). In the present study, when studying the serum VDBP level in BA patients, the mean level was  $1.66 \pm 0.59$  ng / ml versus  $0.59 \pm 0.13$  ng / ml in the control group ( $p < 0.0001$ ). In patients with severe BA, a negative correlation was revealed ( $r = -0.38$ ;  $p = 0.01$ ), that is, a high level of VDBP in BA is associated with a lower concentration of vitamin D. In healthy people, an inverse correlation was also revealed ( $r = 0.34$ ;  $p = 0.01$ ), which suggests that the higher the vitamin D level, the lower the VDBP concentration is and it means better adhesion. Conclusion: Since vitamin D is mostly associated with VDBP and is not active, this may indicate an inadequate assessment of vitamin D deficiency when studying the total concentration, which requires further study of the concentration of vitamin D and VDBP The study of VDBP as one of the indicators of the vitamin D axis is of interest, since according to the present data and the data of many researchers, vitamin D affects the development of asthma, the severity of its course, as well as the effectiveness of basic therapy.

**Key words:** bronchial asthma, vitamin D, Vitamin D binding protein

**For citation:** Luchnikova T.A., Prikhod'ko O.B. The effect of vitamin D and vitamin-D binding protein on the course of asthma. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 39-43. (In Russ.). DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_39.

## Литература

1. Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период // Рос вестн перинатол и педиат. 2017. №2.
2. Лучникова Т.А., Приходько О.Б., Романцова Е.Б. Особенности состояния плода и здоровья новорожденных, родившихся от матерей с бронхиальной астмой и дефицитом витамина D // Дальневосточный медицинский журнал. 2018. №4.
3. Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф., Борисенко Е.П. и др. D-дефицитное состояние у часто болеющих детей в Амурской области // Практическая Медицина. 2017. №5 (106).
4. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011 Mar;50(3):194-200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006. Epub 2011 Jan 15. PMID: 21242105; PMCID: PMC3308600.
5. Chishimba L, Thickett DR, Stockley RA, Wood AM. The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax.* 2010 May;65(5):456-62. doi: 10.1136/thx.2009.128793. PMID: 20435872.
6. Jassil NK, Sharma A, Bikle D, Wang X. Vitamin D binding protein and 25-hydroxyvitamin D levels: emerging clinical applications. *Endocr Pract.* 2017 May;23(5):605-613. doi: 10.4158/EP161604.RA. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28095044.
7. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2017 Nov;5(11):881-890. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5. Epub 2017 Oct 3. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2018 Jun;6(6):e27. PMID: 28986128; PMCID: PMC5693329.
8. Luchnikova T.A., Prikhodko O.B. The relationship between Vitamin D levels, Vitamin D binding protein and bronchial asthma. // *Russian Journal of Allergy.* 2020. T. 17. № S. C. 20.
9. Merchant RA, van Dam RM, Tan LWL et al. Vitamin D Binding Protein and Vitamin D Levels in Multi-Ethnic Population. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(9):1060-1065. doi: 10.1007/s12603-018-1114-5. PMID: 30379303.
10. Miraglia Del Giudice M, Indolfi C, Strisciuglio C. Vitamin D: Immunomodulatory Aspects. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Nov/Dec;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S86-S88. doi: 10.1097/MCG.0000000000001112. PMID: 30300262.
11. Qin R, Huang R, Fu W et al. Sputum vitamin D binding protein: A potential biomarker of airway vitamin D axis in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Sep;125(3):350-352. doi: 10.1016/j.anai.2020.06.005. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526379.
12. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients.* 2018 Nov 3;10(11):1656. doi: 10.3390/nu10111656. PMID: 30400332; PMCID: PMC6266123.
13. Wang M, Liu M, Wang C et al. Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. *Respir Med.* 2019 Apr;150:85-94. doi: 10.1016/j.rmed.2019.02.016. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30961957.
14. Yoo JW, Jung YK, Ju S et al. Serum vitamin D binding protein level, but not serum total, bioavailable, free vitamin

D, is higher in 30-days survivors than in nonsurvivors with sepsis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jun 19;99(25):e20756. doi: 10.1097/MD.00000000000020756. PMID: 32569219; PMCID: PMC7310855.

## Reference

1. Maltsev S.V., Zakirova A.M., Mansurova G.S. Vitamin D provision in children of different age groups during the winter season. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2017;62(2):99-103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-99-103>
2. Luchnikova T.A., Prikhodko O.B., Romantsova E.B. Features of fetus and newborns health born from mothers with bronchial asthma and vitamin D deficiency // *Far Eastern medical journal.* 2018. №4. E1
3. Romantsova E.B., Babtseva A.F., Borisenko E.P., Prikhod'ko O.B., E.S. Timofeeva. D-deficiency state in sickly children in Amur oblast // «Practical medicine». 2017. №5 (106).
4. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011 Mar;50(3):194-200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006. Epub 2011 Jan 15. PMID: 21242105; PMCID: PMC3308600.
5. Chishimba L, Thickett DR, Stockley RA, Wood AM. The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax.* 2010 May;65(5):456-62. doi: 10.1136/thx.2009.128793. PMID: 20435872.
6. Jassil NK, Sharma A, Bikle D, Wang X. Vitamin D Binding Protein and 25-Hydroxyvitamin D levels: Emerging Clinical Applications. *Endocr Pract.* 2017 May;23(5):605-613. doi: 10.4158/EP161604.RA. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28095044.
7. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2017 Nov;5(11):881-890. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5. Epub 2017 Oct 3. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2018 Jun;6(6):e27. PMID: 28986128; PMCID: PMC5693329.
8. Luchnikova T.A., Prikhodko O.B. The relationship between Vitamin D levels, Vitamin D binding protein and bronchial asthma. // *Russian Journal of Allergy.* 2020. T. 17. № S. C. 20.
9. Merchant RA, van Dam RM, Tan LWL et al. Vitamin D Binding Protein and Vitamin D Levels in Multi-Ethnic Population. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(9):1060-1065. doi: 10.1007/s12603-018-1114-5. PMID: 30379303.
10. Miraglia Del Giudice M, Indolfi C, Strisciuglio C. Vitamin D: Immunomodulatory Aspects. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Nov/Dec;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S86-S88. doi: 10.1097/MCG.0000000000001112. PMID: 30300262.
11. Qin R, Huang R, Fu W et al. Sputum vitamin D binding protein: A potential biomarker of airway vitamin D axis in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Sep;125(3):350-352. doi: 10.1016/j.anai.2020.06.005. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526379.
12. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients.* 2018 Nov 3;10(11):1656. doi: 10.3390/nu10111656. PMID: 30400332; PMCID: PMC6266123.
13. Wang M, Liu M, Wang C et al. Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of

randomized trials. *Respir Med.* 2019 Apr;150:85-94. doi: 0.1016/j.rmed.2019.02.016. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30961957.

14.Yoo JW, Jung YK, Ju S et al. Serum vitamin D binding protein level, but not serum total, bioavailable, free vitamin D, is higher in 30-days survivors than in nonsurvivors with sepsis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 19;99(25):e20756. doi: 10.1097/MD.00000000000020756. PMID: 32569219; PMCID: PMC7310855.

#### Координаты для связи

Лучникова Татьяна Андреевна, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: tanechkaluch89@mail.ru

Приходько Ольга Борисовна, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р мед. наук.

Статья поступила в редакцию 09.09.2021, принята после рецензирования 16.11.2021; принята к публикации 18.11.2021.

УДК 616.12–008.331.1:614.212

И.Г. Меньшикова, Е.В. Магальяс,  
И.В. Скляр, Н.В. Лоскутова

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск

### ПРЕДИКТОРЫ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

#### Введение

Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) артериальная гипертензия (АГ) является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является важнейшим фактором риска развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием [1, 3, 10]. Несмотря на определенные успехи в лечении АГ, связанные с появлением современных антигипертензивных препаратов (АГП), в Российской Федерации по-прежнему ситуация с эффективным контролем артериального давления (АД) оставляет желать лучшего [1, 10]. Проведенное популяционное исследование по эпидемиологии и контролю АГ в России продемонстрировало ее высокую распространенность (40,8%) и низкую эффективность контроля: контролируют АД на целевом уровне только 23% пациентов [1, 2, 10]. Среди причин низкой эффективности лечения пациентов с АГ на первом месте выделяют недостаточную приверженность больных к лечению [7, 9, 10]. Повысить приверженность пациентов АГ к выполнению врачебных назначений возможно путем обучения в «школах здоровья» на фоне адекватной антигипертензивной терапии (АГТ). Для обоснования использования обучающих программ в комплексном лечении больных АГ необходим анализ их эффективности [3, 4, 5, 7]. Известно несколько способов оценки эффективности лечения пациентов АГ, в которых используются показатели, характеризующие только качество жизни больных [1, 10].

АГ является заболеванием, затрагивающим не только медицинские, но и социально-экономические аспекты [2, 5, 6, 8]. Одним из основных показателей, позволяющих в полной мере отразить медико-социальную эффективность лечения, является временная утрата трудоспособности (ВУТ). Поэтому становится актуальным проведение исследования, которое позволило бы в более короткие сроки рассмотреть влияние лечебно-профилактических мероприятий на ВУТ для оптимизации терапии АГ путем широкого внедрения обучающих программ в практическое здравоохранение.

Целью нашего исследования явилось прогнозирование медико-социальной эффективности комплексного лечения больных АГ, включающего медикаментозную терапию и обучающие программы.

#### Материалы и методы

В исследование включено 75 пациентов эссенциальной АГ. Женщин 65,7%, мужчин – 34,3%. Средний возраст больных составил 48,6±1,8 лет. Пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Всем больным проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование. Биохимическое исследование включало определение уровней липидов (ммоль/л): общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, фибриногена (г/л), протромбинового индекса (%), глюкозы крови (ммоль/л).

Трансторакальная эхокардиография (ЭХОДКГ) выполнялась по стандартной методике на ультразвуковом сканере Xario (Toshiba, Япония), оснащенном мультисекторными датчиками. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки (ТЗС) левого желудочка (ЛЖ), рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), определяли ударный объем (УО) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Для оценки характера диастолического наполнения ЛЖ всем больным в импульсно-волновом режиме проводилось исследование трансмитрального кровотока в четырехкамерной позиции сердца из верхушечного доступа. Рассчитывались общепринятые показатели: пиковая скорость раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ и их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления (ВИР), а также время замедления раннего диастолического наполнения (ВЗРН). Суточное мониторирование АД проводилось на кардиорегистраторе «Кардиотехника-04-8» (М) (производство фирмы «Инкарт», Россия, Санкт-Петербург) по стандартной методике. Рассчитывались среднеарифметические значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), индекс времени (ИВ), определяли величину утреннего подъема (ВУП) АД, вариабельность САД и ДАД.

Количество случаев и дней ВУТ больных АГ анализировалось из книг регистрации листов нетрудоспособности (ф. 036/у) и сведений о причинах временной нетрудоспособности (ф. 16 – ВН). Качество жизни (КЖ) оценивалось с помощью общего вопросника SF-36, содержащего 8 шкал, отражающих физический и социальный статус респондента.

Занятия проводились по темам, согласно информационно-методическому пособию для врачей

**Резюме.** Одним из основных показателей, позволяющих в полной мере отразить медико-социальную эффективность комплексного лечения артериальной гипертонии (АГ), является временная утрата трудоспособности (ВУТ). Цель настоящего исследования – прогнозирование медико-социальной эффективности комплексного лечения больных АГ, включающего медикаментозную терапию и обучающие программы. В исследовании участвовало 75 пациентов эссенциальной АГ (женщин 65,7%, мужчин – 34,3%, средний возраст – 48,6±1,8 лет). Для оценки зависимости медико-социальной эффективности комплексного лечения больных АГ от клинико-лабораторных, инструментальных показателей, параметров внутрисердечной гемодинамики и КЖ с помощью множественного регрессионного анализа получено уравнение, позволяющее прогнозировать ВУТ и оптимизировать антигипертензивную терапию.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, обучающие программы, медико-социальная эффективность, временная утрата трудоспособности.

**Для цитирования:** Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В., Лоскутова Н.В. Прогнозаторы медико-социальной эффективности комплексного лечения больных артериальной гипертонией. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 43-46. DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_43.

«Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертонией» под редакцией Р.Г. Оганова (М., 2008).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA, версия 10.0 для Windows. Оценка соответствия признака нормальному распределению проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Методы описательной статистики включали вычисление среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ) при нормальном распределении данных и использовании медианы, верхней и нижней квартилей ( $Me(Q1;Q3)$ ) для описания данных, не подчиняющихся закону нормального распределения. Сравнение двух независимых групп при нормальном распределении данных проводилось с помощью непарного t-критерия Стьюдента для независимых переменных, при наличии отличий от нормальности использовался U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Сравнение двух зависимых выборок при нормальном распределении данных производилось с помощью парного t-критерия Стьюдента для зависимых переменных, а при отклонении от нормального – T-критерия Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs T Test). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Исследование связей между изучаемыми переменными проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). Анализ связей между несколькими переменными осуществляли с помощью множественного регрессионного анализа.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что исходно средний уровень САД у больных составил  $165,30 \pm 1,38$  мм рт. ст., ДАД –  $97,15 \pm 0,85$ , ИВ САД –  $46,31 \pm 0,62\%$ ,

### PREDICTORS OF MEDICAL AND SOCIAL EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

I.G. Menshikova, E.V. Magalyas, I.V. Sklyar, N.V. Loskutova

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

**Abstract.** One of the main indicators that allow to fully reflect the medical and social effectiveness of the complex treatment of arterial hypertension (AH) is temporary disability (TD).

The relationship between TD and the following indicators: average daily value of systolic blood pressure, total cholesterol level, left ventricular posterior wall thickness in diastole, life quality (LQ) parameters according to the physical activity scale of the SF – 36 questionnaire has been established.

To assess the dependence of the medical and social efficacy of complex treatment of hypertensive patients on clinical and laboratory, instrumental parameters, parameters of intracardiac hemodynamics and LQ, an equation was obtained using multiple regression analysis that allows predicting TD and optimizing antihypertensive therapy.

**Key words:** arterial hypertension, training programs, medical and social efficiency, temporary disability.

**For citation:** Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V., Loskutova N.V. Predictors of medical and social effectiveness of complex treatment of patients with arterial hypertension. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 43-46. (In Russ.).

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_43.

ДАД – 43,62±1,66%, вариабельность САД 23,44±1,53 мм рт. ст., ДАД – 19,9±1,43 мм рт. ст.

По данным ЭХОДКГ выявлено увеличение индекса ИММЛЖ до 142,8 (139,5;147,1) г/м<sup>2</sup>. Наблюдалось нарушение диастолической функции ЛЖ: Е/А составил 0,80 (0,77;0,84), ВИР – 110,9 (109,1;112,6) мс и ВЗРН – 230,9 (227,8; 234,9) мс. По результатам биохимического анализа крови отмечалась дислипидемия, при этом уровень ОХС, в среднем, составил 5,2±0,6 ммоль/л.

Показатели КЖ, характеризующие психическое и физическое состояние здоровья, были снижены по сравнению со здоровыми лицами (U-критерий Манна-Уитни, p=0,02).

Были оценены парные коэффициенты корреляции между следующими независимыми признаками: уровнем ОХС и среднесуточной величиной САД (r=0,37), уровнем ОХС и ТЗСЛЖ (r=0,43), уровнем ОХС и уровнем КЖ по шкале физической активности – PF (r=-0,41), среднесуточной величиной САД и ТЗСЛЖД (r=0,48), среднесуточной величиной САД и уровнем КЖ по шкале PF (r=-0,43), ТЗСЛЖД и уровнем КЖ по шкале PF (r=-0,38). Ни один из коэффициентов корреляции не превышал 0,5, что позволяет одновременно использовать данные переменные в регрессионном анализе в качестве предикторов медико-социальной эффективности АГТ. В качестве результативного признака медико-социальной эффективности было использовано число дней ВУТ.

Проведен пошаговый регрессионный анализ с исключением, который показал (F=25,8, p=0,000001), что наиболее значимыми признаками, влияющими на медико-социальную эффективность комплексного лечения больных АГ являются: уровень ОХС, среднесуточная величина САД, ТЗСЛЖ, уровень КЖ по шкале физической активности.

Для оценки зависимости ВУТ от клинико-лабораторных, инструментальных показателей, параметров внутрисердечной гемодинамики и КЖ с помощью множественного регрессионного анализа получено уравнение, позволяющее прогнозировать количество дней ВУТ:

$$Y = 4,45 \cdot X_1 + 0,08 \cdot X_2 + 7,69 \cdot X_3 - 0,11 \cdot X_4 - 20,95$$

где: Y – ВУТ в днях; X<sub>1</sub> – уровень ОХС в ммоль/л.; X<sub>2</sub> – среднесуточная величина САД в мм рт.ст.; X<sub>3</sub> – ТЗСЛЖД в см; X<sub>4</sub> – уровень КЖ по шкале PF в баллах.

После решения регрессионного уравнения судят о количестве дней ВУТ в течение последующих 12 месяцев после проведенного комплексного лечения. Сравнение количества дней ВУТ в течение года до лечения с ожидаемым количеством дней после лечения позволяет оценить медико-социальную эффективность АГТ в сочетании с обучающими программами.

Коэффициент детерминации (R<sup>2</sup>) полученной модели равен 0,84. Критерий Фишера для данной модели – F (4,7) = 94,18, что подтверждает значимость прогноза модели (p<0,0001).

Использование разработанной математической модели для анализа результативности комплексного лечения пациентов с АГ иллюстрируется конкретным примером.

Больной Б., 51 год, предъявляет жалобы на головную боль, головокружение. Из анамнеза заболевания: повышение АД до 160/100 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью, отмечает около 10 лет. В течение последнего года наблюдается у терапевта с АГ, назначенные АГП принимает нерегулярно. В течение года ВУТ по поводу ухудшения течения АГ составила 17 дней. Из анамнеза жизни: анамнез курения составил 18 пачка/лет, мать в 55 лет

перенесла инфаркт миокарда. Объективно: состояние удовлетворительное. Гипертеник, ИМТ=33,9 кг/м<sup>2</sup>, ОТ=104 см. Перкуторно над легкими легочный звук, дыхание везикулярное, ЧД – 17 в 1 минуту. Левая граница относительной тупости сердца располагается по левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Усиление I тона на верхушке сердца, акцент II тона над аортой. ЧСС – 70 ударов в 1 минуту, АД – 170/100 мм рт. ст. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. При пальпации – мягкий, безболезненный. Печень по краю правой реберной дуги. Больному проведено обследование: уровень ОХС составил 4,9 ммоль/л, среднесуточная величина САД – 157,4 мм рт. ст., ТЗСЛЖД – 1,3 см. При анкетировании по вопроснику SF-36 параметры КЖ по шкале PF – 66 баллов.

Выставлен диагноз: «гипертоническая болезнь II стадии; артериальная гипертензия 3 степени (риск – 4); ожирение I степени алиментарно-конституционального генеза, абдоминальный вариант».

Больному назначена комбинированная АГТ и проведены образовательные курсы. Через 6 месяцев проведено повторное обследование с анкетированием. После обучения в «школе здоровья» пациент регулярно принимал АГП, самостоятельно контролировал АД и вел дневник пациента АГ. Субъективно отметил улучшение самочувствия. Соблюдал рекомендации по диете, выполнял физические упражнения, что привело к снижению массы тела на 6 кг. Отказался от курения. К концу наблюдения снизился уровень ОХС до 4,1 ммоль/л, достигнут целевой уровень АД (среднесуточная величина САД – 117,5 мм рт. ст.), ТЗСЛЖД – 1,3 см. Увеличились показатели КЖ до 85 баллов по шкале PF. По разработанной модели прогнозируем количество дней ВУТ в течение последующих 12 месяцев после проведенного комплексного лечения.

$$Y = 4,45 \cdot X_1 + 0,08 \cdot X_2 + 7,69 \cdot X_3 - 0,10 \cdot X_4 - 20,95$$

$$Y = 4,45 \cdot 4,1 + 0,08 \cdot 117,5 + 7,69 \cdot 1,3 - 0,10 \cdot 85 - 20,95 = 8,192$$

Таким образом, пациент Б. будет временно нетрудоспособен 8 дней в течение последующих 12 месяцев. Сравнение количества дней ВУТ в течение года до начала комплексного лечения (17 дней) с ожидаемым количеством дней ВУТ после лечения (8 дней) позволяет сделать вывод, что систематический прием АГП при условии модификации больным образа жизни способствует сокращению дней ВУТ с достижением выраженной медико-социальной эффективности.

### Выводы

1. На основании проведенного исследования выделены предикторы (уровень ОХС, среднесуточная величина САД, ТЗСЛЖ, уровень КЖ по шкале физической активности), которые позволяют прогнозировать медико-социальную эффективность комплексного лечения АГ.

2. С целью оптимизации лечения и повышения медико-социальной эффективности АГТ в комплексное лечение больных АГ необходимо включать обучающие программы.

3. Возможность использования разработанной математической модели количественной оценки результата АГТ и обучающих программ в клинической практике послужило доказанное повышение эффективности комплексного лечения больных АГ.

## Литература

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020// Российское кардиологическое общество. С. 136.
2. Калинина А.М., Бойцов С.А., Кушунина Д.В. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации // Артериальная гипертензия. 2017. №23 (1). С. 6-16.
3. Клиника, диагностика, принципы лечения и профилактика артериальной гипертонии / под ред. И.Г. Меньшиковой. Благовещенск, 2015. - 164 с.
4. Конради А.О., Недогода С.В., Недошивин А.О. и др. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида //Российский кардиологический журнал. 2020. №3. С. 89-97.
5. Концевая А.В., Муканеева Д. К., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. №1. С. 48-55.
6. Меньшикова И.Г., Магалис Е.В., Скляр И.В. Способ прогнозирования медико-социальной эффективности комплексного лечения больных артериальной гипертонией //Патент России №2522389, 2014. Бюл. №19.
7. Наумова Е.А., Семенова О.Н. Современный взгляд на проблему приверженности пациентов к длительному лечению // Кардиология. 2016. №2. С. 30-39.
8. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. №10 (4). С. 4-9.
9. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности// Российский кардиологический журнал. 2018. №5. С.68-73.
10. Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ 19// Российский кардиологический журнал. 2020. №3. С. 98-108.

## References

1. Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations 2020/ / Russian Cardiological Society. p. 136.
2. Kalinina A.M., Boytsov S. A., Kushunina D. V. Arterial hypertension in real practice of healthcare: that show the results of the clinical examination // hypertension. 2017. №23 (1). P. 6-16.
3. Clinic, diagnostics, principles of treatment and prevention of arterial hypertension / edited by I. G. Menshikova. Blagoveshchensk, 2015. - 164 p.
4. Konradi A. O., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., etc. Modern antihypertensive therapy: the possibilities of a unique Russian fixed combination of ramipril and indapamide //Russian Journal of Cardiology. 2020. No. 3. Pp. 89-97.
5. Kontsevaya A.V., Akanaeva D. K., A. O. Mirzamatov etc. Economic damage of risk factors due to their contribution to morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016

//Cardiovascular therapy and prevention. 2020. No. 1. p. 48-55.

6. Menshikova I. G., Magalyas E. V., Sklyar I. V. A method for predicting the medical and social effectiveness of complex treatment of patients with arterial hypertension // Patent of Russia No. 2522389, 2014. Byul. No. 19.
7. Naumova E. A., Semenova O. N. Modern view on the problem of patients ' adherence to long-term treatment. 2016. no. 2. p. 30-39.
8. Oganov R. G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Ekonomicheskij damage from cardiovascular diseases in the Russian Federation / / Cardiovascular therapy and prevention. 2011. №10 (4). P. 4-9.
9. Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I. Fixed combinations in the treatment of arterial hypertension: new possibilities// Russian Journal of Cardiology. 2018. No. 5. pp. 68-73.
10. Rotar O. P., Tolkunova K. M., Solntsev V. N., etc. Adherence to treatment and control of arterial hypertension in the framework of the Russian MMM screening campaign 19/ / Russian Journal of Cardiology. 2020. No. 3. Pp. 98-108.

## Координаты для связи

Меньшикова Ираида Георгиевна, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р. мед. наук, профессор. E-mail: iraidamenshikova@mail.ru

Магалис Елена Владимировна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: elenamagalias@mail.ru

Скляр Ирина Васильевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: irinka.sklyar@bk.ru

Лоскутова Наталья Владимировна, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: pro\_agma@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.02.2021, принята после рецензирования 07.03.2021; принята к публикации 15.03.2021.



УДК 618.5-06

Н.А. Смирнова<sup>1</sup>, И.В. Жуковец<sup>1</sup>,  
И.А. Андриевская<sup>2</sup>, А.С. Абулдинов<sup>2</sup>,  
Н.А. Кривошекова<sup>3</sup>, Е.Ф. Давиденко<sup>3</sup>ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России<sup>1</sup>  
г. БлаговещенскФГБНУ «Центр физиологии и  
патологии дыхания»<sup>2</sup>  
г. БлаговещенскГАУЗ АО «Благовещенская городская  
клиническая больница»<sup>3</sup>  
г. Благовещенск**ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И  
СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ У ЖЕНЩИН  
С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ,  
ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2****Введение**

В современной литературе имеется 22 мета-анализа, посвященных клиническому течению COVID-19 у беременных женщин. Отдельные исследования по течению внебольничной пневмонии, вызванной SARS-COV-2 у беременной, ограничены.

Согласно опубликованным данным, легкое течение SARS-COV-2 было у 76,5-95,6% беременных [1, 2], внебольничная пневмония, осложняющая течение заболевания, – до 89% [3]. Тяжелое течение пневмонии было у 3,6-15,9%, крайне тяжелое – у 0,8-7,7% беременных [1, 2, 4]. Лечение в отделениях интенсивной терапии и реанимации требовалось до 31,3%, проведение ЭКМО – до 1,6% беременных. Материнская смертность достигала 25% [2, 3, 5, 6].

У беременных с SARS-COV-2 беременность осложнялась прерыванием беременности до 12 недель до 16,1%, анемией – до 31,5%, гестационной артериальной гипертензией – до 13,4%, преэклампсией – до 12,9%, гестационным сахарным диабетом – до 11,8% [2, 3, 5, 7].

В мета-анализе, проведенном Turan O., Hakim A., Dashraath P. и др., у 10,3% исследуемых была бронхиальная астма, что можно отнести к фактору риска инфицирования SARS-COV-2 [2]. У Rodrigues C., Baía I., Domingues R. и др., фактором риска было ожирение – у 13,3% [5].

Родоразрешение путем операции кесарева сечения у женщин с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, в странах Европы варьировало от 56,9 до 72%. Самый высокий процент кесарева сечения был в Китае – до 85%. Преждевременные роды были от 19% до 24,7% [3, 5, 7, 8].

Основным осложнением новорожденных был дистресс плода – до 26,5%, лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии требовалось 11,3% новорожденных. Перинатальная смертность у новорожденных от матерей с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, достигала 2,7% [3, 8].

Появление новых штаммов коронавируса, особенности течения COVID-19 у беременных, отсутствие четких данных об исходах беременности и родов и влиянии на новорожденных осложненных форм заболевания, определяют необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Цель исследования: изучить течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с внебольничной пневмонией, вызванной

SARS- COV-2.

**Материалы и методы**

Проведена оценка течения беременности, родов и состояния новорожденных у 38 беременных, госпитализированных в инфекционный госпиталь ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница» (БГКБ) с диагнозами: другие вирусные болезни, осложняющие беременность; деторождение и послеродовый период (O98.5/U07.1); другие вирусные пневмонии (J12.8). Диагностическими критериями внебольничной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, легкой степени тяжести были температура тела менее 38°C, кашель, слабость, боли в горле. Диагностическими критериями внебольничной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, средней степени тяжести были температура тела более 38°C, частота дыхательных движений (ЧДД) более 22 в минуту, одышка при физической нагрузке, пневмония, подтвержденная с помощью компьютерной томограммы (КТ), SpO<sub>2</sub> менее 95%, С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови более 10 мг/л. Диагностическими критериями внебольничной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, тяжелой степени тяжести были ЧДД более 30 в минуту, pO<sub>2</sub> ≤ 93%, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 мм рт. ст., прогрессирование изменений в легких по данным рентгенографии, КТ, УЗИ (увеличение в объеме изменений в легких более чем на 50% через 24-48 ч.), снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час), лактат артериальной крови > 2 ммоль/л., qSOFA > 2 баллов. Диагностическими критериями внебольничной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, крайне тяжелой степени были острая дыхательная недостаточность (ОДН) с необходимостью респираторной поддержки, септический шок, полиорганная недостаточность, стойкая фебрильная лихорадка, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени (КТ 4) или картина ОРДС. Проводился анализ данных медицинских карт стационарного больного (учетная форма № 003/у), историй родов (учетная форма № 096/у), историй развития новорожденного (учетная форма № 097/у), места жительства и жилищных условий, вредных привычек, жалоб, соматического статуса, а также антропометрические и общеклинические исследования. Состояние новорожденных оценивалось на первой и пятой минутах жизни с помощью шкалы Апгар (В. Апгар, 1952), также учитывали массу новорожденных при рождении и при выписке из стационара.

Все новорожденные были изолированы от родильниц с пневмонией, вызванной SARS-COV-2, и транспортированы в ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (АОДКБ). Транспортировка проводилась в транспортном кузове УОМЗ «ИТН-01». Новорожденным производился забор отделяемого носа и ротоглотки на исследование ПНК SARS-COV-2 с помощью ПЦР с контрольным исследованием через 2-3 суток.

Для оценки степени ожирения беременных вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле G. Brey (1978) до девяти недель гестации. ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup> соответствовал дефициту массы тела, 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> – нормальной массе тела, 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточной массе тела, 30-34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирению I степени, 35-39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирению II степени, >40 кг/м<sup>2</sup> – ожирению третьей степени. Проводился анализ клинического анализа крови на анализаторе



**Рисунок 1. Срок возникновения внебольничной пневмонии, вызванной SARS-COV-2 у беременных. (%)**

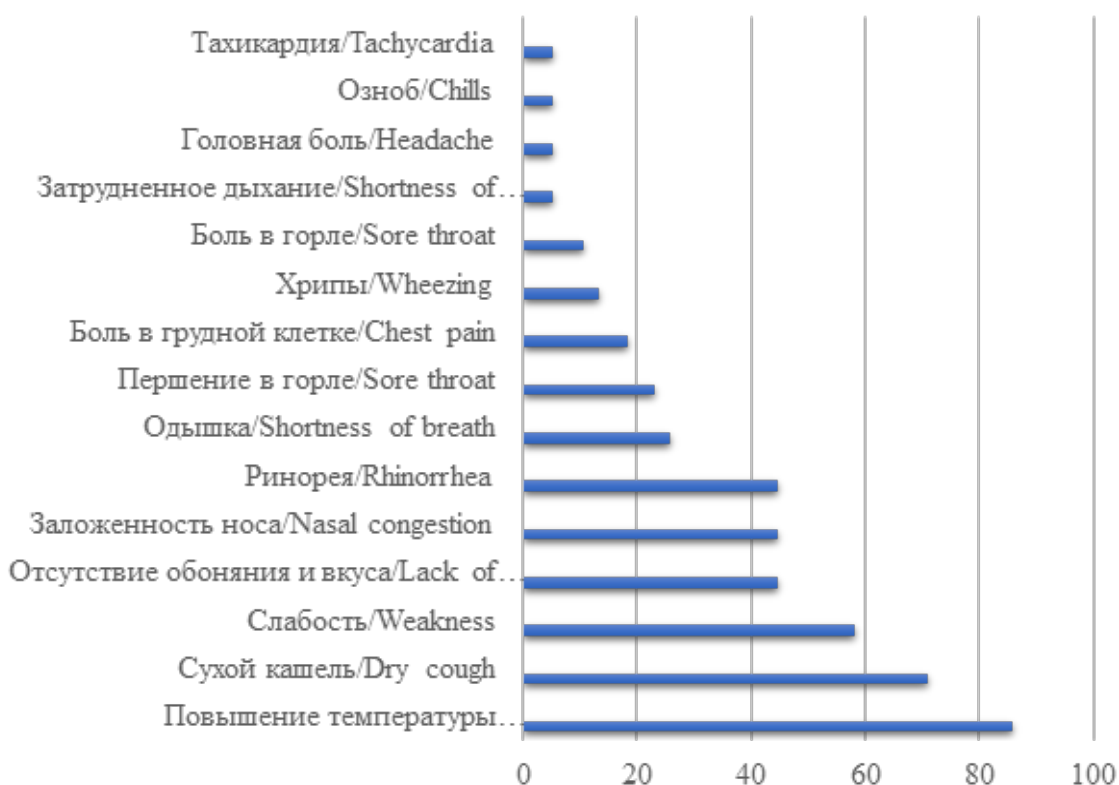
Sysmex XP-300 и биохимического анализа крови на анализаторе BioChem FC-120, взятой из локтевой периферической вены беременной женщины натощак. Уровень антител к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу определялся с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Stat Fax 4200. Наличие вируса SARS-COV-2 определялось с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) материала, взятого из носоглотки женщины, носа и носоглотки новорожденного. Всем беременным женщинам была выполнена компьютерная томограмма органов грудной клетки на томографе Siemens Definition AS 128. Уровень сатурации (SpO<sub>2</sub>) женщинам измерялся с помощью цифрового пульсоксиметра Fingertip Pulse Oximeter.

При статистическом анализе данных применяли программу Statistica 10.0 (Statsoft Inc., R США). При точечной оценке непрерывные величины были представлены как средние и стандартные отклонения в формате  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение. Исследование прове-

дено с учетом этических принципов, предъявляемых Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава Российской Федерации от 01 апреля 2016 года № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». От всех пациенток было получено информированное согласие.

#### Результаты и обсуждение

Средний возраст беременных составил  $31,9 \pm 0,9$  лет, ИМТ –  $28,5 \pm 2,7$  кг/м<sup>2</sup>. Нормальная масса тела была у 15 (39,5%), избыточная масса – у 12 (31,6%) обследуемых. Ожирение I степени выявлено у каждой четвертой пациентки – 9 (23,7%), ожирение II и III степеней с одинаковой частотой по одному случаю (2,6%). По данным литературы, ожирение является фактором риска тяжелого течения пневмонии, что связано с иммуносупрессией T- и В-лимфоци-



**Рисунок 2. Симптомы внебольничной пневмонии, вызванной SARS-COV-2 у беременных (%).**

**Таблица 1. Данные клинического анализа крови беременных с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-COV-2**

	Норма	Единицы измерения	Минимальное значение	Максимальное значение	M±SD
Эритроциты	3,9-4,7	10 <sup>12</sup> /л	2,3	4,95	4±0,09
Гемоглобин	I трим - 110-140 II трим - 105-140 III трим - 110-140	г/л	74	143	111,7±2,9
Гематокрит	36-42	%	22	42	33,5±0,8
Лейкоциты	4-10	10 <sup>9</sup> /л	2,2	20,6	8,5±0,6
Тромбоциты	160-320	10 <sup>9</sup> /л	46	473	232,8±13,3
СОЭ	4-12	мм/час	3	63	27,8±2,6
П/ядерные	1-6	%	0	10	0,4±0,2
С/ядерные	47-72	%	55,7	90,8	73,2±1,4
Эозинофилы	0,5-5	%	0	4	0,5±0,1
Моноциты	3-11	%	0	13	6,4±0,4
Лимфоциты	19-37	%	3,8	35,8	18,9±1,1
Базофилы	0,02-0,3	%	0	2,3	0,4±0,07

тов и повышенной восприимчивостью пациентов к вирусным респираторным заболеваниям [9]. В мета-анализе, проведенном Nie W. et al. показано, что люди с избыточной массой тела и ожирением предрасположены к развитию пневмонии, но смертность из-за пневмонии у них ниже, чем у пациентов с нормальной массой тела [10]. Аналогичных данных о беременных женщинах в настоящее время нет.

Курили 4 (10,5%) исследуемые женщины. Жительницами города были 26 (68,5%) женщин, сельской местности – 12 (31,5%). В квартирах многоквартирных домов проживало в 4 раза больше исследуемых, чем в собственных жилых домах – 30 (79%) и 8 (21%) соответственно.

Пневмония, вызванная вирусом SARS-COV-2 (МКБ 10 - J12), диагностирована в I триместре у 6 (15,8%) беременных, во II – у 5 (13,2%), в III – у 27 (71%) (рис.1). Средний срок беременности на момент заболевания составил 29±1,8 недель. По мнению Silasi M. et al., беременные женщины имеют факторы риска, которые делают их более восприимчивыми к респираторным инфекциям и их осложнениям при увеличении срока беременности: высокое стояние диафрагмы, повышенное потребление кислорода, отек слизистой оболочки дыхательных путей, что усугубляет гипоксию [11, 12, 13].

Хронические заболевания со стороны органов дыхания выявлены у 3 (7,9%) женщин: хронический тонзиллит и вазомоторный ринит (J35.0 и J30.0) – у 2 (5,2%), хронический синусит (J32) – у 1 (2,6%). 7 беременных (18,5%) перенесли острую респираторную инфекцию (ОРИ) верхних дыхательных путей (J00-J06) за год до наступления беременности. Заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 7 (18,5%) женщин: кардиомиопатия неуточненная (I42.9) – у 5 (13,1%), по 2 случая (5,2%) – пролапс митрального клапана и гипертензивная болезнь сердца (I34.1 и I11). При анализе данных по одному случаю (2,6%) диагностированы гастрит и дуоденит (K29), язва желудка (K25), желчекаменная болезнь (K80). Железодефицитная анемия (D50) легкой степени тяжести до беременности была у 3 (8%) женщин. Сахарный диабет (СД) I типа (E10) до беременности выявлен у 1 (2,6%) исследуемой, СД II типа (E11) не было. Гипотиреоз (E00-E02) был у 1 (2,6%) женщины, хронический тубулоинтерсти-

циальный нефрит (N11) в стадии латентного течения – у 3 (8%).

Обратились к врачу при появлении первых симптомов заболевания 8 (21%) женщин, в течение первых трех суток – 4 (10,5%), в период от четырех до десяти суток – 22 (57,9%), более чем через 10 суток – 4 (10,6%) беременных. Следовательно, позднее обращение (более трех суток от начала заболевания) было у 68,5% беременных что, возможно, послужило фактором риска развития внебольничной пневмонии.

Основными симптомами заболевания были повышение температуры тела у 30 (85,8%), с одинаковой частотой субфебрильная и фебрильная – у 16 (43%) и 15 (40%) соответственно, пиретическая – у 1 (2,6%); сухой кашель – у 27 (71%); слабость – у 22 (58%) женщин. Специфические симптомы SARS-COV-2 (отсутствие обоняния и вкуса) были у каждой второй пациентки – 17 (44,7%). Заложенность носа, ринорея выявлены у 17 (44,7%) исследуемых. Каждая четвертая беременная предъявляла жалобы на одышку и першение в горле – 10 (25,7%) и 9 (23%) соответственно. Боли в грудной клетке были у каждой пятой пациентки – 7 (18,4%), хрипы и боли в горле – у 5 (13,1%) и у 4 (10,5%) соответственно. В 2 (5,2%) случаях у беременных диагностированы затрудненное дыхание, головная боль, озноб, тахикардия (рис. 2).

При поступлении состояние беременных расценивалось как легкой степени тяжести у 10 (26%), средней степени – у 28 (74%), тяжелой степени не было.

Всем женщинам была выполнена КТ органов грудной клетки. Двусторонняя полисегментарная пневмония была диагностирована у 31 (81,5%), односторонняя полисегментарная пневмония – у 7 (18,5%) женщин. Процент поражения легких по данным КТ варьировал от 3 до 56%. Изменения в легких, соответствующие КТ 1, были у 61% женщин, КТ 2 – у 33% и КТ 3 – у 6%.

Течение пневмонии, вызванной SARS-COV-2, протекало в легкой форме у 6 (15,7%), средней – у 28 (73,9%), тяжелой – у 3 (7,8%), крайне тяжелой – у 1 (2,6%) пациентки. Пневмония осложнилась гидротораксом (J94.8) у 3 (7,8%), токсическим поражением печени (K71.9) и гидроперикардом (I31.9) с одинаковой частотой – у 2 (5,2%), сепсисом (A41.8) и ОРДС

**Таблица 2. Данные биохимического анализа крови беременных с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-COV-2**

	Норма	Единицы измерения	Минимальное значение	Максимальное значение	M±SD
АСАТ	0-40	Ед/л	8	275	43,4±10,6
АЛАТ	0-40	Ед/л	7	250	34,7±8,7
Общий белок	60-85	г/л	46	97,5	64,6±1,6
Креатинин	44-115	мкмоль/л	39,3	189	67,6±4
Мочевина	1,7-8,3	ммоль/л	1,3	15,6	3,3±0,3
Глюкоза	3,3-5,1	ммоль/л	1	9,7	5±0,2
Общий билирубин	2-21	мкмоль/л	4	113	12,6±2,8
Прямой билирубин	0-3,42	мкмоль/л	0,7	63,4	4,4±1,7
Непрямой билирубин	6,4-16,8	мкмоль/л	0	49,6	7,9±1,2
Щелочная фосфатаза	50-250	ед/л	31,2	212,9	126,3±21,5
С - реактивный белок	0-5	мг/л	1,2	43,5	15,1±3,7

(J80) – у 1 (2,6%) женщины.

В клиническом анализе крови (табл. 1) лейкоцитоз выявлен у 5 (13,1%), ускорение СОЭ более 40 мм/час – у 9 (23,6%), снижение лимфоцитов менее 19% – у 18 (у каждой второй; 47,3%), увеличение базофилов более 1% – у 5 (13,1%), увеличение п/я форм лейкоцитов более 6% – у 1 (2,6%) пациентки. Снижение гемоглобина менее 110 г/л в I и III триместрах определялось у 15 (39,4%), менее 105 г/л во II триместре – у 2 (5,2%) беременных. С одинаковой частотой встречались тромбоцитоз и тромбоцитопения у 1 (2,6%) обследуемой.

В биохимическом анализе крови (табл. 2) обращает внимание гипопропротеинемия у 10 (26,3%) обследуемых, повышение АСАТ и АЛАТ – у 5 (13,1%). Увеличение С-реактивного белка более 5 мг/л диагностировано у каждой пятой пациентки – 8 (21%), общего билирубина – у 2 (5,2%), креатинина и мочевины – у 1 (2,6%).

Благоприятный исход в виде выздоровления был у 37 (97,4%) беременных, летальный – у одной

женщины (2,6%) на седьмые сутки после оперативного родоразрешения. Средняя продолжительность госпитализации составила 12,9±1,4 день.

У беременных с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, осложнения беременности распределились следующим образом: в первом триместре потери беременности в виде самопроизвольного выкидыша были у 4 (10,5%), несостоявшегося выкидыша – у 2 (5,2%); во втором триместре анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период (O99.0) легкой степени была у 2 (5,2%) беременных; в третьем триместре анемия легкой степени диагностирована у 11 (28,9%), средней степени – у 4 (10,5%) женщин, также выявлен гестационный сахарный диабет, компенсированный диетой (O24.4), – у 8 (21%), по одному случаю (2,6%) – гестационная артериальная гипертензия (O13) и многоводие (O40).

Наши данные сопоставимы с данными, полученными в мета-анализе, проведенном Paparano M., Papaioannou M., Petta A. и др., с общей

**Резюме.** Цель исследования: изучить течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-COV-2. Материалы и методы: беременные женщины с внебольничной пневмонией вызванной SARS-COV-2 (n=38). Результаты и обсуждение. Средний возраст беременных составил 31,9±0,9 лет, ИМТ – 28,5±2,7 кг/м<sup>2</sup>. Ожирение I-III степеней выявлено у 29,9%. 68,5% беременных обратились за специализированной медицинской помощью спустя трое суток от начала заболевания. Основными симптомами заболевания было повышение температуры тела у 85,8%. Специфические симптомы такие, как отсутствие обоняния и вкуса, были у 44,7%.

Состояние средней степени при поступлении в стационар было у 74%, легкой – у 26%. В разгар заболевания течение внебольничной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, характеризовалось легким течением у 15,7%, средним – у 73,9%, тяжелым – у 7,8%, крайне тяжелым – у 2,6%. У 80% беременных диагностировано двустороннее полисегментарное поражение легких. У 11,5% пневмония осложнилась гидротораксом, у 2,8% – гидроперикардом. У 2,6% женщин выявлено тотальное поражение легких, что послужило причиной неблагоприятного исхода. Основными осложнениями гестации были железодефицитная анемия (ЖДА) – у 44,7%, гестационный сахарный диабет – у 21%. Самопроизвольные и несостоявшиеся выкидыши были у 15,7%, антенатальная гибель плода при сроке беременности 27–28 недель – у 2,6%. Родоразрешены через естественные родовые пути 62,5%, путем операции кесарева сечения – 21,8% женщин.

У 51,8% новорожденных состояние расценивалось как легкой степени, у 48,2% – средней степени. Ни в одном случае вертикального пути передачи SARS-COV-2 не выявлено. В раннем неонатальном периоде выявлены: ишемия мозга I-II степеней у 44,4%, синдром двигательных нарушений – у 33,3%, внутрижелудочковое кровоизлияние – у 18,5% новорожденных.

Заключение: таким образом у женщин с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, ранние потери беременности диагностированы у 15,7%, антенатальная гибель плода – у 2,6%. У каждого второго новорожденного выявлена ишемия мозга, отдаленные последствия которой требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** беременность, новая коронавирусная инфекция, новорожденные, пневмония, COVID-19, SARS-COV-2.

**Для цитирования:** Смирнова Н.А., Жуковец И.В., Андриевская И.А., Абулдинов А.С., Кривошекова Н.А., Давиденко Е.Ф. Исходы беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-COV-2. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 47-53.

**DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_47.**

выборкой 637 участников. Прерывание беременности в первом триместре у женщин, вне зависимости от тяжести течения заболевания COVID-19, зарегистрировано у 16,1% [14] беременных.

У 8 (21%) беременных был выявлен IgM к вирусу простого герпеса, у одной (2,6%) – IgG к цитомегаловирусу.

Из 38 женщин оценка беременности в третьем триместре проводилась у 32, из них 20 (62,5%) – родоразрешались через естественные родовые пути, 7 (21,8%) – путем операции кесарева сечения, в одном случае диагностирована антенатальная гибель плода при сроке 26-27 недель. 5 женщин продолжили вынашивание беременности. Роды в срок были у 23 (71,8%), преждевременные – у 4 (14,9%). Средний срок родов составил 38,07±0,3 недели.

Согласно данным литературы, способ родоразрешения должен определяться индивидуально и зависеть главным образом от состояния женщины, срока беременности и состояния плода [6, 15]. Кесарево сечение у 5 (18,5%) исследуемых было выполнено в экстренном порядке, в плановом – у 2 (7,4%). Показания к экстренной операции кесарева сечения были следующими: нарастающая дыхательная недостаточность у 3 (42,8%), острая гипоксия плода – у 1 (14,2%), отсутствие эффекта от преиндукции родов – у 1 (14,2%). Показаниями к плановой операции были предлежание плаценты, несостоятельный рубец на матке после предшествующей операции кесарева сечения – по одному случаю (14,2%). Из 20 женщин, родоразрешившихся через естественные родовые

пути, десятерым понадобилась преиндукция к родам антипрогестинами.

Осложнениями родов в данной когорте исследования были: полное плотное прикрепление плаценты у 2 (7,4%) и задержка частей плаценты – у 1 (3,7%) женщины, что потребовало проведения ручного обследования стенок полости матки.

Поздний послеродовой период у всех женщин протекал без осложнений.

Состояние новорожденных по шкале Апгар на первой минуте оценено 8,09±0,2, на пятой – 8,4±0,2 баллов. Средняя масса при рождении составила 3167±87,7 гр. Маловесные для гестационного срока (<2500 гр.) и крупные (>4000 гр.) новорожденные были с одинаковой частотой в 2 случаях, что составило 7,4%. Все новорожденные в течение первых суток были переведены в АОДКБ. При поступлении в детское отделение состояние новорожденных расценивалось как легкой степени у 14 (51,8%), средней степени – у 13 (48,2%), состояний тяжелой степени не было. Температура тела у всех новорожденных была в пределах нормы, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) 140,6±0,9 ударов в минуту, средняя частота дыхательных движений (ЧД) 42,1±0,5 ударов в минуту, уровень сатурации 97,7±0,1%. ПЦР на SARS-COV-2 у всех новорожденных был отрицательный.

У 12 (44,4%) новорожденных была диагностирована ишемия мозга (P91.0), из них I степень – у 3 (11,1%), II – у 9 (33,3%), синдром двигательных нарушений – у 9 (33,3%). У каждого четвертого новорожденного (18,5%) было внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й

## OUTCOMES OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH AND THE CONDITION OF NEWBORNS IN THE WOMEN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA CAUSED BY SARS-COV-2

N. A. Smirnova<sup>1</sup>, I. V. Zhukovets<sup>1</sup>, I. A. Andrievskaya<sup>2</sup>, A. S. Abuldinov<sup>2</sup>, N. A. Krivoshekova<sup>3</sup>, E. F. Davidenko<sup>3</sup>.

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia<sup>1</sup>, Blagoveshchensk, Russian Federation; FSBSI Center for Physiology and Pathology of Respiration<sup>2</sup>, Blagoveshchensk, Russia; GAUZ JSC Blagoveshchensk City Clinical Hospital<sup>3</sup>, Blagoveshchensk, Russia.

**Abstract.** Research objective: to study the course of pregnancy and birth in women with community-acquired pneumonia caused by SARS-COV-2 and health status of their newborns.

Materials and methods: pregnant women with community-acquired pneumonia caused by SARS-COV-2 (n=38).

Results and discussion: The average age of pregnant women was 31.9±0.9 years, BMI – 28.5±2.7 kg/m<sup>2</sup>. Obesity of I-III degree was registered in 29.9% of patients. 68.5% of pregnant women sought specialized medical assistance three days after the disease onset. The main symptom was high temperature/fever (in 85.8% of patients). 44.7% of women had specific COVID-19 symptoms – loss of smell and taste.

On hospital admission, 74% of patients had a moderate condition, 26% – a mild condition. At the height of the disease, a mild course of SARS-COV-2 CAP was registered in 15.7% of patients, a moderate course – in 73.9%, a severe course – in 7.8%, an extremely severe course – in 2.6%.

80% of pregnant women were diagnosed with bilateral polysegmental lung damage. In 11.5% of patients pneumonia was additionally complicated with hydrothorax, in 2.8% – with hydropericardium. 2.6% of women had 100% lung affection which resulted in adverse pregnancy outcome.

The most common pregnancy complications were iron deficiency anemia (in 44.7% of patients) and gestational diabetes mellitus (in 21%). Spontaneous and missed miscarriages were registered in 15.7% of cases, the intrauterine death with a gestation period of 27-28 weeks – in 2.6% of cases. 62.5% of women gave vaginal birth, 21.8% of women had cesarean delivery.

Health status of newborns was as follows: 51.8% – mild condition, 48.2% – moderate condition. There were no cases of vertical transmission of SARS-COV-2. In the early neonatal period, the following conditions were revealed. Brain ischemia of I-II degrees - in 44.4% of newborns, syndrome of motor disorders in 33.3% of newborns, intraventricular hemorrhage in 18.5% of newborns.

Conclusion: thus, among women with community-acquired pneumonia caused by SARS-COV-2, 15.7% had an early pregnancy loss, 2.6% had intrauterine death. Every second newborn has cerebral ischemia; its longterm consequences require further study.

**Key words:** pregnancy, new coronavirus infection, newborns, pneumonia, COVID-19, SARS-COV-2.

**For citation:** Smirnova N. A., Zhukovets I. V., Andrievskaya I. A., Abuldinov A. S., Krivoshekova N. A., Davidenko E. F. Outcomes of pregnancy and childbirth and the condition of newborns in the women with community-acquired pneumonia caused by SARS-COV-2. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 47-53. (In Russ.).

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_47.

степени (P52.0). У 3 (11,1%) была постгипоксическая кардиопатия (P29.8). По одному случаю (3,7%) были диагностированы кандидоз новорожденного (P37.5), другие атопические дерматиты (L20.8), пузырьчатка новорожденного (P39.8), геморрагическая болезнь плода (P53), желудочно-кишечное кровотечение (P54.3), преходящая неонатальная тромбоцитопения (P61.0).

Из детского отделения новорожденные выписывались на 6-10 сутки – 16 (58,8%), на 10-21 – 11 (41,2%). Средняя масса новорожденных при выписке из стационара была 3293±110,2 гр.

### Заключение

Результаты исследования показали, что средний возраст беременных, инфицированных SARS-COV-2, составил 31,9±0,9 лет, ИМТ – 28,5±2,7. Ожирение I-III степени выявлено у каждой третьей беременной (29,9%). В многоквартирных домах и в городской местности проживала большая часть исследуемых – 79% и 68,5% соответственно. 68,5% беременных обратились за специализированной медицинской помощью спустя трое суток от начала заболевания. При поступлении в инфекционный госпиталь состояние средней степени было у 74%, легкой степени – у 26% беременных.

В разгар заболевания внебольничной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, легкое течение отмечено у 15,7%, средней тяжести – у 73,9%, тяжелое – у 7,8%, крайне тяжелое – у 2,6% беременных. У 80% беременных диагностировано двустороннее полисегментарное поражение легких. У 11,5% пневмония осложнилась гидротораксом, у 2,8% – гидроперикардом. ОРДС и сепсис был у одной роженицы, что обусловило неблагоприятный исход.

При поступлении в клиническом анализе крови у каждой четвертой беременной определялось ускорение СОЭ (23,6%), снижение лимфоцитов – у каждой второй (47,3%), в биохимическом анализе – гипопропротеинемия у 26,3%.

У каждой второй беременной (44,7%) была анемия легкой и средней степени, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период. Гестационный сахарный диабет был диагностирован у каждой пятой (21%) женщины.

Из 38 исследуемых женщин ранние потери беременности были у 15,7%, антенатальная гибель плода – у 2,6%, роды в третьем триместре – у 71,1%. Продолжили вынашивать беременность 13,2% женщин. Роды в срок были у 71,8%, преждевременные – у 12,5%. Родоразрешены через естественные родовые пути 62,5%, путем операции кесарева сечения – 21,8%, из них в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью – 42,8%, острой гипоксией плода – 14,2%.

В родах выявлено полное плотное прикрепление плаценты у 7,4% и задержка частей плаценты – у 3,7% пациенток.

У 48,2% новорожденных от матерей, перенесших пневмонию, вызванную SARS-COV-2, состояние расценивалось как средней степени.

При исследовании содержимого носа и носоглотки новорожденных на SARS-COV-2 заболевание не диагностировано.

В раннем неонатальном периоде с наибольшей частотой диагностировалась ишемия мозга I-II степеней у 44,4%, синдром двигательных нарушений – у 33,3%, внутрижелудочковое кровоизлияние – у 18,5% новорожденных.

### Литература

1. Адамян Л. В., Артымук, Н. В., Баев, О. Р., Байбарина, Е. Н., Белокриницкая, Т. Е., Горев, В. В. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. – 2020.
2. Берёза К. В., Жуковец И. В., Андриевская И. А. Осложнения беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с пневмониями //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – №. 76. – С. 126-132.
3. Чучалин А. Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века //Пульмонология. – 2015. – Т. 25. – №. 2. – С. 133-142.
4. Chi J, Gong W, Gao Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2021 Feb;303(2):337-345. doi: 10.1007/s00404-020-05889-5. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33258995; PMCID: PMC7706177.
5. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2020 Sep 4;25(1):39. doi: 10.1186/s40001-020-00439-w. PMID: 32887660; PMCID: PMC7471638.
6. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farag N, Mahdy S, Sabbour M, Gebriel S, Nasser M, Kamel M, Amir A, Maher Emara M, Nabhan A. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. Int J Gynaecol Obstet. 2020 Jul;150(1):47-52. doi: 10.1002/ijgo.13182. Epub 2020 May 17. PMID: 32330287.
7. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 Jul;56(1):15-27. doi: 10.1002/uog.22088. PMID: 32430957; PMCID: PMC7276742.
8. Nie W, Zhang Y, Jee SH, Jung KJ, Li B, Xiu Q. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis. BMC Med. 2014 Apr 10;12:61. doi: 10.1186/1741-7015-12-61. PMID: 24722122; PMCID: PMC4021571.
9. Papapanou, M., Papaioannou, M., Petta, A., Routsi, E., Farmaki, M., Vlahos, N., & Siristatidis, C. (2021). Maternal and neonatal characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnancy: an overview of systematic reviews. International Journal of Environmental Research and Public Health, 18(2), 596.
10. Rodrigues C, Baía I, Domingues R, Barros H. Pregnancy and Breastfeeding During COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Published Pregnancy Cases. Front Public Health. 2020 Nov 23;8:558144. doi: 10.3389/fpubh.2020.558144. PMID: 33330308; PMCID: PMC7719788.
11. Rose, C. H., Wyatt, M. A., Narang, K., Lorenz, K. E., Szymanski, L. M., & Vaught, A. J. (2021). Timing of delivery with coronavirus disease 2019 pneumonia requiring intensive care unit admission. American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM, 3(4), 100373.
12. Silasi M., Cardenas I., Racicot K., Kwon J.-Y., Aldo P., Mor G. Viral infections during pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2015 Mar; 73 (3): 199–213.
13. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. Int J Gynaecol Obstet. 2020 Oct;151(1):7-16. doi: 10.1002/ijgo.13329. Epub 2020 Aug 30. PMID:

32816307.

14. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci.* 2021 Jan 1;18(3):763-767. doi: 10.7150/ijms.49923. PMID: 33437211; PMCID: PMC7797535.

15. Wastnedge, E. A., Reynolds, R. M., Van Boeckel, S. R., Stock, S. J., Denison, F. C., Maybin, J. A., & Critchley, H. O. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiological reviews*, 101(1), 303-318.

## References

1. Adamian L. V., Artymuk, N. V., Baev, O. R., Baibarina, E. N., Belokrinitskaia, T. E., Gorev, V. V. Organizatsiia okazaniia meditsinskoi pomoshchi beremennym, rozhenitcam, rodilnitcam i novorozhdennym pri novoi koronavirusnoi infekcii COVID-19. – 2020.

2. Bereza K. V., Zhukovets I. V., Andrievskaia I. A. Oslozhneniia beremennosti, rodov i sostoianie novorozhdennykh u zhenshchin s pnevmoniiami //Biulleten fiziologii i patologii dykhaniia. – 2020. – №. 76. – S. 126-132.

3. Chuchalin A. G. Pnevmonii: aktualnaia problema meditsiny KhKhI veka //Pulmonologija. – 2015. – T. 25. – №. 2. – S. 133-142.

4. Chi J, Gong W, Gao Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Feb;303(2):337-345. doi: 10.1007/s00404-020-05889-5. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33258995; PMCID: PMC7706177.

5. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020 Sep 4;25(1):39. doi: 10.1186/s40001-020-00439-w. PMID: 32887660; PMCID: PMC7471638.

6. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farag N, Mahdy S, Sabbour M, Gebril S, Nasser M, Kamel M, Amir A, Maher Emara M, Nabhan A. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Jul;150(1):47-52. doi: 10.1002/ijgo.13182. Epub 2020 May 17. PMID: 32330287.

7. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jul;56(1):15-27. doi: 10.1002/uog.22088. PMID: 32430957; PMCID: PMC7276742.

8. Nie W, Zhang Y, Jee SH, Jung KJ, Li B, Xiu Q. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis. *BMC Med.* 2014 Apr 10;12:61. doi: 10.1186/1741-7015-12-61. PMID: 24722122; PMCID: PMC4021571.

9. Papapanou, M., Papaioannou, M., Petta, A., Routsi, E., Farmaki, M., Vlahos, N., & Siristatidis, C. (2021). Maternal and neonatal characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnancy: an overview of systematic reviews. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2), 596.

10. Rodrigues C, Baía I, Domingues R, Barros H. Pregnancy and Breastfeeding During COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Published Pregnancy Cases. *Front Public Health.* 2020 Nov 23;8:558144. doi: 10.3389/fpubh.2020.558144. PMID: 33330308; PMCID: PMC7719788.

11. Rose, C. H., Wyatt, M. A., Narang, K., Lorenz, K. E., Szymanski, L. M., & Vaught, A. J. (2021). Timing of delivery with coronavirus disease 2019 pneumonia requiring intensive care unit admission. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 3(4), 100373.

12. Silasi M., Cardenas I., Racicot K., Kwon J.-Y., Aldo

P., Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2015 Mar; 73 (3): 199–213.

13. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Oct;151(1):7-16. doi: 10.1002/ijgo.13329. Epub 2020 Aug 30. PMID: 32816307.

14. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci.* 2021 Jan 1;18(3):763-767. doi: 10.7150/ijms.49923. PMID: 33437211; PMCID: PMC7797535.

15. Wastnedge, E. A., Reynolds, R. M., Van Boeckel, S. R., Stock, S. J., Denison, F. C., Maybin, J. A., & Critchley, H. O. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiological reviews*, 101(1), 303-318.

## Координаты для связи

Смирнова Наталья Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: dr.smirnova@bk.ru

Жуковец Ирина Валентиновна, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р мед. наук, доцент. E-mail: zhukovets040875@mail.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, заведующая лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ФГБНУ «Центр физиологии и патологии дыхания», д-р биол. наук, профессор РАН. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Абулдинов Антон Сергеевич, аспирант ФГБНУ «Центр физиологии и патологии дыхания». E-mail: abuldinov@yandex.ru

Кривошекова Наталья Анатольевна, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». E-mail: ab-gym@bgkb.ru

Давиденко Елена Федоровна, заведующая отделением родильного и операционного блока ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». E-mail: elenafdvd@gmail.com

Статья поступила в редакцию 20.02.2022; принята после рецензирования 28.02.2022; принята к публикации 09.03.2022.

УДК: 616.5-002.2

М.А. Котельникова, Н.В. Симонова,  
Р.А. АнохинаФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск**АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ  
ПАРАМЕТРАМИ АНТИОКСИДАНТНОГО  
СТАТУСА И ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИМИ  
ИНДЕКСАМИ У БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА****Введение**

Известно, что одной из основных задач медико-биологического научного исследования является установление взаимосвязей между отдельными параметрами с последующим изучением возможности повлиять на установленные зависимости различными факторами, в том числе лекарственными веществами [2, 4]. Среди наиболее востребованных методов параметрической статистики особое место занимает критерий корреляции Пирсона, позволяющий определить изменение одного показателя в ответ на динамику другого и установить силу корреляционной связи между двумя количественными параметрами и ее направление [5]. Учитывая, что проведенными нами ранее исследованиями установлено повышение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных розацеа [6], выявление корреляционных взаимосвязей между параметрами антиоксидантного статуса и дерматологическими индексами позволит обосновать тактику лечения дерматоза с включением фармакокорректоров.

Цель работы – оценка корреляционных взаимосвязей между параметрами антиоксидантного статуса и дерматологическими индексами у больных розацеа.

**Материалы и методы**

Проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование в

соответствии с Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP) (ОСТ №42-511-99 от 29.12.98), с положениями Хельсинкской декларации и руководства по надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH-GCP – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use) и с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол от 22.11.2018).

Под наблюдением находилось 25 женщин в возрасте 39,6 (26; 54) лет. Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз розацеа (L71 по МКБ-10); адекватные показатели деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем; письменное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: отказ от подписания информированного согласия; возраст пациентов до 18 лет; беременность, кормление грудью; острые инфекции, в том числе гепатит В и С, ВИЧ; тяжелые сопутствующие заболевания внутренних органов; тяжелая степень розацеа; сопутствующая вирусная, бактериальная и грибковая патология на коже лица; длительное лечение местными стероидными средствами в анамнезе. У 14 женщин (56%) регистрировалась преимущественно эритематозно-телеангиэктатическая форма розацеа, у 11 (44%) – папуло-пустулезная. Степень тяжести заболевания оценивали на основании клинических критериев согласно Клиническим рекомендациям (Москва, 2020): у 16 пациентов (64%) течение заболевания соответствовало легкой, у 9 (36%) – средней степени тяжести. Все женщины, включенные в исследование, получали стандартную терапию согласно Клиническим рекомендациям по ведению больных розацеа: при эритематозно-телеангиэктатической форме – азелаиновая кислота, гель 15% или крем 20%, на пораженные участки кожи 2 раза в сутки – утром и вечером, ежедневно в течение всего периода наблюдения; при папуло-пустулезной форме – метронидазол, гель 0,75% или крем 1%, на пораженные участки кожи 2 раза в сутки – утром и вечером, или азелаиновая кислота, гель 15% или крем 20%, на пораженные участки кожи 2 раза в сутки – утром и вечером, ежедневно в течение всего периода наблюдения. Одновременно с лечением всем пациенткам были даны рекомендации по

**Резюме.** На базе ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России и ООО «Академия красоты» (Благовещенск) проведено контролируемое открытое рандомизированное исследование с участием 25 пациенток в возрасте от 26 до 54 лет с эритематозно-телеангиэктатической и папуло-пустулезной формами розацеа легкой и средней степени тяжести, получавшими стандартную терапию согласно Клиническим рекомендациям по ведению больных розацеа. Контрольную группу составила 21 практически здоровая женщина. У женщин в плазме крови определяли концентрацию продуктов перекисного окисления липидов и содержание основных компонентов антиоксидантной системы с последующей обработкой результатов с использованием критерия Стьюдента (t). Оценку выраженности клинических проявлений проводили по критериям Investigator's Global Assessment и с использованием дерматологического индекса шкалы симптомов. Исследование связи между количественными признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Анализ корреляционных взаимосвязей позволил установить наличие сильных прямых связей между концентрацией малонового диальдегида и дерматологическими индексами, умеренных прямых – между гидроперекисями липидов и дерматологическими индексами. Обратные по направлению зарегистрированы корреляционные взаимосвязи в парах индексов с отдельными компонентами антиоксидантной системы, причем, в паре каталаза и Investigator's Global Assessment по силовой характеристике связь сильная. Таким образом, дерматологические индексы при розацеа коррелируют со степенью накопления продуктов перекисного окисления липидов и зависимы от снижения активности компонентов антиоксидантной системы.

**Ключевые слова:** корреляционные связи, антиоксидантный статус, дерматологические индексы, розацеа, пациентки.

**Для цитирования:** Котельникова М.А., Симонова Н.В., Анохина Р.А. Анализ корреляционных связей между параметрами антиоксидантного статуса и дерматологическими индексами у больных розацеа. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 54-57.

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_54.





**Рисунок 1. Корреляционные связи между продуктами перекисного окисления липидов и дерматологическими индексами у больных розацеа.**

Примечание: —■— сильная прямая связь ( $r = 0,7-1,0$ ), — — умеренная прямая связь ( $r = 0,3-0,69$ ).

ограничению воздействия триггерных факторов [7, 10]. Контрольную группу составила 21 практически здоровая женщина.

У женщин в плазме крови определяли продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) – гидроперекиси липидов (ГЛ), диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА) и основные компоненты антиоксидантной системы (АОС) – церулоплазмин (ЦП), витамин Е, каталазу по методикам, изложенным в ранее опубликованных нами работах [3, 8, 9], с последующей обработкой результатов с использованием критерия Стьюдента ( $t$ ). Оценку выраженности клинических проявлений проводили по критериям Investigator's Global Assessment (IGA) и с использованием дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) [1]. Исследование связи между количественными признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Пирсона ( $r$ ). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимался



**Рисунок 2. Корреляционные связи между основными компонентами антиоксидантной системы и дерматологическими индексами у больных розацеа.**

Примечание: —■— сильная обратная связь ( $r = -0,7-1,0$ ), — — умеренная обратная связь ( $r = -0,3-0,69$ ).

равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у пациенток с розацеа в сравнении с практически здоровыми женщинами повышена концентрация ГЛ и ДК на 25% ( $p < 0,05$ ), МДА – на 43% ( $p < 0,05$ ) на фоне снижения уровня ЦП на 27% ( $p < 0,05$ ), витамина Е – на 23% ( $p < 0,05$ ), каталазы – на 12% ( $p < 0,05$ ). Оценка выраженности клинических проявлений с использованием ДИШС у пациенток с розацеа позволила зарегистрировать наличие эритемы у 19 больных, телеангиэктазий – у 16, папул и пустул – у 11, 19 пациенток предъявляли жалобы на сухость и шелушение. Анализ корреляционных взаимосвязей между содержанием продуктов липопероксидации и дерматологическими индексами позволил установить наличие сильных прямых связей между концентрацией МДА и IGA ( $r = 0,82$ , при  $p < 0,05$ ), МДА и ДИШС ( $r = 0,79$ , при  $p < 0,05$ ), что

## ANALYSIS OF CORRELATIONS RELATIONS BETWEEN ANTIOXIDANT STATUS PARAMETERS AND DERMATOLOGICAL INDICES IN ROSACEA PATIENTS

M.A. Kotel'nikova, N.V. Simonova, R.A. Anokhina

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

**Abstract.** On the basis of the Amur Medical Academy and the Academy of Beauty (Blagoveshchensk), a controlled open randomized study was conducted with the participation of 25 patients aged 26 to 54 years with erythematous-telangiectatic and papulopustular forms of mild and moderate rosacea, who received standard therapy according to Clinical practice guidelines for the management of rosacea patients. The control group consisted of 21 apparently healthy women. In women, the concentration of lipid peroxidation products and the content of the main components of the antioxidant system were determined in blood plasma with the subsequent processing of the results using the Student's criterion ( $t$ ). The severity of clinical manifestations was assessed according to the Investigator's Global Assessment criteria and using the dermatological index of the symptom scale. The study of the relationship between quantitative signs was carried out using the pairwise Pearson's linear correlation coefficient ( $r$ ). The analysis of correlations made it possible to establish the presence of strong direct links between the concentration of malondialdehyde and dermatological indices, moderate direct links between lipid hydroperoxides and dermatological indices. Reverse directional correlations were recorded in pairs of indices with individual components of the antioxidant system, and in a pair of catalase and Investigator's Global Assessment, the relationship was strong in terms of strength characteristics. Thus, dermatological indices in rosacea correlate with the degree of accumulation of lipid peroxidation products and are dependent on a decrease in the activity of the components of the antioxidant system.

**Key words:** correlations, antioxidant status, dermatological indices, rosacea, patients.

**For citation:** Kotel'nikova M.A., Simonova N.V., Anokhina R.A. Analysis of correlations relations between antioxidant status parameters and dermatological indices in rosacea patients. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 54-57. (In Russ.). DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_54.

свидетельствует о преобладании выраженности клинических проявлений розацеа при накоплении вторичного продукта ПОЛ (рис. 1). Аналогичными по направлению и уступающими по силе являются взаимодействия в парах ГЛ и IGA ( $r = 0,59$ , при  $p < 0,05$ ), ГЛ и ДИШС ( $r = 0,54$ , при  $p < 0,05$ ).

Оценка корреляционных взаимодействий между основными компонентами АОС и дерматологическими индексами выявила обратную умеренную связь в паре ЦП и IGA ( $r = -0,65$ , при  $p < 0,05$ ), ЦП и ДИШС ( $r = -0,58$ , при  $p < 0,05$ ), что свидетельствует об увеличении дерматологических индексов в ответ на снижение концентрации медьсодержащего белка (рис. 2). Аналогичной динамикой, связанной с увеличением значений индексов при снижении ферментативной активности, характеризуется связь между каталазой и ДИШС ( $r = -0,66$ , при  $p < 0,05$ ), каталазой и IGA ( $r = -0,89$ , при  $p < 0,05$ ), причем, в последней паре взаимодействие является сильным. Умеренными по силе и обратными по направлению являются связи между витамином Е и изучаемыми дерматологическими индексами.

Анализ корреляционных взаимосвязей позволил установить взаимозависимость между параметрами антиоксидантного статуса и выраженностью клинических проявлений при розацеа, поскольку дерматологические индексы коррелируют со степенью накопления продуктов ПОЛ и зависимы от снижения активности компонентов АОС, что предопределяет перспективы патогенетически обоснованного назначения препаратов антиоксидантного действия в комплексной терапии розацеа.

#### Выводы

1. Подтверждено наличие изменений антиоксидантного статуса у пациенток с розацеа, выраженных накоплением первичных продуктов липопероксидации на 25% и малонового диальдегида на 43% на фоне снижения уровня церулоплазмина на 27%, витамина Е – на 23%, каталазы – на 12% по сравнению с аналогичными параметрами у практически здоровых женщин.

2. Корреляционный анализ позволил установить взаимозависимость дерматологических индексов с интенсивностью накопления продуктов перекисного окисления липидов и динамикой снижения антиоксидантной защиты у пациенток с розацеа легкой и средней степени тяжести.

#### Литература

1. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адашкевич. – Москва, 2014. – 216 с.
2. Александрова И.А., Асцатурова О.Р., Белобородов В.Б., Елисеева Е.В. и др. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей. – Москва, 2015. – 1008 с.
3. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А. Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных раком яичников // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т.7. №6. – С. 40-44.
4. Елисеева Е.В., Шмыкова И.И., Гайнуллина Ю.И. Служба клинической фармакологии как гарант эффективного и безопасного использования лекарственных средств // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 3 (33). – С. 92-95.
5. Ильин В.П. Корреляционный анализ количественных данных в медико-биологических исследованиях //

Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 125-130.

6. Котельникова М.А., Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Влияние цитофлавина на антиоксидантный статус пациентов с розацеа легкой и средней степени тяжести // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83, № 7. – С. 32-37.

7. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Смирнова Е.А. Инновации в наружной терапии розацеа // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, №5. – С. 270-274.

8. Симонова Н.В., Доровских В.А., Бондаренко Д.А., Носаль Л.А., Штарберг М.А. Сравнительная эффективность ремаксола и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, №7. – С. 29–33.

9. Симонова Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением // Вестник КрасГАУ. – 2009. – №2(29). – С. 119-124.

10. Del Rosso J.Q. Rosacea: pathogenesis, clinical aspects, modern recommendations for treatment // Bulletin of dermatology and venereology. – 2016. – Vol. 2. – P. 21–31.

#### References

1. Adaskevich V.P. Diagnostic indices in dermatology / V.P. Adaskevich. - Moscow, 2014. - 216 p. (In Russ.).
2. Alexandrova I.A., Astsaturova O.R., Beloborodov V.B. et al. Rational antimicrobial pharmacotherapy: a guide for practicing physicians. - Moscow, 2015. - 1008 p. (In Russ.).
3. Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A. Efficacy of reamberin in the correction of lipid peroxidation processes in the plasma of patients with ovarian cancer // P.A. Herzen Journal of Oncology. - 2018. - Vol.7, No. 6. - P. 40-44. (In Russ.).
4. Eliseeva E.V., Shmykova I.I., Gainullina Yu.I. Clinical Pharmacology Service as a guarantor of effective and safe use of drugs // Pacific Medical Journal. - 2008. - No. 3 (33). - P. 92-95. (In Russ.).
5. Ilyin V.P. Correlation analysis of quantitative data in biomedical research // Bulletin of the All-Russian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. - 2013. - No. 4 (92). - P. 125-130. (In Russ.).
6. Kotel'nikova M.A., Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. Influence of cytoflavin on the antioxidant status of patients with mild to moderate rosacea // Experimental and Clinical Pharmacology. - 2020. - T. 83, No. 7. - P. 32–37. (In Russ.).
7. Olisova O.Yu., Kochergin N.G., Smirnova E.A. Innovations in external therapy for rosacea // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. - 2017. - Vol. 20, No. 5. - P. 270-274. (In Russ.).
8. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Bondarenko D.A. et al. Comparative efficacy of remaxol and reamberin in liver damage with carbon tetrachloride in experiment // Experimental and Clinical Pharmacology. - 2018. - T. 81, No. 7. - P. 29–33. (In Russ.).
9. Simonova N.V. Phytopreparations in the correction of the processes of lipid peroxidation of biomembranes induced by ultraviolet irradiation // Bulletin of the Krasnoyarsk State Agrarian University. - 2009. - No. 2 (29). - P. 119-124. (In Russ.).

10. Del Rosso J.Q. Rosacea: pathogenesis, clinical aspects, modern recommendations for treatment // Bulletin of dermatology and venereology. – 2016. – Vol. 2. – P. 21–31.

#### Координаты для связи

Котельникова Маргарита Александровна, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Симонова Наталья Владимировна, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р. биол. наук, доцент. E-mail: simonova.agma@yandex.ru

Анохина Раиса Афанасьевна, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук.

Статья поступила в редакцию 06.09.2021; принята после рецензирования 15.10.2021; принята к публикации 10.11.2021.

Н.В. Симонова, Р.А. Анохина, М.А. Штарберг,  
С.В. Панфилов, А.В. Моталыгина, К.А. Шевчук,  
А.М. Махмудова, А.А. Лялина

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск

### ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ МАГНИТНОГО ПОЛЯ И ИХ ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ

#### Введение

Интерес исследователей к изучению эффектов магнитного поля ежегодно сохраняет тенденцию к росту в связи с хроническим воздействием на человека электромагнитных полей промышленной частоты от бытовой техники, линий электропередач и пр. [1, 7, 8]. Доклиническими исследованиями показано, что длительная экспозиция переменного магнитного поля низкой частоты (ПМП НЧ) индуцирует изменения клеточного состава крови, снижает функциональное состояние нейтрофилов и количество эритроцитов по отношению к контролю [4]. Исследования, посвященные оценке влияния магнитного поля на интенсивность процессов липопероксидации, фрагментарны, в основном принадлежат белорусской школе ученых [5, 6], в связи с чем нами проведен эксперимент, дизайн которого включал анализ интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени лабораторных животных при воздействии магнитного поля и возможности их фармакокоррекции.

Цель работы – изучение интенсивности процессов ПОЛ в условиях воздействия магнитного поля и их коррекции.

#### Методы исследования

Опыты проводили в течение 14 дней на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г, полученных из питомника ЦНИЛ ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (Благовещенск). Животных содержали в виварии при естественном освещении в условиях контролируемой температуры ( $22 \pm 2$ ) °С и влажности ( $65 \pm 10$ ) % воздуха при свободном доступе к воде и стандартному корму.

Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (Женева, 1985), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), Приказе МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Приказе МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

При завершении научных исследований выведение животных из опыта проводили путем декапитации с соблюдением требований гуманности согласно приложению № 4 к Правилам проведения

**Таблица 1. Содержание продуктов ПОЛ в ткани печени лабораторных животных (M±m)**

Группы животных	Гидроперекиси липидов (нмоль/г)	Диеновые конъюгаты (нмоль/г)	Малоновый диальдегид (нмоль/г)
Интактные крысы	64,3±4,1	125,2±6,0	10,2±1,2
ПМП НЧ (контроль)	85,4±5,0*	171,4±7,5*	16,3±1,4*
ПМП НЧ + инозин +никотинамид +рибофлавин +янтарная кислота	65,8±3,9**	140,1±6,2**	11,0±1,3**

Примечание. Здесь и в таблице 2: достоверность различия показателей по сравнению: \* с животными интактной группы ( $p < 0,05$ ); \*\* с животными контрольной группы, на которых воздействовали ПМП НЧ ( $p < 0,05$ ).

работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 «О порядке проведения эвтаназии (умерщвления животного)». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, протокол от 20 ноября 2019 г.

Воздействие ПМП НЧ, создаваемое системой колец Гельмгольца, осуществляли ежедневно в течение 14 дней (длительность экспозиции – 3 ч., индукция магнитного поля – 0,4 мТл). Животные были разделены на 3 группы, в каждой по 10 животных: 1 группа – интактная, животных содержали в стандартных условиях вивария; 2 группа – животных подвергали воздействию ПМП НЧ ежедневно в течение 14 дней (длительность экспозиции – 3 ч.) на фоне ежедневного внутрибрюшинного введения животным непосредственно перед воздействием ПМП НЧ эквивалентного вводимому препарату инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота (цитофлавин) количества 0,9% раствора натрия хлорида (0,2 мл/200 г); 3 группа – опытная, животным непосредственно перед воздействием ПМП НЧ (длительность экспозиции – 3 ч.) ежедневно внутрибрюшинно вводили инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота в дозе 100 мг/кг по сукцинату.

Крыс декапитировали на 14-й день эксперимента. После декапитации животных вскрывали брюшную полость, печень перфузировали 0,15 М раствором KCl, содержащим 5 мМ трис- HCl, pH=7,4, печень выделяли, измельчали ножницами, взвешивали и гомогенизировали в гомогенизаторе Даунса в течение 1 минуты, приготовленный гомогенат использовали для

определения содержания продуктов ПОЛ.

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и компонентов антиоксидантной системы (АОС) – церулоплазмина, витамина E, каталазы в ткани печени крыс по методикам, изложенным в ранее опубликованных нами работах [2, 3]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью программы Statistica v.6.0. Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено (табл. 1), что двухнедельное воздействие на крыс ПМП НЧ повышает интенсивность процессов ПОЛ, индуцируя накопление продуктов липопероксидации в ткани печени: гидроперекиси липидов на 32,8%, диеновых конъюгатов – на 36,9%, малонового диальдегида – на 59,8% в сравнении с аналогичными показателями в группе интактных животных ( $p < 0,05$ ). В этих условиях зарегистрированное снижение активности компонентов АОС вполне обосновано истощением возможностей антиоксидантной защиты при длительной магнитной индукции (табл. 2): концентрация церулоплазмина в контроле была ниже на 32,2% относительно интактной группы ( $p < 0,05$ ), витамина E – на 31,8% ( $p < 0,05$ ), каталазы – на 12,3% ( $p < 0,05$ ).

Внутрибрюшинное введение лабораторным животным инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота в условиях ПМП НЧ подтвердило

**Резюме.** Проведено исследование влияния переменного магнитного поля низкой частоты на интенсивность процессов перекисного окисления липидов у лабораторных животных. Установлено, что ежедневное магнитное воздействие по 3 часа в день в течение 14 дней способствует повышению в ткани печени животных содержания гидроперекисей липидов на 33%, диеновых конъюгатов – на 37%, малонового диальдегида – на 60% на фоне снижения активности основных компонентов антиоксидантной системы ( $p < 0,05$ ). Введение крысам препарата инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота (цитофлавин) в условиях переменного магнитного поля способствует достоверному снижению в ткани печени гидроперекисей липидов на 23%, диеновых конъюгатов – на 18%, малонового диальдегида – на 33% по сравнению с крысами контрольной группы ( $p < 0,05$ ). При анализе влияния сукцинатсодержащего препарата на активность компонентов антиоксидантной системы было установлено, что содержание церулоплазмина в печени животных было достоверно выше аналогичного показателя у крыс контрольной группы на 35%, каталазы – на 14% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, подтверждена антиоксидантная активность сукцинатсодержащего препарата в условиях воздействия магнитного поля на лабораторных животных. Результаты проведенного эксперимента предполагают дальнейшее использование переменного магнитного поля низкой частоты в качестве экспериментальной модели формирования оксидативного стресса в теплокровном организме.

**Ключевые слова:** переменное магнитное поле, инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота (цитофлавин), перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита печени, крысы.

**Для цитирования:** Симонова Н.В., Анохина Р.А., Штарберг М.А., Панфилов С.В., Моталыгина А.В., Шевчук К.А., Махмудова А.М., Лялина А.А. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов печени в условиях воздействия магнитного поля и их фармакокоррекция. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 57-60.

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_57.

**Таблица 2. Активность компонентов АОС в ткани печени лабораторных животных (M±m)**

Группы животных	Церулоплазмин мин (мкг/г)	Витамин Е (мкг/г)	Каталаза (ммоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> г-1с-1)
Интактные крысы	27,1±2,0	49,5±3,4	122±4,0
ПМП НЧ (контроль)	18,4±1,3*	33,8±2,6*	107±3,4*
ПМП НЧ + инозин +никотинамид +рибофлавин +янтарная кислота	24,8±1,9**	40,9±3,0	124±4,2**

антиоксидантную активность препарата, нивелируя проявления оксидативного стресса (табл. 1, 2): в ткани печени опытных крыс содержание гидроперекисей липидов было ниже, чем в контроле, на 23,0% ( $p < 0,05$ ), диеновых конъюгатов – на 18,3% ( $p < 0,05$ ), малонового диальдегида – на 32,6% ( $p < 0,05$ ), в очередной раз подтверждая факт более выраженного антиоксидантного эффекта у сукцинат-содержащих фармакокорректоров в отношении того параметра, который показал преобладающие отклонения от стационарного уровня. Уровень компонентов АОС при использовании препарата инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота на фоне ПМП НЧ достоверно превысил контроль на 34,5% (церулоплазмин) и 13,9% (каталаза). Вызывает необходимость дальнейшего изучения возможности сукцинатсодержащей коррекции концентрации витамина Е в условиях воздействия ПМП НЧ, поскольку тенденция к увеличению содержания относительно животных группы контроля зарегистрирована (на 21,0%), однако различия не достоверны.

Таким образом, результаты проведенного эксперимента предполагают дальнейшее изучение магнитобиологических эффектов с целью последующего поиска и апробации эффективных

фармакокорректоров.

#### **Выводы**

1. Воздействие на лабораторных животных ПМП НЧ в течение 14 дней с временем экспозиции 3 часа ежедневно приводит к накоплению продуктов липопероксидации в ткани печени на фоне снижения активности компонентов АОС, что предопределяет возможность использования ПМП НЧ в качестве экспериментальной модели, создающей оксидативный стресс в теплокровном организме.

2. Внутривентриальное введение крысам препарата инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота в условиях ПМП НЧ увеличивает антиоксидантную защиту, препятствуя накоплению продуктов ПОЛ в ткани печени опытных животных.

#### **Литература**

1. Александрова И.А., Асцатурова О.Р., Белобородов В.Б., Елисеева Е.В. и др. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей. – Москва, 2015. – 1008 с.
2. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А. Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления

### **INTENSITY OF THE LIVER LIPID PEROXIDATION PROCESSES UNDER THE EXPOSURE TO A MAGNETIC FIELD AND THEIR PHARMACOCORRECTION**

N.V. Simonova, R.A. Anokhina, M.A. Shtarberg, S.V. Panfilov, A.V. Motalygina, K.A. Shevchuk, A.M. Makhmudova, A.A. Lyalina.

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

**Abstract.** The influence of a low-frequency alternating magnetic field on the intensity of lipid peroxidation processes in laboratory animals has been studied. It has been established that daily magnetic exposure for 3 hours a day during 14 days contributes to an increase in the content of lipid hydroperoxides in animal liver tissue by 33%, diene conjugates by 37%, malondialdehyde by 60% against the background of a decrease in the activity of the main components of the antioxidant system ( $p < 0.05$ ). Introduction of the drug inosine + nicotinamide + riboflavin + succinic acid (cytoflavin) to rats under conditions of an alternating magnetic field contributes to a significant decrease of lipid hydroperoxides in the liver tissue by 23%, diene conjugates - by 18%, malondialdehyde - by 33% compared with rats in the control group ( $p < 0.05$ ). When analyzing the effect of a succinate-containing preparation on the activity of the components of the antioxidant system, it was found that the content of ceruloplasmin in the liver of animals was significantly higher than that in the control group rats by 35%, catalase - by 14% ( $p < 0.05$ ). Thus, the antioxidant activity of the succinate-containing preparation under the influence of a magnetic field on laboratory animals was confirmed. The results of the experiment suggest further use of a low-frequency alternating magnetic field as an experimental model for the formation of oxidative stress in a warm-blooded organism.

**Key words:** alternating magnetic field, inosine+nicotinamide+riboflavin+succinic acid (cytoflavin), lipid peroxidation, antioxidant protection of the liver, rats.

**For citation:** Simonova N.V., Anokhina R.A., Shtarberg M.A., Panfilov S.V., Motalygina A.V., Shevchuk K.A., Makhmudova A.M., Lyalina A.A. Intensity of the liver lipid peroxidation processes under the exposure to a magnetic field and their pharmacocorrection. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 57-60. (In Russ.).

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_57.

липидов в плазме крови больных раком яичников // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т.7, №6. – С. 40-44.

3. Лашин А.П., Симонова Н.В., Симонова Н.П. Фитокоррекция окислительного стресса у телят // Ветеринария. – 2017. – №2. – С. 46–48.

4. Леошко И.С., Ильченко Г.П., Шашков Д.И., Дубинина В.Н. ЭПР спектроскопия свободных радикалов, вызванных воздействием ЭМП НЧ у лабораторных животных // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 5. – С. 406-409.

5. Перов С.Ю., Богачева Е.В., Безрукавникова Л.М., Лазарашвили Н.А. Экспериментальное исследование влияния электромагнитных полей метрового диапазона на некоторые показатели окислительного стресса // Известия Саратовского университета. – 2015. – Т. 15, № 3. – С. 44-48.

6. Петренев Д.Р. Реакции перитонеальных макрофагов крыс на продолжительное воздействие переменного магнитного поля низкой частоты 50 Гц // Известия Гомельского государственного университета имени Ф. Скорины. – 2015. – Т. 93, № 6. – С. 147-149.

7. Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Павлова М.Б., Сурма С.В. и др. Влияние электромагнитных излучений на ориентировочно-исследовательскую активность и когнитивные функции крыс с контрастной возбудимостью нервной системы // Интегративная физиология. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 123–132.

8. Karthick T., Sengottuvelu S., Haja Sherief H., Duraisami R. Review: Biological effects of magnetic fields on rodents // Scholars Journal of Applied Medical Sciences. – 2017. - Vol. 5 (4E). - P. 1569–1580.

#### References

1. Alexandrova I.A., Astsaturova O.R., Beloborodov V.B., Eliseeva E.V. et al. Rational antimicrobial pharmacotherapy: a guide for practicing physicians. - Moscow, 2015. - 1008 p. (In Russ.).

2. Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A. Efficacy of reamberin in the correction of lipid peroxidation processes in the plasma of patients with ovarian cancer // P.A. Herzen Journal of Oncology. - 2018. - Vol.7, No. 6. - P. 40-44. (In Russ.).

3. Lashin A.P., Simonova N.V., Simonova N.P. Phytocorrection of oxidative stress in calves // Veterinary. - 2017. - No. 2. – P. 46–48. (In Russ.).

4. Leoshko I.S., Ilchenko G.P., Shashkov D.I., Dubinina V.N. EPR spectroscopy of free radicals induced by LF EMF in laboratory animals // International Journal of Applied and Fundamental Research. - 2016. - No. 5. - P. 406-409. (In Russ.).

5. Perov S.Yu., Bogacheva E.V., Bezrukavnikova L.M., Lazarashvili N.A. Experimental study of the influence of electromagnetic fields of the meter range on some indicators of oxidative stress // Bulletin of the Saratov University. - 2015. - Vol. 15, No. 3. - P. 44-48. (In Russ.).

6. Petrennev D.R. Reactions of peritoneal macrophages of rats to prolonged exposure to an alternating magnetic field of low frequency 50 Hz. Bulletin of F. Skorina Gomel State University. - 2015. - Vol. 93, No. 6. -P. 147-149. (In Russ.).

7. Shiryayeva N.V., Vaido A.I., Pavlova M.B., Surma S.V. Influence of electromagnetic radiation on the orientation-exploratory activity and cognitive functions of rats with contrast excitability of the nervous system // Integrativnaya fiziologiya. - 2020. - Vol. 1, No. 2. - P. 123–132. (In Russ.).

8. Karthick T., Sengottuvelu S., Haja Sherief H., Duraisami R. Review: Biological effects of magnetic fields on rodents // Scholars Journal of Applied Medical Sciences. – 2017. - Vol. 5 (4E). - P. 1569–1580.

#### Координаты для связи

Симонова Наталья Владимировна, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская, ГМА Минздрава России, д-р биол. наук, доцент. E-mail: simonova.agma@yandex.ru

Анохина Раиса Афанасьевна, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук.

Штарберг Михаил Анатольевич, старший научный сотрудник ЦНИЛ ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук.

Панфилов Степан Владимирович, аспирант (очная форма обучения) кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Моталыгина Анна Владимировна, студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Шевчук Кирилл Александрович, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Махмудова Ариза Мубариз-кызы, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Лялина Анастасия Александровна, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Статья поступила в редакцию 31.01.2022; принята после рецензирования 10.02.2022 г.; принята к публикации 22.02.2022.

С.В. Баранников, Ю.А. Спирина,  
Д.В. Леонов, В.М. Кислицкий,  
Е.М. Устинов

ФГБУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск

## СРАВНЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И МОРФОЛОГИИ ЖЕЛАТИНОВЫХ СКАФФОЛДОВ

### Введение

На протяжении многих лет в тканевой инженерии ведутся разработки различных тканевых аналогов [1], в том числе скаффолдов из природных полимеров, являющихся своего рода внеклеточным матриксом для культивирования клеток.

В регенеративной медицине скаффолд с клетками рассматривается как вариант заменителя утраченного участка кожи. По сравнению с другими методами воздействия на регенерацию кожи, такими, как антиоксидантная терапия [2], гипербарическая оксигенация [3], предпочтение отдается скаффолдам с клетками ввиду меньшего риска развития фиброзных осложнений [4]. По мере учащения ожоговых и других повреждений кожного покрова растет потребность в биосовместимом, финансово доступном, гипоаллергенном тканеинженерном продукте. Один из наиболее перспективных материалов для скаффолдов – желатин [5].

Желатин – природный полимер, гидролизат коллагена, широко применяется в тканевой инженерии благодаря сохранению свойств коллагена [6]. В связи со слабыми физическими свойствами чистого желатина (растворение в воде при  $t$  37 °С, неустойчивостью к гидролизу) как однокомпонентный каркас он нестабилен и непригоден для культивации на нем клеточных культур [7, 8]. Необходимость

модификации также обусловлена особенностями поврежденного участка ткани: температура больше  $t$  37°С, действие протеолитических ферментов и др.

Но благодаря наличию функциональных групп, к которым присоединяются свободные группы сшивающих агентов, есть возможность дополнить его веществами, которые компенсируют эти недостатки [9]. Для межклеточных взаимодействий важна и архитектура (структурные особенности) каркаса [10]. За счет сообщающихся пор скаффолды имитируют внеклеточный матрикс клеток [11], обеспечивают транспорт питательных веществ, продуктов обмена и факторов роста, способствуют адгезии и пролиферации клеток [12].

Одним из сшивающих агентов является глутаровый альдегид – химической природы. Целью добавления глутарового альдегида к желатину стало улучшение механических свойств последнего. В тоже время определенные концентрации глутарового альдегида обладают цитотоксичностью [13], в связи с чем нами был произведен поиск безопасных сшивающих компонентов, наиболее доступный из которых – рибоза.

Рибоза – сшивающий агент из группы сахаров, повышающий прочность каркаса и не являющийся токсичным для клеток [14].

Целью работы было сравнить физико-химические свойства и морфологию желатиновых скаффолдов, полученных путем сшивания глутаровым альдегидом и рибозой с модификацией хлоридом натрия. В работе впервые проведено одновременное использование раствора глутарового альдегида с хлоридом натрия и отдельно – рибозы с хлоридом натрия. Проведено изучение физико-химических свойств и архитектуры полученных скаффолдов.

### Материалы и методы

Приготовление желатина. Для изготовления скаффолдов был взят пищевой желатин типа Б, полученный из бычьего коллагена (ЗАО «Компания Проксима»). Готовился 20% раствор желатина путем смешивания в мерной емкости желатина с дистиллированной водой ( $dH_2O$ ) в весовом соотношении 1:4 по массе и инкубирования в

**Резюме.** Цель исследования – сравнить физико-химические свойства и морфологию желатиновых скаффолдов, полученных путем сшивания глутаровым альдегидом и рибозой с модификацией хлоридом натрия. Материалы и методы. Скаффолды были приготовлены наливным методом из желатина с применением сшивающих агентов – глутарового альдегида и рибозы и выщелачивающего компонента – натрия хлорида. Для изучения морфологии скаффолдов был использован метод сканирующей электронной микроскопии. Для оценки физических свойств скаффолдов были сопоставлены время начала и полного растворения образцов в дистиллированной воде и в 0,25% растворе трипсина при температуре 37°С. Результаты. Желатиновые скаффолды с глутаровым альдегидом показали наибольшую термостабильность и ферментативную устойчивость. По результатам оценки морфологии скаффолдов в образце с рибозой и солью в соотношении 1:3 по массе выявлены многочисленные поры со средним размером  $63,7 \pm 20,1$  мкм, в образце с рибозой и натрия хлоридом в соотношении 1:2 по массе выявлены поры со средним размером  $75,5 \pm 12,4$  мкм, в образце с глутаровым альдегидом и натрия хлоридом в соотношении 1:9 по массе выявлены поры со средним размером  $72,8 \pm 21,7$  мкм. При оценке физико-химических свойств скаффолдов с рибозой и натрия хлоридом в соотношении 1:2 время полного распада образцов в дистиллированной воде составило  $11520 \pm 30$  мин., в растворе 0,25% трипсина –  $69 \pm 20$  мин. При оценке физико-химических свойств скаффолдов время полного распада образцов желатина с рибозой и натрия хлоридом в соотношении 1:3 в дистиллированной воде составило  $11520 \pm 30$  мин., в растворе 0,25% трипсина время полного распада составило  $37 \pm 10$  мин. При оценке физико-химических свойств скаффолдов с глутаровым альдегидом и натрием хлорида в соотношении 1:9 время полного распада образцов в дистиллированной воде составило  $12960 \pm 30$  мин., в растворе 0,25% трипсина –  $1455 \pm 20$  мин. Заключение. Физико-химические свойства и морфология скаффолдов из желатина с рибозой и хлоридом натрия в соотношении 1:2 по массе сопоставимы с физико-химическими свойствами и морфологией скаффолдов, модифицированных глутаровым альдегидом.

**Ключевые слова:** тканевая инженерия, скаффолд, желатин.

**Для цитирования:** Баранников С.В., Спирина Ю.А., Леонов Д.В., Кислицкий В.М., Устинов Е.М. Сравнение физико-химических свойств и морфологии желатиновых скаффолдов. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 61–65. DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_61.

**Таблица. Оценка ферментативной и термической устойчивости модифицированных скаффолдов.**

Образец	Время полного распада образцов (мин.)	
	dH <sub>2</sub> O, 37 °C	Трипсин 0,25%, 37 °C
Желатин 20%+рибоза+хлорид натрия 1:2 (n=5)*	11520±22,8	69±19,7
Желатин 20%+рибоза+хлорид натрия 1:3 (n=5)*	11520±14,1	37±12,2
Желатин 20%+2,5% глутаровый альдегид+ хлорид натрия 1:9 (n=5)*	12960±22,7	1455±30,0

Примечание: \* достоверное различие с немодифицированным желатином при  $p < 0,05$ .

термостате при  $t$  37 °C в течение 24 ч.

Были изготовлены скаффолды, сшитые глутаровым альдегидом и модифицированные хлоридом натрия (NaCl) (n=10), скаффолды, сшитые рибозой и модифицированные (NaCl) в соотношении 1:2 (n=10) и 1:3 (n=10).

Получение скаффолдов с глутаровым альдегидом. Приготовленный 20% желатин наливали на измельченный натрия хлорид (NaCl) (ООО «АО РЕАХИМ», Россия) в соотношении 1:9 по массе для образования пор [15], полученную смесь помещали в термостат при 37°C на сутки. Затем фиксировали желатин в 2,5% растворе глутарового альдегида (Sigma Aldrich, Германия) [16] в течение 5 минут. После этого помещали скаффолд в чашку Петри с dH<sub>2</sub>O для промывки на 72 ч.

Получение скаффолдов с рибозой. 20% раствор желатина в весовом соотношении 1:1 по массе смешивали с 4,5% раствором рибозы (Life extension,

США) [17], приготовленным на dH<sub>2</sub>O, и инкубировали в термостате при 37°C в течение суток. После этого для порообразования наливали полученный раствор желатина на слой NaCl в соотношении 1:9, 1:2 и 1:3 по массе и поместили в термостат в режиме 50°C на 72 часа.

Пробоподготовка для морфологического исследования. Использовали метод сканирующей электронной микроскопии, пробоподготовка для которой осуществлялась следующим образом: на первом этапе скаффолды фиксировались в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере с добавлением 10 г сахарозы на каждые 100 мл раствора. Вначале была проведена последовательная дегидратация в 50%, 70%, 96% и 100% этаноле, каждый этап продолжался 20 минут. Окончательная дегидратация осуществлялась путем сушки при критической точке с использованием сжиженного углекислого газа. Перед исследованием на образцы осуществлялось напыление золота слоем 10 нм (SPI

## COMPARISON OF PHYSICAL PROPERTIES AND 3D-ARCHITECTONICS OF GELATINOUS SCAFFOLDS OBTAINED BY COMBINING DIFFERENT MODIFICATION AND LEACHING METHODS

S.V. Barannikov, Yu.A. Spirina, D.V. Leonov, V.M. Kislitsky, E.M. Ustinov.

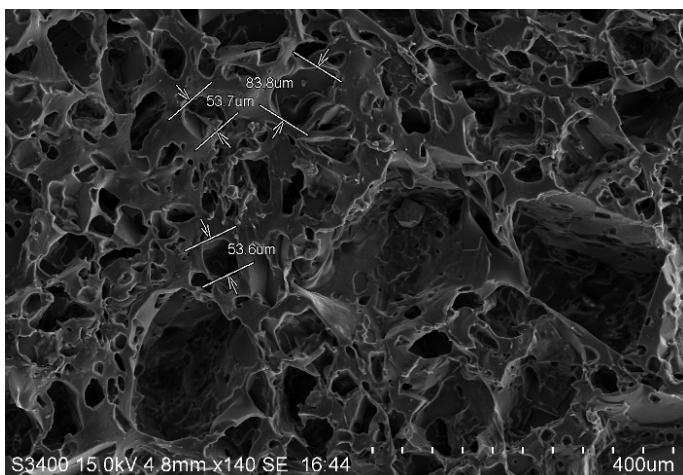
FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

**Abstract.** The purpose of the study was to compare the physicochemical properties and morphology of gelatin scaffolds obtained by cross-linking with glutaraldehyde and ribose modified with sodium chloride. Materials and methods. The scaffolds were prepared by pouring gelatin using cross-linking agents - glutaraldehyde and ribose - and a leaching component - sodium chloride. Scanning electron microscopy was used to study the scaffold morphology. The time of onset and complete dissolution of the samples in distilled water and in a 0.25% trypsin solution at a temperature of 37°C were compared to assess the physical properties of the scaffolds. Results. Gelatin scaffolds with glutaraldehyde showed the highest thermal stability and enzymatic stability. According to the results of scaffold morphology assessment in the sample with ribose and salt in the ratio of 1:2 by weight, numerous pores were 63,7±20,1µm, in the samples with ribose and salt in the ratio of 1:3 by weight, pores with an average size of 75,5±12,4 µm. Samples with glutaraldehyde and salt in a ratio of 1:9 by weight had pores with 72,8±21,7 µm diameter. Evaluation of the physicochemical properties of scaffolds with ribose and salt in a ratio of 1:2 showed, that the time for complete decomposition of the samples in distilled water was 11520±30 min, in a solution of 0.25% trypsin - 69±10 min. When evaluating the physicochemical properties of scaffolds, the time for complete decomposition of gelatin samples with ribose and salt in a ratio of 1:3 in distilled water was 11520±30 min, in a solution of 0.25% trypsin the time was 37±10 min. When assessing the physicochemical properties of scaffolds with glutar and salt in a ratio of 1:9, the time of complete decomposition of the samples in distilled water was 1296±30 min, in a solution of 0.25% trypsin, the time was 1455±30 min. Conclusion. The physicochemical properties and morphology of scaffolds made of gelatin with ribose and sodium chloride in a ratio of 1:2 by weight are comparable with the physicochemical properties and morphology of scaffolds modified with glutaraldehyde. Because-of the safety of the components, physical stability and rich architectonics, scaffolds which were made with gelatin, ribose and sodium chloride in the ratio 1: 2 by weight were found to be the most acceptable for further colonization of cells.

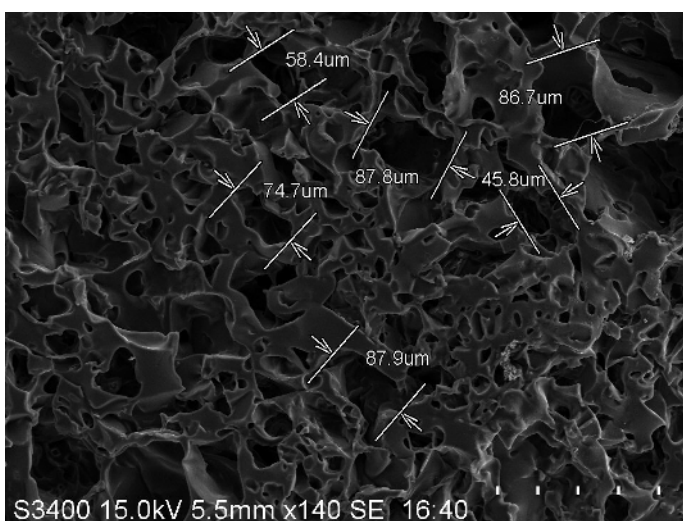
**Key words:** tissue engineering, scaffold, gelatin.

**For citation:** Barannikov S.V., Spirina Yu.A., Leonov D.V., Kislitsky V.M., Ustinov E.M. Comparison of physical properties and 3d-architectonics of gelatinous scaffolds obtained by combining different modification and leaching methods. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 61-65. (In Russ.). DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_61.

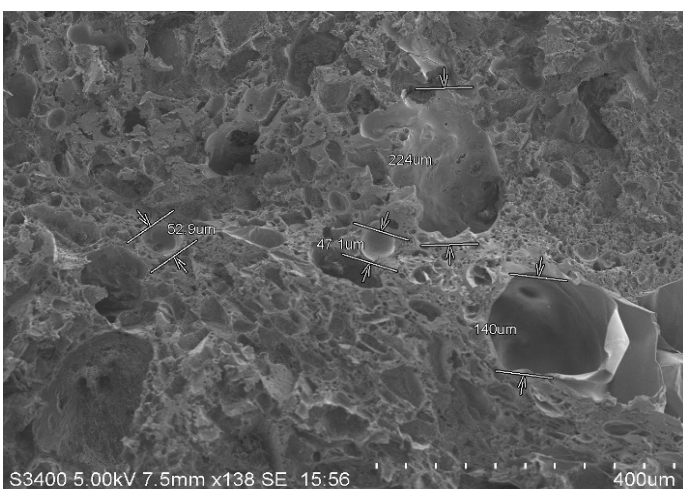




**Рисунок 1.** Экспериментальный образец из группы «желатин 20% + 4,5% рибоза + хлорид натрия 1:3». Исследование путём сканирующей электронной микроскопии, увеличение x140. Выявлены многочисленные поры со средним размером  $63,7 \pm 20,1$  мкм.



**Рисунок 2.** Экспериментальный образец из группы «желатин 20% + 4,5% рибоза + хлорид натрия 1:2». Исследование путём сканирующей электронной микроскопии, увеличение x140. Выявлены поры со средним размером  $75,5 \pm 12,4$  мкм.



**Рисунок 3.** Контрольный образец из группы «желатин 20% + глутаровый альдегид 1% + хлорид натрия 1:9». Исследование путём сканирующей электронной микроскопии, увеличение x186. Выявлены поры со средним размером  $72,8 \pm 21,7$  мкм.

Module™ Sputter Coater, США). Для исследования использовались условия высокого вакуума ( $< 1$  Па) при напряжении от 5 kV до 30 kV.

**Морфологическое исследование.** Для исследования структуры скаффолдов был использован сканирующий электронный микроскоп Hitachi S-3400N (Япония). Параметры оценки: размер и количество пор, наличие сообщений между порами.

**Исследование физических свойств.** Для изучения термостабильности и ферментативной устойчивости скаффолды инкубировали в  $dH_2O$  при температуре  $37^\circ C$  и фиксировали время от начала погружения до полного растворения. Ферментативную устойчивость изучали путем погружения скаффолдов в 0,25% раствор трипсина при  $t 37^\circ C$ . Изменения оценивались макроскопически с фиксацией времени в момент полного растворения в растворе.

Для оценки стерильности полученных скаффолдов с использованием агара Сабуро (НИЦФ, Санкт-Петербург) для оценки грибковой контаминации и тиогликолевой среды (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск) – для оценки контаминации аэробной и анаэробной микрофлоры. Оценку роста микрофлоры проводили в течение 14 дней. За это время все образцы сохранили свою стерильность, что говорит о стерильности полученных скаффолдов и возможности их использования на лабораторных животных.

**Статистический анализ данных.** Данные обрабатывали с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010, использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Уровень статистической значимости  $p$  принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Для порообразования опытным путем подобрано оптимальное соотношение желатина к NaCl, равное 1:9 по массе. Скаффолд с глутаровым альдегидом характеризуется высокопористой архитектурой (рис. 3), высокой термостабильностью и ферментативной устойчивостью (табл.). Но, несмотря на физическое и химическое постоянство получаемых каркасов, такой способ имеет ряд ключевых недостатков: глутаровый альдегид цитотоксичен, а методы инактивации альдегидной группы отчасти неэффективны [18]. Все это ограничивает применение подобных скаффолдов как для культивирования на них клеточных культур, так и, потенциально, для трансплантации в живой организм. Несмотря на это данная модификация может рассматриваться как референсный контроль для других модифицирующих агентов. Кроме глутарового альдегида существует множество других более безопасных сшивающих агентов. Мы выбрали наиболее доступный – рибозу. Среди образцов желатина, модифицируемых рибозой с выщелачиванием хлоридом натрия в соотношениях 1:2 и 1:3 по массе, первое показало лучший результат по ферментативной устойчивости и по морфологии пор (рис. 1; рис. 2; табл.).

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что оптимальной является модификация желатина рибозой с NaCl в соотношении 1:2 по массе. Данное сочетание компонентов улучшило физические свойства и пористость скаффолдов.

Дополнительно была проведена оценка стерильности полученных скаффолдов с использованием агара Сабуро (НИЦФ, Санкт-Петербург) для оценки грибковой контаминации и тиогликолевой среды (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск) –

для оценки контаминации аэробной и анаэробной микрофлоры. Оценку роста микрофлоры проводили в течение 14 дней. За это время все образцы сохранили свою стерильность, что говорит о стерильности полученных скаффолдов и возможности их использования на лабораторных животных.

### Заключение

Сравнительный анализ физико-химической устойчивости желатиновых скаффолдов с глутаровым альдегидом и с рибозой показал, что биологические сшивающие агенты немногим уступают синтетическим. Благодаря богатой 3D-архитектонике каркасов и стерильности они пригодны для заселения клетками.

### Литература

- 1.Целуйко С.С., Кушнарев В.А. Регенеративная медицина: достижения и перспективы.// Амурский медицинский журнал. 2016. № 1 (13). С. 7–15.
- 2.Олифирова О.С., Козка А.А. Способ оптимизации лечения ран различного генеза.// Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. №2. С.80-83.
- 3.Olifirova O.S., Kozka A.A., Volosenkova E.A. Possibilities of therapy optimization of patients with superficial burning wounds.// Амурский медицинский журнал. 2017. №3 (19). С. 140-141.
- 4.Metcalf A.D., Ferguson M.W. Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair.// Biomaterials. 2007. Vol.28, №34. P.5100-5113. <http://www.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.07.031>
- 5.Su K., Wang C. Recent advances in the use of gelatin in biomedical research.// Biotechnol Lett. 2015. Vol.37, №11. P.2139-2145. <http://www.doi.org/10.1007/s10529-015-1907-0>
- 6.Jaipan P., Nguyen A., Narayan R.J. Gelatin-based hydrogels for biomedical applications.// MRS Commun. 2017. Vol.7. P. 416–426.
- 7.Van Den Bulcke A.I., Bogdanov B., Rooze N.D., Schacht E.H., Cornelissen M., Berghmans H. Structural and Rheological properties of methacrylamide modified gelatin hydrogels.// Biomacromolecules. 2000. Vol.1. P. 31–38.
- 8.Hoque M.E., Nuge T., Tshai K. Y., Nordin N., Prasad V. Gelatin Based Scaffolds For Tissue Engineering – A review.// Polymers Research Journal. 2015. Vol.9. P.15-32.
- 9.Afewerki S., Sheikhi A., Kannan S., Ahadian S., Khademhosseini A. Gelatin-polysaccharide composite scaffolds for 3D cell culture and tissue engineering: Towards natural therapeutics.// Bioeng Transl Med. 2018. Vol.4, №1. P. 96-115. <http://www.doi.org/10.1002/btm2.10124>
- 10.Садовой М.А., Ларионов П.М., Самохин А.Г., Рожнова О.М. Клеточные матрицы (скаффолды) для целей регенерации кости: современное состояние проблемы.// Хирургия позвоночника. 2014; Т.2. С.79–86.
- 11.Loh Q.L., Choong C. Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size.// Tissue engineering. Part B, Reviews. 2013. Vol.19, №6. P.485-502. <http://www.doi.org/10.1089/ten.TEB.2012.0437>
- 12.Theocharis A.D., Skandalis S.S., Gialeli C., Karamanos N.K. Extracellular matrix structure.// Adv Drug Deliv Rev. 2016. Vol.1, №97. P.4-27. <http://www.doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>
- 13.Poursamar S.A., Lehner A.N., Azami M., Ebrahimi-Barough S., Samadikuchaksaraei A., Antunes A.P. The effects of crosslinkers on physical, mechanical, and cytotoxic properties of gelatin sponge prepared via in-situ gas foaming method as a tissue engineering scaffold.// Mater Sci Eng C Mater Biol. 2016. Vol.63. P.1-9. <http://www.doi.org/10.1016/j.msec.2016.02.034>.

- 14.Roy R., Boskey A., Bonassar L.J. Processing of type I collagen gels using nonenzymatic glycation.// J Biomed Mater Res A 2010. Vol.93 №3. P.843–851. <http://www.doi.org/10.1002/jbm.a.32231>
- 15.Lee S.B., Kim Y.H., Chong M.S., Hong S.H., Lee Y.M. Study of gelatin-containing artificial skin V: fabrication of gelatin scaffolds using a salt-leaching method.// Biomaterials. 2005. Vol.26, №14. P.1961-1968. <http://www.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.06.032>
- 16.Azami M., Rabiee M., Moztafzadeh F. Glutaraldehyde crosslinked gelatin/hydroxyapatite nanocomposite scaffold, engineered via compound techniques.// Polym Compos. 2010. Vol.31, №12. P.2112–2120. <http://www.doi.org/10.1002/pc.21008>.
- 17.Gostynska N., Shankar G., Campodoni E., Panseri S., Montesi M., Sprio S., Kon E., Marcacci M., Tampieri A., Sandri M. 3D porous collagen scaffolds reinforced by glycation with ribose for tissue engineering application.// Biomedical Materials. 2017. Vol.12, №5. P.055002. <http://www.doi.org/10.1088/1748-605X/aa7694>.
- 18.Yang G., Xiao Z., Long H., Ma K., Zhang J., Ren X., Zhang J. Assessment of the characteristics and biocompatibility of gelatin sponge scaffolds prepared by various crosslinking methods.// Sci Rep. 2018. Vol.8, №1. P.1616. <http://www.doi.org/10.1038/s41598-018-20006-y>

### References

- 1.S.S. Tseluyko, V.A. Kushnarev Regenerative biological medicine: achievements and prospects. Amur Medical Journal. 2016; 1(13):7-15. 23. (in Russian)
- 2.Olifirova O.S., Kozka A.A. A method for optimizing the treatment of wounds of various origins. Pacific medical journal. 2019; 2:80-83. (in Russian)
- 3.Olifirova O.S., Kozka A.A., Volosenkova E.A. Possibilities of therapy optimization of patients with superficial burning wounds. Amur Medical Journal. 2017; 3(19):140-141. (in Russian)
- 4.Metcalf A.D., Ferguson M.W. Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair. Biomaterials. 2007; 28(34):5100-13. <http://www.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.07.031>
- 5.Su K., Wang C. Recent advances in the use of gelatin in biomedical research. Biotechnol Lett. 2015; 37(11):2139-45. <http://www.doi.org/10.1007/s10529-015-1907-0>
- 6.Jaipan P., Nguyen A., Narayan R.J. Gelatin-based hydrogels for biomedical applications. MRS Commun. 2017; 7:416–426.
- 7.Van Den Bulcke A.I., Bogdanov B., Rooze N.D., Schacht E.H., Cornelissen M., Berghmans H. Structural and Rheological properties of methacrylamide modified gelatin hydrogels. Biomacromolecules. 2000; 1:31–38.
- 8.Hoque M.E., Nuge T., Tshai K. Y., Nordin N., Prasad V. Gelatin Based Scaffolds For Tissue Engineering – A review. Polymers Research Journal. 2015; 9:15-32.
- 9.Afewerki S., Sheikhi A., Kannan S., Ahadian S., Khademhosseini A. Gelatin-polysaccharide composite scaffolds for 3D cell culture and tissue engineering: Towards natural therapeutics. Bioeng Transl Med. 2018; 4(1):96-115. <http://www.doi.org/10.1002/btm2.10124>
- 10.Sadovoy M.A., Larionov P.M., Samokhin A.G., Rozhnova O.M. Cellular matrices (scaffolds) for bone regeneration: state of the art. Hir. Pozvonoc. 2014; (2):79–86.
- 11.Loh Q.L., Choong C. Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size. Tissue engineering. Part B, Reviews. 2013; 19(6):485-502. <http://www.doi.org/10.1089/ten.TEB.2012.0437>
- 12.Theocharis A.D., Skandalis S.S., Gialeli C., Karamanos N.K. Extracellular matrix structure. Adv Drug Deliv Rev. 2016; 1(97):4-27. <http://www.doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>

УДК: 616.9(571.61)

Г.И. Чубенко<sup>1</sup>, Л.С. Слепцова<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России<sup>1</sup>  
г. БлаговещенскГАУЗ АО «Амурская областная  
инфекционная больница»<sup>2</sup>  
г. Благовещенск**СТРУКТУРА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В  
АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ**

13. Poursamar S.A., Lehner A.N., Azami M., Ebrahimi-Ba-rough S., Samadikuchaksaraei A., Antunes A.P. The effects of crosslinkers on physical, mechanical, and cytotoxic properties of gelatin sponge prepared via in-situ gas foaming method as a tissue engineering scaffold. *Mater Sci Eng C Mater Biol.* 2016; 63:1-9. <http://www.doi:10.1016/j.msec.2016.02.034>.

14. Roy R., Boskey A., Bonassar L.J. Processing of type I collagen gels using nonenzymatic glycation. *J Biomed Mater Res A.* 2010; 93(3):843–851. <http://www.doi.org/10.1002/jbm.a.32231>

15. Lee S.B., Kim Y.H., Chong M.S., Hong S.H., Lee Y.M. Study of gelatin-containing artificial skin V: fabrication of gelatin scaffolds using a salt-leaching method. *Biomaterials.* 2005; 26(14):1961-1968. <http://www.doi:10.1016/j.biomaterials.2004.06.032>

16. Azami M., Rabiee M., Moztafzadeh F. Glutaraldehyde crosslinked gelatin/hydroxyapatite nanocomposite scaffold, engineered via compound techniques. *Polym Compos.* 2010; 31(12):2112–2120. <http://www.doi:10.1002/pc.21008>.

17. Gostynska N., Shankar G., Campodoni E., Panseri S., Montesi M., Sprio S., Kon E., Marcacci M., Tampieri A., Sandri M. 3D porous collagen scaffolds reinforced by glycation with ribose for tissue engineering application. *Bio-medical Materials.* 2017; 12(5):055002. <http://www.doi:10.1088/1748-605X/aa7694>.

18. Yang G., Xiao Z., Long H., Ma K., Zhang J., Ren X., Zhang J. Assessment of the characteristics and biocompatibility of gelatin sponge scaffolds prepared by various crosslinking methods. *Sci Rep.* 2018; 8(1):1616. <http://www.doi.org/10.1038/s41598-018-20006-y>

**Координаты для связи**

Баранников Сергей Владимирович, ассистент кафедры гистологии и биологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: barannikovsv97@amursma.su

Спирина Юлия Алексеевна, студентка 5 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Леонов Денис Викторович, студент 6 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Кислицкий Владислав Михайлович, студент 6 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Устинов Егор Михайлович, студент 6 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Статья поступила в редакцию 09.02.2022, принята после рецензирования 16.02.2022; принята к публикации 18.02.2022.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются важнейшей проблемой практического здравоохранения, как для детей, так и для взрослых. Среди всех инфекционных патологий острые кишечные инфекции составляют 20% [1]. По МКБ-10 кишечные инфекции стоят на первом месте в перечне инфекционных заболеваний [5]. По данным ВОЗ, в мире ежегодно болеют острыми желудочно-кишечными инфекционными болезнями (диареями) более 1 млрд человек, из которых 65-70% составляют дети в возрасте до 5 лет [8]. Их развитие существенно ухудшает самочувствие пациентов [3, 9] и даже может привести к гибели в случае несвоевременного обращения за медицинской помощью. ОКИ характеризуются полиэтиологичностью [2, 7]. Их структура определяется возрастом больных, эпидемиологической ситуацией и социально-экономическими условиями жизни [6]. Расшифровка этиологии кишечных инфекций имеет важнейшее значение при формировании тактики их лечения и профилактики.

Цель исследования: изучение динамики острых кишечных инфекций в Амурской области по данным госпитализации в ГАУЗ АО «Амурская областная инфекционная больница» за период 2017-2019 гг.

**Материалы и методы**

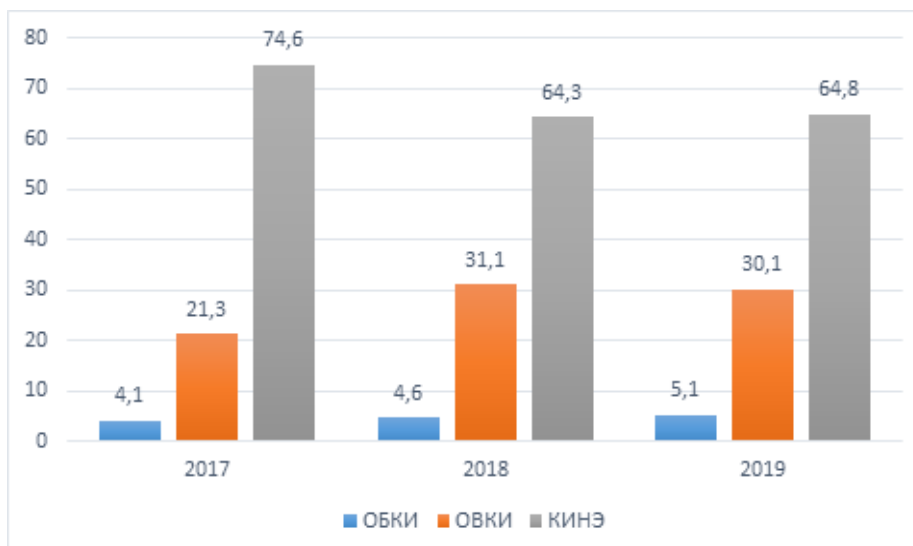
Базовым методом этиологической диагностики острых кишечных инфекций являлся бактериологический метод с выделением чистой культуры возбудителя на плотных питательных

**Резюме.** Изучены динамика и этиологическая структура острых кишечных инфекций (ОКИ) по данным госпитализации в ГАУЗ АО «Амурская областная инфекционная больница» за период 2017-2019 гг. Исследования материалов проводили бактериологическим, иммунохроматографическим и иммуноферментным методами.

Зарегистрирован рост числа острых кишечных инфекций с резким увеличением вирусных инфекций. Количество заболевших вирусными ОКИ среди детей кратно выше по сравнению со взрослыми. В структуре бактериальных ОКИ ведущими этиологическими агентами являются сальмонеллы. В структуре вирусных ОКИ ведущими этиологическими агентами являются ротавирусы.

**Ключевые слова:** бактериальные острые кишечные инфекции, вирусные острые кишечные инфекции, сальмонеллы, ротавирусы.

**Для цитирования:** Чубенко Г.И., Слепцова Л.С. Структура острых кишечных инфекций в Амурской области. *Амурский медицинский журнал.* 2022. №1. С. 65-68. DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_65.



**Рисунок 1. Структура острых кишечных инфекций по данным госпитализации в ГАУЗ АО «Амурская областная инфекционная больница».**

средах. В качестве дополнительных методов выступали иммунохроматографический анализ (ИХА) и иммуноферментный анализ (ИФА).

В качестве материала для исследования выступали испражнения и рвотные массы пациентов, обратившихся за медицинской помощью в ГАУЗ АО «Амурская областная инфекционная больница» (Благовещенск), а также респективные исследования полученных данных. Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов вариационной статистики и прикладного пакета программ Statistica 5 for Windows, 2000.

#### Результаты и обсуждение

При изучении структуры ОКИ у жителей Амурской области по данным госпитализации в ГАУЗ АО «Амурская областная инфекционная больница» за период 2017-2019 гг. было выделено три группы: бактериальные, вирусные и кишечные инфекции не выявленной этиологии. Среди заболевших пациенты детского возраста составили 80,8% случаев и взрослые – 19,2% от их общего числа. Число детей, заболевших бактериальными ОКИ, превышало таковое у взрослых и составило 52,7% против 47,2% соответственно. Среди заболевших вирусными ОКИ дети составили 83,2% случаев против 13,5% у взрослых, что в 6,2 раза выше. Данные показатели превышают таковые зарегистрированные в Хабаровском крае (78,8% случаев соответственно) [4].

При изучении динамики обнаружения

возбудителей по годам были отмечены определенные различия. Так, в 2017 г. 4,09% случаев приходилось на бактериальные кишечные инфекции, 21,37% случаев – на вирусные острые кишечные инфекции и остальные 74,6% случаев составили кишечные инфекции не выявленной этиологии.

В 2018 г. всего было зарегистрировано 4883 случая ОКИ, из них на бактериальные ОКИ приходилось 4,6% случаев, на вирусные – 31,1% случаев, острые кишечные инфекции не выявленной этиологии составили 64,3% случаев.

В 2019 г. был обнаружен 4571 случай ОКИ, из этого числа ОКИ бактериальной этиологии составили 5,1% случаев, вирусные – 30,1% случаев и 64,8% приходилось на острые кишечные инфекции не выявленной этиологии. Динамика ОКИ представлена на рисунке 1.

Как следует из представленных данных, зарегистрировано доминирующее положение вирусных кишечных инфекций при высокой частоте инфекций не выявленной этиологии. По сравнению с предыдущим периодом (2011-2016 гг.) отмечено сокращение доли ОКИ бактериального происхождения и существенный рост кишечных инфекций не выявленной этиологии [10]. Полученные результаты согласуются с данными официальной статистики – в 60-70% всех случаев ОКИ этиология болезни остается неизвестной [4].

При рассмотрении этиологии ОКИ внутри каждой группы обнаружено, что среди возбудителей бактериальных ОКИ ведущей группой возбудителей являлись

## STRUCTURE OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN THE AMUR REGION

G.I. Chubenko<sup>1</sup>, L.S. Sleptsova<sup>2</sup>

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, <sup>1</sup> Blagoveshchensk, Russian Federation; GAUZ JSC "Amur Regional Infectious Diseases Hospital"<sup>2</sup>, Blagoveshchensk, Russian Federation.

**Abstracts.** The dynamics and etiological structure of acute intestinal infections were studied according to the hospitalization in the Amur Regional Infectious Hospital, for the period 2017-2019. Studies of materials were carried out by bacteriological, immunochromatographic (IHA), immunoenzym (IFA) methods.

There has been an increase in the number of OTI with a sharp increase in viral infections. The number of cases of viral OKI among children is several times higher than in adults. In the structure of bacterial OCHI, the leading etiological agents are salmonella. In the structure of viral OKI, the leading etiological agents are rotaviruses.

**Key words.** Bacterial acute intestinal infections, Viral acute intestinal infections, Salmonella, Rotaviruses.

**For citation:** Chubenko G.I., Sleptsova L.S. Structure of acute intestinal infections in the Amur region. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 65-68. (In Russ.). DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_65.

**Таблица 1. Структура сальмонеллезных инфекций у жителей Амурской области за период 2017-2019 гг.**

Наименование возбудителя	Всего случаев	2017 г.		2018 г.		2019 г.	
		абс.	в %	абс.	в %	абс.	в %
<i>Sal. Enteritidis</i>	544	135	71,4	194	85,8	215	91,1
<i>Sal. Arizonae</i>	74	44	23,2	25	11,1	5	2,1
<i>Sal. Typhimurium</i>	29	8	4,2	6	2,6	15	6,3
<i>Sal. Choleraesuis</i>	2	1	0,5	0	0	1	0,4
Прочие	2	1	0,5	1	0,4	0	0
Итого:	651	189	29,0	226	34,7	236	36,2

**Таблица 2. Структура вирусных острых кишечных инфекций у жителей Амурской области за период 2017-2019 гг.**

Наименование возбудителя	Всего случаев	2017 г.		2018 г.		2019 г.	
		абс.	в %	абс.	в %	абс.	в %
<i>Rotavirus</i>	2869	885	91,8	1055	69,4	929	67,3
<i>Norovirus</i>	635	69	7,1	253	16,7	313	22,7
<i>Adenovirus</i>	330	10	1,03	186	12,2	134	9,7
Прочие	28	0	0	25	1,6	3	0,2
Итого:	3862	964	24,9	1519	39,3	1379	35,7

сальмонеллы. Данные представлены в таблице 1.

Таким образом, зарегистрировано достоверное ежегодное увеличение высева сальмонелл с максимумом в 2019 г. Доминирующим сероваром возбудителя являлся *Sal. Enteritidis*, что согласуется с данными литературы [9].

При рассмотрении динамики вирусных острых кишечных инфекций по годам, отмечен их рост с резким увеличением общего числа заболевших и максимумом – в 2018 г. Структура вирусных ОКИ представлена в таблице 2.

В составе этиологических агентов зарегистрированы представители семейств *Reoviridae*, *Caliciviridae*, *Adenoviridae*. Доминирующими возбудителями являлись ротавирусы, на них приходилось 74,3% случаев от общего числа всех вирусных ОКИ. Второе место по частоте обнаружения занимали норовирусы – 16,4% случаев и третье место приходилось на аденовирусы – 8,5% случаев.

Динамика обнаружения возбудителей острых вирусных кишечных инфекций по годам была неоднозначной. Отмечено постепенное снижение количества инфицированных ротавирусами, с максимумом в 2017 г., что составило 91,8% случаев, и минимумом в 2019 г. – 67,3% случаев. Количество инфицированных норовирусами имело другую направленность. Минимум обнаружения данных вирусов зарегистрирован в 2017 г. и максимум – в 2019 г., что соответственно составило 7,1% и 22,7% случаев. Число пациентов, инфицированных аденовирусами также возросло, но их максимум приходился на 2018 г. и составил 12,2% случаев.

#### Заключение

По результатам изучения структуры острых кишечных инфекций у жителей Амурской области по данным госпитализации в ГАУЗ АО «Амурская областная инфекционная больница» за период 2017-

2019 гг. сделаны следующие выводы.

1. Зарегистрирован общий рост числа ОКИ с резким увеличением заболеваний вирусной природы, при этом количество заболевших вирусными ОКИ среди детей в 6,2 раза выше по сравнению со взрослыми.

2. Ведущими этиологическими агентами продолжают оставаться ротавирусы при росте этиологической значимости норовирусов.

3. В структуре бактериальных ОКИ ведущими этиологическими агентами остаются сальмонеллы.

4. Рекомендовано более активно привлекать ПЦР для расшифровки ОКИ, что позволит значительно улучшить этиологическую диагностику.

#### Литература

1. Блог доктора Хасанского. <https://hasanskiy-dv.ru/ostrye-kishechnye-infekcii-jetiologija-jepidemiologija/>
2. Горелов А. В., Усенко Д. В. Ротавирусная инфекция у детей // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2008; 6: 78–84.
3. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Диагностика и лечение острых кишечных инфекций у детей. Методические рекомендации для врачей. Москва: РМАПО – 2012. – 47 с.
4. Молочный В.П., Заварцева Л.И., Подколзин А.Т., Резник В.И. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у детей г. Хабаровска // *Инфекционные болезни, иммунология и иммунотерапия*. <https://hasanskiy-dv.ru/kishechnaja-infekcija-habarovskij-kraj/>
5. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) <https://mkb-10.com/index.php?pid=1>
6. Острые кишечные инфекции в практике участкового педиатра и терапевта / С. Н. Орлова, В. Ф. Баликин, Н. Н. Шибачева, Е. Н. Копышева, А. А. Рябчикова, О. Р. Варникова, И. В. Тезикова, С. Е. Лебедев – Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, 2011. – 102 с.
7. Сайт Роспотребнадзора России <http://13.>

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ  
С ВРОЖДЕННОЙ ДИСФИБРИНОГЕМИЕЙ**

Под термином «дисфибриногенемия» в настоящее время понимают группу заболеваний с нарушением гемостаза, обусловленным аномалиями в структуре молекулы фибриногена наследственного или приобретенного генеза вследствие изменения белковой или углеводной части молекулы фибриногена (FI) [4]. Выделяют количественное и качественное нарушение образования фибриногена [7, 8, 11]. К количественным относят гипофибриногенемия (уровень фибриногена менее 1,8 г/л) и афибриногенемия (уровень фибриногена менее 0,1 г/л) [5].

Врожденные и наследственные формы недостаточности фибриногена впервые были описаны в 1920 г. [12]. В дальнейшем был установлен наследственный характер заболевания и вариабельность тяжести его клинических проявлений [13]. Первые мутации генов цепей фибриногена были описаны в 1999 г. [9].

Семейная афибриногенемия (отсутствие фибриногена в плазме крови) – редкое заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу [1]. Почти все больные с уровнем фибриногена в плазме ниже 0,15 г/л (15 мг%) – гомозиготы. У их родителей обычно обнаруживается умеренное снижение содержания фибриногена в плазме без каких-либо

**Резюме.** В работе представлен клинический случай крайне редкой патологии гемостаза – врожденной дисфибриногенемии, асимптомной. Длительно сохраняющаяся гипофибриногенемия, удлинение тромбинового времени и отсутствие других заболеваний – диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС, патология печени), – способных вызвать данные изменения, впоследствии – генетические исследования, позволили выставить диагноз: «врожденная дисфибриногенемия». При отсутствии клинических проявлений геморрагического синдрома заместительная терапия таким пациентам не проводится. При необходимости проведения оперативных вмешательств необходима заместительная терапия препаратами, содержащими концентрированный фибриноген. В случае высокого риска тромботических осложнений при применении этих препаратов, проводится их профилактика низкомолекулярными гепаринами. Под прикрытием такой терапии пациентке была проведена лапароскопическая овариоцистэктомия.

**Ключевые слова:** врожденная дисфибриногенемия, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Войцеховский В.В. Клиническое наблюдение пациентки с врожденной дисфибриногенемией. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 68-72.

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_68.

rospotrebnadzor.ru/content/virusnye-kishechnye-infekcii

8.Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей., 2013 - 688 с.: ил. [http://vmede.org/sait/?page=3&id=Infekcionnie\\_bolezni\\_ped\\_y4aikin](http://vmede.org/sait/?page=3&id=Infekcionnie_bolezni_ped_y4aikin)

9.Хохлова Н. И., Краснова Е. И., Проворова В. В., Васюнин А. В., Патурина Н.Г. Острые кишечные инфекции вирусной и бактериальной этиологии у детей: современные возможности диагностики и терапии, роль метабитиков //Лечащий врач 2018; 6: С. 33-39.

10.Чубенко Г.И., Слепцова Л.С., Ветлугаева Н.А. Динамика кишечных инфекций у детей/ Материалы XI Съезда ВН ПО ЭМП. «Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения» – г. Москва. –2017. – С. 347.

**References**

1.Dr. Hasansky's blog. <https://hasanskiy-dv.ru/ostrye-kishechnye-infekcii-jetiologija-jepidemiologija/>

2.Gorelov A.V., Usenko D.V. Rotavirus infection in children / Wpro. It's a good place to be. Pediatrics. 2008; 6: 78–84.

3.Mazankova L.N., Gorbunov S.G. Diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children. Methodical recommendations for doctors. Moscow: RMAPO - 2012. 47 s.

4.Molocnyy V.P., L.I., Podkolzin A.T., Reznik V.I. Etiological structure of acute intestinal infections in children in Khabarovsk/ Infectious diseases, immunology and immunotherapy. <https://hasanskiy-dv.ru/kishechnaja-infekcija-habarovskij-kraj/>

5.Mezhdunarodnaya klassifikaciya boleznej 10-go peresmotra (МКБ-10) <https://mkb-10.com/index.php?pid=1>

6.Acute intestinal infections in the practice of the district pediatrician and therapist / S. N. Orlov, V. F. Balikin, N. N. Shibacheva, E. N. Kopysheva, A. A. Ryabchikova, O.R. Varnikova, I.V. Tezikova, S. E. Lebedev - Ivanovo: GOU VPO IvGMA Roszdrav, 2011. 102 s.

7.SajtRospotrebnadzoraRossii<http://13.rospotrebnadzor.ru/content/virusnye-kishechnye-infekcii>

8.Uchaikin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. Infectious Diseases in Children., 2013 - 688 s.: [http://vmede.org/sait/?page=3&id=Infekcionnie\\_bolezni\\_ped\\_y4aikin](http://vmede.org/sait/?page=3&id=Infekcionnie_bolezni_ped_y4aikin)

9.Khokhlova N.I., Krasnova E.I., Provorova V.V., Vasyunin A.V., Paturina N.G. Acute intestinal infections of viral and bacterial etiology in children: modern diagnostic and therapy capabilities, the role of metabiotics /Physician 2018; 6: S. 33-39.

10.Chubenko G.I., Sleptsova L.S., Vetlugaeva N.A. Dynamics of intestinal infections in children / Materials XI Congress of the BN on EMF. «Ensuring Epidemiological Well-Being: Challenges and Solutions» - Moscow. , 2017. - S.347.

**Координаты для связи**

Чубенко Галина Ивановна, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-м.н., профессор. E-mail: chubenkogiy@yandex.ru.

Слепцова Людмила Семеновна, врач-бактериолог высшей категории, ГАУЗ АО «Амурская областная инфекционная больница», г. Благовещенск.

Статья поступила в редакцию 05.07.2021, статья принята после рецензирования 25.01.2022; принята к публикации 02.02.2022.

геморрагических проявлений. Кровоточивость при афибриногенемии обычно не очень резко выражена, микроциркуляторная. У некоторых больных плохо заживают раны [5].

Врожденные дисфибриногенемии – крайне редкие заболевания. Дефициты I, II, V, VII, X, XI и XIII факторов свертывания крови составляют 3-5% от всех наследственных нарушений плазменного гемостаза [2, 3, 5, 11]. Среди них дефицит фибриногена встречается у 8-12% больных [11].

В каждом случае выявления а- или гипофибриногенемии врачу следует в первую очередь думать не о генетически обусловленном дефиците этого белка, а о более часто встречающемся в клинической практике приобретенных формах указанной патологии, обусловленных либо ДВС-синдромом, либо печеночной патологией [2]. Лишь при полном отсутствии каких-либо клинико-лабораторных признаков этих синдромов и вызывающих их заболеваний становится правомочной диагностика наследственного нарушения синтеза фибриногена. Диагноз таких наследственных форм подтверждается стабильной, пожизненной недостаточностью фактора I, а также гипофибриногенемией у родителей и других кровных родственников больного [1, 2].

Многие дисфибриногенемии, несмотря на выраженное нарушение свертываемости крови, не вызывают кровоточивости или обуславливают минимальную наклонность к ней [1, 4]. Как правило, дисфибриногенемия не требует медикаментозного лечения [1, 4]. Кровотечения из слизистых оболочек и после удаления зубов обычно предупреждают и купируют умеренными дозами аминокaproновой кислоты, орошениями 5% раствором этого препарата кровоточащей поверхности, тампонадой лунки зуба гемостатической губкой с тромбином [1]. Специфическая заместительная терапия показана при больших кровотечениях, а также во время и после хирургических вмешательств либо концентрированной сухой плазмы, либо раствором фибриногена (1 л плазмы эквивалентен 3,0–3,5 г фибриногена) [1]. Для обеспечения надежного гемостаза первая доза фибриногена должна составлять 0,06 г/кг массы тела в сутки, что обеспечивает повышение концентрации этого белка с 0 до 1,5 г/л в плазме больного. Повторные введения фибриногена делают через 2-3 дня, поскольку период полувыведения этого белка в плазме реципиента колеблется в пределах от 3

до 4,8 дней [1]. Поддерживающие дозы препарата, вводимые через каждые 2 дня, должны быть вдвое меньше первоначальной и составляют 0,03-0,04 г/кг массы тела [1].

При тяжелой дисфибриногенемии с развитием обильной кровоточивости перед удалением зубов или другим оперативным вмешательством средством выбора является трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата или, что более эффективно, криосупернатанта [4]. Надежный гемостаз обеспечивается при назначении СЗП в дозе 25 ЕД/кг (25 мл/кг массы) или криопреципитата из расчета 2-4 дозы/10 кг массы тела [4]. Поскольку T1/2 фибриногена составляет 96-144 ч, то в последующем препараты, содержащие данный белок, вводят 1 раз в 2-3 дня, но в меньшей дозе (СЗП 5-10 мл/кг, криопреципитат 1 доза/15 кг массы), по необходимости проводятся повторные введения упомянутых препаратов через 2-3 суток с целью достижения надежного гемостатического эффекта [4].

Необоснованного введения плазмы и фибриногена следует избегать, поскольку у части больных афибриногенемиями и дисфибриногенемиями это может вызвать появление антител [1].

Наследственная гипофибриногенемия не имеет протективного эффекта относительно риска развития тромбозов, гипофибриногенемия может сочетаться с качественным дефектом структуры фибриногена вследствие миссенс-мутаций, что приводит к нарушению его антикоагулянтных свойств и определяет тромбогенность [6].

В виду крайней редкости данной патологии приводим наблюдение из личной практики.

Пациентка М., 1990 г.р., обратилась к гематологу в августе 2018 г. по поводу изменений, выявленных в коагулограмме (снижение фибриногена менее 1 г/л, удлинение тромбинового времени) при подготовке к оперативному вмешательству. Из анамнеза известно, что с детства страдает детским церебральным параличом (ДЦП). Со слов пациентки и ее матери, каких-либо кровотечений у пациентки никогда не было, даже в 2009 г., когда проводили оперативное вмешательство по удалению липомы в области головы. Других оперативных вмешательств, экстракций зубов не отмечает. Тем не менее, как следует из выписки от августа 2007 г., когда получала лечение по пово-

## CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT WITH CONGENITAL DYSFBRINOGENEMIA

V.V. Voitsekhovskiy

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

**Abstract.** The work demonstrates a clinical case of an extremely rare pathology of hemostasis – congenital asymptomatic dysfibrinogenemia. Long-term hypofibrinogenemia, the lengthening of thrombin time and the absence of other diseases (disseminated intravascular coagulation, liver pathology) capable of causing these changes, subsequently genetic studies allowed the researchers to diagnose congenital dysfibrinogenemia. In the absence of clinical manifestations of hemorrhagic syndrome, replacement therapy is not performed in such patients. If it is necessary to carry out surgical interventions, substitution therapy with drugs containing concentrated fibrinogen is obligatory. In the case of a high risk of thrombogenic complications when using these drugs, their prophylaxis is carried out with low molecular weight heparins. Under the guise of such therapy, the patient underwent a laparoscopic ovariocytectomy.

**Key words:** congenital dysfibrinogenemia, diagnosis, treatment

**For citation:** Voitsekhovskiy V.V. Clinical observation of a patient with congenital dysfibrinogenemia. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 68-72. (In Russ.).

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_68.

ду ДЦП в отделении неврологии ГБУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (АОДКБ), была осмотрена детским гематологом и выставлен диагноз «дизагрегационная тромбоцитопатия». При этом информации об исследовании системы гемостаза в выписке нет. Гематологом было рекомендовано курсовое лечение аскорутином и дициноном. Геморрагического синдрома на коже, кровотечения у пациентки не было, поэтому эту терапию не получала (со слов пациентки и ее матери). Как следует из предоставленных медицинских документов 90-2000-х гг., в то время уровень фибриногена был в пределах 2-3 г/л и не снижался менее 2 г/л.

В июле 2018 г. была обследована у гинеколога по поводу кисты левого яичника. Планировалось оперативное лечение, поэтому была исследована система гемостаза. Тогда впервые были диагностированы гипофибриногенемия и удлинение тромбинового времени.

Наследственность по материнской линии не отягощена, по линии отца наследственность неизвестна. Болезнь Боткина, онкологические и венерические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез – мидокалм, цефтриаксон – крапивница. Переливаний эритроцитарной массы не было.

Объективный статус. Сознание ясное. Состояние удовлетворительное. Температура тела 36,4°C. Телосложение правильное. Нормостенической конституции. Удовлетворительного питания. Кожный покров обычной окраски и влажности. Геморрагического синдрома на коже и видимых слизистых нет. Пробы «щипка» и «жгута» отрицательные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Язык – чистый, влажный. Мышечная система развита удовлетворительно. Суставы не изменены. Движения в суставах и в позвоночнике в полном объеме. Грудная клетка правильной формы, симметрично участвует в акте дыхания. ЧД – 18 в минуту. При сравнительной перкуссии над всей поверхностью легких определяется ясный легочный звук. Область сердца не изменена, ритм правильный, тоны приглушены. ЧСС – 78 в минуту. АД – 120/80. При пальпации живот мягкий безболезненный, печень – нижний полюс пальпируется по краю правой реберной дуги, селезенка пальпаторно не определяется. Стул и диурез – без особенностей.

Неврологический статус. Речевой дефект. ЧМН-глазные щели DS, зрачки D=S, движения глазных яблок в полном объеме, нистагма, диплопии, гемианопсии нет, сглажена правая носогубная складка, девиация языка вправо, элементы дисфагии, гипертонус мышц шеи, конечностей, больше – в правых, с контрактурами в кистях, гиперкинез головы, походка спастическая. Рефлексы с рук и ног SD, симптом Бабинского, чувствительных нарушений не выявлено. Координаторные пробы выполняет с интенционным дрожанием, удовлетворительно.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 142 г/л, эритроциты –  $4,41 \times 10^{12}/л$ , гематокрит – 40,6%, тромбоциты –  $223,0 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $8,10 \times 10^9/л$ , сегментоядерные – 52%, эозинофилы – 3%, лимфоциты – 45%, СОЭ – 4 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АСАТ – 25,3 ед., АЛАТ – 8,8 ед., холестерин – 4,24 ммоль/л, общий белок – 70 г/л, креатинин – 73 мкмоль/л, мочевины – 4,2 ммоль/л, глюкоза – 5,23 ммоль/л, амилаза – 82, общий билирубин – 8,5, прямой – 4,6, непрямой – 3,9 мкмоль/л.

Клинический анализ мочи – без особенностей.

Коагулограмма от 19.10.2018 г.: АЧТВ – 33,5 сек. (норма – 25-35 сек.), РФМК – отрицательно, протромбиновое время – 17 сек. (11-17 сек.), тромбиновое время – 33 сек. (11-15 сек.), фибриноген – 0,8 сек. (2-4 сек.). Антитромбин III – 96% (80-120%). Заключение: гипофибриногенемия с увеличением тромбинового времени (на фоне снижения фибриногена).

Коагулограмма от 24.10.2018 г.: АЧТВ – 26,2 сек. (норма – 26-38 сек.), протромбиновое время – 15 сек. (12-18 сек.), протромбин по Квику – 92,6 (70-130), МНО – 1,02, тромбиновое время – 43,2 сек. (14-21 сек.), фибриноген – 0,8 г/л (2-4 г/л), РФМК – отрицательно, фактор VIII – 112% (50-200%), антиген фактора Виллебранда – 116,5% (50-160%), фактор IX – 92%, агрегация тромбоцитов на агрегометре: АДФ радиус – 13,23 (5,7-9,5), АДФ% – 50,39% (43-61%), адреналин радиус 8,6 (5,4-8,5), адреналин % – 39,4% (36-56%), коллаген радиус – 15,68 (6,6-12,8), коллаген % – 91,55% (57-72%), ристомицин радиус – 12,76 (7,6-10,2), ристомицин % – 81,53 (59-84%). Заключение: гипокоагуляция в 3 фазе плазменного гемостаза. Гипофибриногенемия. РФМК в норме. Индуцированная агрегация тромбоцитов с АДФ, адреналином и ристомицином в норме, с коллагеном – немного повышена.

Коагулограмма от 8.11.2018 г.: АЧТВ – 31 сек. (норма – 25-35 сек.), РФМК – отрицательно, протромбиновое время – 17,3 сек. (14-18 сек.), тромбиновое время – 21 сек. (9-12 сек.), фибриноген – 0,89 г/л (2-4 г/л), протеин С – 0,73% (0,7-1,3%), МНО – 1,24.

Тромбоэластограмма от 8.11.2018 г. Заключение: образец крови находится в состоянии умеренной гипокоагуляции, плотность и стабильность сгустка соответствуют графической норме.

Коагулограмма от 11.01.2019 г.: АЧТВ – 26,9 сек. (норма – 24-34 сек.), тромбиновое время – 43,2 сек. (14-21 сек.), протромбин по Квику – 93,7% (70-130%), протромбиновое время – 14,9 сек. (12-18 сек.), МНО – 1,01, фибриноген – 0,5 г (2-4 г/л), РФМК – нет.

Коагулограмма 25.02.2019 г.: АЧТВ – 29 сек. (норма 25-35 сек.), тромбиновое время – 26 сек. (9-13 сек.), протромбиновое время – 16,2 сек. (14-18 сек.), МНО – 1,01, фибриноген – 0,6 г/л (2-4 г/л), РФМК – нет. Антитромбин 3-104% (80-120%). Заключение – нормокоагуляция по АЧТВ и протромбиновому тесту, сохраняется гипофибриногенемия и на этом фоне – удлинение тромбинового времени.

Тромбоэластограмма от 25.02.2019 г. Заключение – нормокоагуляция.

Генетические полиморфизмы, связанные с риском развития тромбофилии, – F2-гетерозигота, IT-GA2-гетерозигота, PAI-1-гетерозигота.

ПЦР-анализ (15.01.2019 г.): HBV – не обнаружен, HCV – не обнаружен, HDV – не обнаружен, HAV – не обнаружен.

Белковые фракции: альбумин – 61,6%,  $\alpha_1$  – 3,7%,  $\alpha_2$  – 6,2%,  $\beta$  – 8,4%,  $\gamma$  – 20,1%, АГК – 1,6.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – без патологии.

Проведено полное обследование для исключения причин вторичной гипофибриногенемии, патологии печени и других заболеваний не выявлено.

УЗИ органов малого таза. Тело матки



определяется. Расположено по оси. Контур четкий, ровный. Длина 45 мм, ширина 32 мм, толщина 47 мм. Объем 35,40 см<sup>3</sup>. Эхоструктура миометрия: однородный. Эндометрий толщиной 7,0 мм. Эхоструктура эндометрия: однородный соответствует пролиферативной фазе менструального цикла. Полость матки: не расширена, не деформирована. Шейка матки цилиндрической формы, цервикальный канал расширен до 3 мм, в просвете анэхогенное однородное содержимое. Длина 35 мм, ширина 25 мм, толщина 29 мм. Объем: 13,27 см<sup>3</sup>. Эхоструктура однородная. Правый яичник: длина 33 мм, ширина 16 мм, толщина 17 мм. Объем 4,69 см<sup>3</sup>. Положение – в типичном месте. Фолликулярный комплекс: в эхографическом срезе 5 фолликулов, максимальный – 6 мм в диаметре. Левый яичник: длина 58 мм, ширина 35 мм, толщина 49 мм, объем 52,02 мм<sup>3</sup>. Положение – в типичном месте. Фолликулярный комплекс: в эхографическом срезе 3 фолликула, максимальный – 10 мм в диаметре. Большую часть объема яичника занимает кистозно-солидная структура размерами 56x33x38 мм, при ЦДК с кровотоком по периферии. Дополнительное образование в полости малого таза: в левом яичнике. Свободная жидкость в малом тазу: не определяется. Заключение: эхографически образование левого яичника кистозно-солидного характера (тератома?). Незначительно расширен цервикальный канал.

Гинеколог: киста левого яичника. Рекомендовано оперативное лечение. Анализ крови на онкомаркеры СА 125.

Невролог: спастический церебральный паралич, симптоматическое лечение курсами (ноотропы, сосудистые, витамины, миорелаксанты).

На основании лабораторного исследования (длительно сохраняющаяся гипофибриногенемия, удлинение тромбинового времени) и при отсутствии других заболеваний, способных вызвать данные изменения, пациентке был выставлен диагноз: «врожденная гипофибриногенемия». «Нормальные» показатели фибриногена в анализах детского возраста были объяснены старыми методами его определения. Сегодня уровень фибриногена определяется с помощью автоматического анализатора гемостаза.

На этом фоне, геморрагического синдрома на коже и видимых слизистых не выявлено. Кровотечений не было. Месячные обычные для пациентки, по 6 дней. Гиперполименоррагий не было.

С учетом быстрого роста и больших размеров кисты яичника принято решение о выполнении эндоскопической операции по ее удалению в гинекологическом отделении ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (АОКБ) под прикрытием криопреципитата с целью повышения уровня фибриногена. Утром в день операции решено было ввести 6 доз криопреципитата. Одновременно было решено начать профилактику низкомолекулярными гепаринами (НМГ) с учетом выявленной мутации F2 (гетерозигота), обуславливающей высокий риск тромбообразования и того, что кроме фибриногена в криопреципитате содержится высокая концентрация фактора VIII, которого у пациентки 112%.

4.03.2019 г. с целью предоперационной подготовки было начато переливание криопреципитата. На введение первой дозы отмечена реакция в виде приступа удушья, развился бронхоспазм и отек Квинке. Проводилась соответствующая терапия.

Оперативное вмешательство было отложено до уточнения причин гипофибриногенемии и уточнения возможностей коррекции фибриногена.

В дальнейшем пациентка была отправлена на обследование в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России (Санкт-Петербург), где дополнительно было выполнено исследование F2 (73,9%), FV (81,8%), FVII (74,8%), FVIII (169%), фактор Виллебранда (160%), FIX (110%), FX(83%), фибриноген (0,79%), тромбиновое время (34 сек); проведены генетические исследования и выставлен диагноз: «врожденная дисфибриногенемия (асимптомная)». Было рекомендовано проводить гемостатическую терапию только при геморрагическом синдроме и необходимости проведения оперативного вмешательства. Так как в России не зарегистрированы препараты фибриногена, поддерживающую терапию при оперативном вмешательстве рекомендовано проводить криопреципитатом (предпочтительно от донора мужского пола, с микрофльтрацией) с премедикацией глюкокортикоидами и профилактикой тромботических осложнений НМГ.

Оперативное лечение: лапароскопия, овариоцистэктомия слева была проведена в Перинатальном центре ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России (Санкт-Петербург) под прикрытием криопреципитата и НМГ. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Гистологическое заключение – дермоидная киста.

В настоящее время за пациенткой ведется динамическое наблюдение в условиях Амурской областной консультативно-диагностической поликлиники. Проявлений геморрагического синдрома нет.

#### **Заключение**

Данный случай приведен с целью демонстрации крайне редкой патологии гемостаза – врожденной асимптомной дисфибриногенемии. При отсутствии клинических проявлений геморрагического синдрома заместительная терапия таким пациентам не проводится. При необходимости выполнения оперативных вмешательств необходима заместительная терапия препаратами, содержащими концентрированный фибриноген. При высоком риске тромботических осложнений при использовании таких препаратов проводится профилактика НМГ.

#### **Литература**

1. Баркаган З.С. Редкие наследственные коагулопатии // Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева, 2003. Т. 3. С 73 – 82.
2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике // Благовещенск, «Одеон», 2014. – 254 с.
3. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Целуйко С.С. Приобретенные коагулопатии, обусловленные дефицитом К-витаминзависимых факторов свертывания крови // Амурский медицинский журнал. 2019. № 1 (25). С. 59-71.
4. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А.Р., Анмут С.Я. Наследственные дисфибриногенемии: современное состояние проблемы клинко-лабораторной диагностики и направленной терапии // Гематология и трансфузиология. 2005. №5. 35–40.
5. Яковлева Е.В., Сурин В.Л., Селиванова Д.С., Сергеева

А.М. и др. Наследственная афибриногенемия: обзор литературы и клинические наблюдения // Терапевтический архив, 2016. №12. С. 120 – 125.

6.Яковлева Е. В., Коняшина Н. И., Горгидзе Л. А., Лаврова П. С. И др. Наследственная гипофибриногенемия: кровотечения или тромбозы? // Гематология и трансфузиология, 2020. №1. С 54.

7.Acharya S, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. Haemophilia. 2008;14:1151-1158.

8.Bevan D. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders? Thrombosis research. 2009; 124(2):12-15.

9.Neerman-Arbez M., Honsberger A., Antonarakis S.E., Morris M.A. Deletion of the fibrinogen alpha-chain gene (FGA) causes congenital afibrinogenemia. J Clin Invest 1999; 103: 215–218

10.Peyvandi F. Result of an international, multicenter pharmacokinetic trial in congenital fibrinogen deficiency. Thrombosis research. 2009;124(2):9-11.

11. Peyvandi F, Moerloose P. Rare bleeding disorders. Haemophilia. 2012;18(4): 148-153.

12. Rabe F., Salomon E. Uber-faserstoffmangel in Blute bei einem Falle von Haemophilie. Arch Int Med 1920; 95: 2

13. Werder E.A. Kongenitale Afibrinogenaemie. Helv Paediatr Acta 1963; 18: 208–229.

## References

1. Barkagan Z. S. Rare inherited coagulopathy // Manual of Hematology, ed, 2003. Vol. 3. 73 – 82.

2. Wojciechowski V. V., Landyshev Y. S., Tseluyko S. S., T. V. zabolotskikh Hemorrhagic syndrome in clinical practice // Blagoveshchensk, "Odeon", 2014. – 254 p.

3. Voitsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Tseluiko S.S. Acquired coagulopathies caused by a deficiency of K-vitamin-dependent blood clotting factors // Amur Medical Journal. 2019. No. 1 (25). pp. 59-71.

4. Sturov V.G., Chuprova A.V., Antonov A.R., Anmut S.Ya. Hereditary dysfibrinogenemias: the current state of the problem of clinical and laboratory diagnostics and directed therapy // Hematology and transfusiology. 2005. No.5. 35-40.

5. Yakovleva E.V., Surin V.L., Selivanova D.S., Sergeeva A.M. and others. Hereditary afibrinogenemia: literature review and clinical observations // Therapeutic Archive, 2016. No. 12. pp. 120 - 125.

6. Yakovleva E. V., Konyashina N. I., Gorgidze L. A., Lavrova P. S. and others . Hereditary hypofibrinogenemia: bleeding or thrombosis? // Hematology and Transfusiology, 2020. No. 1. P. 54.

7.Acharya S, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. Haemo-philia. 2008;14:1151-1158.

8.Bevan D. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congen-tial fibrinogen disorders? Thrombosis research. 2009; 124(2):12-15.

9.Neerman-Arbez M., Honsberger A., Antonarakis S.E., Morris M.A. Deletion of the fibrinogen alpha-chain gene (FGA) causes congenital afibrinogenemia. J Clin Invest 1999; 103: 215–218

10. Peyvandi F. Result of an international, multicenter pharmacokinetic trial in congenital fibrinogen deficiency. Thrombosis research. 2009;124(2):9-11.

11. Peyvandi F, Moerloose P. Rare bleeding disorders. Haemophilia. 2012;18(4): 148-153.

12. Rabe F., Salomon E. Uber-faserstoffmangel in Blute

bei einem Falle von Haemophilie. Arch Int Med 1920; 95: 2

13. Werder E.A. Kongenitale Afibrinogenaemie. Helv Paediatr Acta 1963; 18: 208–229.

## Координаты для связи

Войцеховский Валерий Владимирович, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р. мед. наук, доцент. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 13.09.2021; принята после рецензирования 25.09.2021; принята к публикации 11.10.2021

УДК 616.4-008.6

Л.А. Носаль, Е.В. Гаузун

ГАУЗ АО «Амурская областная  
детская клиническая больница»  
г. Благовещенск

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА 1-ТИПА У РЕБЕНКА

Аутоиммунный полигландулярный синдром – это первичное аутоиммунное поражение двух и более эндокринных желез, которое часто сочетается с заболеваниями других органов и систем.

Данный синдром является редким генетическим заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение структуры гена AIRE (autoimmune regulator – аутоиммунный регулятор) [3]. В некоторых популяциях АПС-1 встречается с относительно высокой частотой (среди иранских евреев – 1:90; у новорожденных в Южной Италии – 1:14000, в Финляндии 1:25000) [1, 2]. В России частота этого заболевания неизвестна [1]. Синдром несколько чаще встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение мужчин и женщин – 4:3).

АПС-1 чаще встречается в практике детского эндокринолога, так как появление первых симптомов происходит обычно в возрасте до 12 лет [1, 4]. Для АПС-1 характерен достаточно широкий спектр возможных клинических проявлений. Триада «основных» компонентов синдрома (триада Уайтекера) представлена гипопаратиреозом, первичной недостаточностью коры надпочечников и хроническим кожно-слизистым кандидозом.

При наличии двух признаков триады диагноз может быть установлен до проведения генетической диагностики. Согласно литературным данным, первым симптомом чаще всего является слизисто-кожный кандидоз, который развивается еще в дошкольном возрасте, но строгой последовательности развития симптомов не существует. Признаки АПС 1 типа появляются постепенно, иногда между развитием отдельных компонентов проходят годы.

**Резюме.** В статье представлено наблюдение клинического случая аутоиммунного полигландулярного (полиэндокринного) синдрома 1 типа (АПС-1) у ребенка 7 лет, начальным проявлением которого был судорожный синдром. На фоне проводимой противосудорожной терапии не удалось добиться контроля над приступами, наоборот, отмечалось прогрессирование заболевания. Данное наблюдение свидетельствует о нетипичном течении АПС-1, дебютировавшим генерализованными тонико-клоническими судорогами. Отражены трудности клинической диагностики, возникшие при установлении окончательного диагноза.

**Ключевые слова:** аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, гипокальциемия, судороги, гипопаратиреоз, синдром Фара.

**Для цитирования:** Носаль Л.А., Гаузун Е.В. Клинический случай аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-типа у ребенка. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 73-76.

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_73.

В основе заболевания лежит нарушение Т-клеточного иммунитета и, как следствие, повышение активности Т-киллеров и Т-хелперов в отношении органа-мишени [2].

Патология В-клеточного иммунитета представлена продукцией аутоантител к компонентам тканей эндокринных желез. При хроническом кожно-слизистом кандидозе, как компоненте АПС-1, вырабатываются нейтрализующие аутоантитела против цитокинов IL-17A, IL-17F и IL-22, которые имеют решающее значение для защиты от грибковых инфекций [3]. Кроме того, отмечается дизрегуляция продукции IL-23p19 в моноцитах.

Кроме основных характерных симптомов поражение эндокринной системы может проявляться инсулинозависимым сахарным диабетом, первичным гипогонадизмом, гипотиреозом, гипопитуитаризмом [1-5]. У пациентов с АПС-1 относительно часто наблюдаются симптомы алопеции, витилиго, кератоконъюнктивита, эктодермальной дисплазии, поражение органов желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит, пернициозная анемия, мальабсорбция, аутоиммунный гепатит), поражение глаз [5].

При длительно некомпенсированном гипопаратиреозе происходит отложение солей кальция в области базальных ганглиев, данные изменения выявляются при проведении компьютерной томографии головного мозга и описаны как синдром Фара [6]. Данные изменения часто являются диагностической находкой и связи с неврологической патологией не имеют, но в некоторых случаях должны стать поводом для исследования метаболизма кальция и фосфора. Согласно литературным данным, крайне редко наблюдается коморбидность АПС-1 с неврологической патологией, в том числе с эпилепсией.

Заболевание развивается постепенно: период между манифестацией новых симптомов может составлять десятки лет. Клинический полиморфизм АПС-1 определяет трудности в диагностике этого заболевания, что приводит к позднему выявлению угрожающих жизни состояний и неадекватному лечению этих пациентов [5].

### CLINICAL CASE OF TYPE 1 AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME IN A CHILD

L.A. Nosal, E.V. Gauzun

GAUZ JSC Amur Regional Children's Clinical Hospital, Blagoveshchensk, Russian Federation

**Abstract.** The article presents an observation of a clinical case of type 1 autoimmune polyendocrine syndrome (APS-1) in a 7-year-old child, the initial manifestation of which was a convulsive syndrome. Against the background of the anticonvulsant therapy, it was not possible to achieve control over the seizures, on the contrary, the progression of the disease was noted. This observation indicates an atypical course of APS-1, which debuted with generalized tonic-clonic spasms. Difficulties of clinical diagnostics, which arose during making the final diagnosis, are reflected.

**Key words:** type 1 autoimmune polyglandular syndrome, hypocalcemia, seizures, hypoparathyroidism, Fahr's syndrome.

**For citation:** Nosal L.A., Gauzun E.V. Clinical case of type 1 autoimmune polyglandular syndrome in a child. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 73-76. (In Russ.). DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_73.

В октябре 2018 г. у мальчика в возрасте 5,5 лет впервые в жизни на фоне полного здоровья во время дневного сна возник короткий приступ генерализованных тонико-клонических судорог, купировавшийся самостоятельно. После приступа отмечалась дезориентация, четырехкратная рвота.

Обратились в ЦРБ по месту жительства, осмотрен неврологом, было назначено обследование. При проведении компьютерной томографии головы патологии не выявлено. При проведении электроэнцефалограммы (ЭЭГ) зарегистрирована патологическая активность в левых теменно-затылочных и задневисочных областях. Выставлен диагноз: «пароксизмальное эпилептическое состояние». Антиконвульсанты не назначались.

Через месяц, в ноябре 2018 г., аналогичный приступ повторился во сне. Мать отмечала появление эпизодов «шумного дыхания» ночью. Ребенок был госпитализирован в ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (АОДКБ, Благовещенск).

Проведено обследование: ЭЭГ – зарегистрирована патологическая региональная активность в теменно-затылочной области слева; магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга – патологии не выявлено. Выставлен диагноз: «эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими приступами».

В лечении была инициирована противосудорожная терапия препаратами вальпроевой кислоты в дозе 300 мг в сутки (15 мг/кг/сут.). Проводились инфузии раствора магния сульфата.

По данным ЭКГ обращало на себя внимание удлинение интервала QT до 40 миллисекунд (вероятно, на фоне гипокальциемии). Уровень кальция и калия не определялся. В связи с наличием изменений на рутинном ЭКГ, было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ, а также эхокардиография (ЭХО-КГ) – без особенностей.

Проведена консультация кардиолога. Выставлен диагноз: «функциональная кардиопатия».

Через четыре месяца, в марте 2019 г., мать отметила появление эпизодов пошатывания у ребенка. В дальнейшем эти эпизоды стали сопровождаться падением. Мальчик был вновь госпитализирован в психоневрологическое отделение АОДКБ.

Проведено обследование. При повторном проведении КТ головы были обнаружены изменения, характерные для синдрома Фара, гипокальциемия 0,66 ммоль/л, гипонатриемия до 130 ммоль/л. По ЭКГ зафиксировано удлинение интервала QT.

Пациент осмотрен эндокринологом: патологии не выявлено.

Пациент осмотрен генетиком. Рекомендовано проведение тандемной масс-спектрометрии (ТМС), молекулярно-генетического исследования (МГИ) – панель «Наследственные эпилепсии». По результатам обследований патологии не обнаружено.

В связи с появлением изменений на КТ головы выставлен диагноз: «симптоматическая эпилепсия на фоне неуточненного генетического заболевания (возможно, болезнь Фара); полиморфные припадки в виде частых тонических и миоклонических приступов».

Проведена коррекция противосудорожной терапии: повышена доза вальпроевой кислоты до 600 мг в сутки, принято решение перейти к политерапии эпилепсии, к лечению добавлен леветирацетам 400

мг в сутки. Препараты кальция и холекальциферол ребенку не назначались.

В апреле 2019 г., то есть, через месяц, характер приступов изменился: появились приступы тонического напряжения конечностей без потери сознания, сопровождающиеся «шумным» дыханием (ларингоспазм?), «застыванием в определенной позе», эпизодами косоглазия, фиксации взгляда, односторонним птозом. С этого же момента мать отметила у ребенка появление тяги к соленой пище. Пациент был осмотрен неврологом, повышена дозировка леветирацетама до 800 мг в сутки (40 мг/кг/сут.). После коррекции терапии приступы не повторялись.

В течение последующего года у ребенка возникло три перелома костей (предплечья, плюсневой кости, пяточной кости), возникших на фоне незначительной травматизации.

Постепенно изменилась походка – стала «утиной», появилась слабость в ногах, быстрая утомляемость при ходьбе. Мать ребенка стала отмечать, что он стал «вялым», перестал играть в активные игры, с трудом мог подняться по лестнице, появился гиперлордоз. Мальчик в очередной раз госпитализирован в психоневрологическое отделение АОДКБ.

В ходе обследования выявлены следующие данные: сохранялась гипокальциемия – 0,68 ммоль/л, гипонатриемия – 118 ммоль/л, отмечено повышение уровня фосфора в крови – 3,79 ммоль/л, выявлен гипопаратиреоз (паратгормон < 0,127 пмоль/л), гипотиреоз (ТТГ 10,1 мкМЕ/мл, Т4 – 19,0 пмоль/л), адренортикотропный гормон (АКТГ), кортизол – в норме.

Пациент осмотрен эндокринологом. Выставлен диагноз: «гипопаратиреоз, субклинический гипотиреоз». В лечении назначен холекальциферол и кальций. Была проведена телемедицинская консультация со специалистами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава Российской Федерации (НМИЦ эндокринологии). Консультанты предположили наличие аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа и рекомендовали перевести пациента с холекальциферола на активные формы витамина Д (альфакальцидиол 1 мкг/сут.). Также было рекомендовано молекулярно-генетическое исследование (МГИ) гена AIRE и госпитализация в плановом порядке в ФГБУ НМИЦ эндокринологии.

На фоне терапии альфакальцидиолом улучшилась походка ребенка, выросла сила в нижних конечностях, судорог не было, нормализовался уровень кальция в крови.

В октябре 2020 года, в возрасте 7,5 лет ребенок был госпитализирован в ФГБУ НМИЦ эндокринологии, где при обследовании была выявлена хроническая надпочечниковая недостаточность (подобрана заместительная терапия гидрокортизоном и флудрокортизоном), а также диагностированы начальные проявления катаракты.

После выписки получены результаты МГИ: выявлены мутации в гене AIRE – патогенный вариант в гетерозиготном состоянии. Также проведено исследование антител к интерферону-омега – индекс 98 при норме до 15.

В связи с тем, что большинство приступов судорог носили характер гипокальциемических, ребенок повторно осмотрен неврологом, принято решение провести постепенную отмену антиконвульсантов под

контролем данных ЭЭГ-обследования.

На данный момент пациент компенсирован по гипопаратиреозу, а также получает заместительную терапию глюко- и минералокортикоидами. Новых компонентов АПС 1 типа не обнаружено.

Учитывая, что АПС-1 является наследственным прогрессирующим заболеванием с возможностью присоединения других компонентов, пациенту необходимо регулярное скрининговое обследование, коррекция доз назначенных препаратов, а при необходимости – назначение новой заместительной терапии. Требуется обучение пациента и его семьи принципам заместительной гормональной терапии, выработка мотивации на лечение и постоянный контроль лабораторных показателей.

АПС является достаточно редкой патологией, которая, развиваясь постепенно, в течение длительного времени может быть не распознана лечащими врачами. Это, в свою очередь может привести к фатальным последствиям. Сочетание мультисистемных нарушений должно заставлять клиницистов задумываться о наличии генетического заболевания, способного объяснить все возникающие симптомы.

Выраженный клинический полиморфизм АПС-1 предопределяет позднюю клиническую диагностику заболевания. В течение многих лет заболевание может иметь стертое течение и не соответствовать классическим клиническим критериям диагностики, как это было у описываемого в данной статье пациента, что затрудняет диагностику и влияет на качество оказываемой пациенту помощи.

Проявления АПС-1 всегда полиморфны и складываются в индивидуальную неповторимую клиническую картину. Поэтому выявление одного аутоиммунного заболевания в сочетании с другими, «малыми», признаками требует пристального наблюдения за пациентом и его тщательного обследования, для исключения латентной манифестации АПС-1 [4]. Именно своевременная диагностика позволяет начать проведение заместительной гормональной терапии на раннем этапе, когда риск развития жизнеугрожающих состояний еще минимален, при этом можно ожидать как улучшение качества жизни пациента, так и увеличение продолжительности его жизни.

Большим достижением современной медицины является определение мутаций гена AIRE [1]. Благодаря этому внедрение молекулярно-генетических исследований обеспечивает раннюю диагностику и адекватное лечение, предотвращение острой манифестации симптомов, которые могут угрожать жизни пациента. Также молекулярно-генетическое обследование позволяет выявить нетипичные формы заболевания, а знание о наличии семейных случаев АПС-1 создает повод для возможности генетического консультирования семей пациентов с АПС-1.

### Заключение

Согласно литературным данным, АПС-1 крайне редко сочетается с эпилепсией, тем не менее, у нашего пациента именно генерализованные тонико-клонические судороги явились первым симптомом заболевания. Представленный клинический случай иллюстрирует атипичную манифестацию АПС-1 и сложности диагностики данного заболевания, что в очередной раз свидетельствует о необходимости

более тщательного обследования детей с впервые возникшим приступом судорог и детей с установленным диагнозом «эпилепсия» при отсутствии регресса приступов либо изменении их типа.

Стоит подчеркнуть немаловажную роль медико-генетического консультирования, а также своевременного привлечения врачей другого профиля, консилионного обсуждения для исключения сочетания заболеваний различных органов и систем.

### Литература

1. Орлова Е.М. Генетические основы и клинические варианты аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.: Эндокрин. науч. центр РАМН, 2005. – 23 с.
2. Трошина В.В., Романова Н.Ю., Созаева Л.С., Трошина Е.А. Случай из практики: история диагностики и особенности течения аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа // Проблемы эндокринологии. – 2019. – 65(5). – Р. 362-366.
3. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полигланулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т.60. – №3. – С. 43-52.
4. Husebye E., Perheentupa J., Rautemaa R., Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. // J Intern Med. – 2009. – 265(5). – Р. 514-529.
5. Orlova E., Sozaeva L., Kareva M., et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. // J Clin Endocrinol Metab. – 2017. – 102(9). – Р. 3546-3556.
6. Donzuso G, Mostile G, Nicoletti A, Zappia M. Correction to: Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features. Neurol Sci. 2019 Nov;40(11):2251-2263.

### References

1. Orlova E.M. Genetic foundations and clinical variants of autoimmune polyglandular syndrome type 1: Abstract. dis. ... Candidate of Medical Sciences. - M.: Endocrine. scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 2005. - 23 p.
2. Troshina V.V., Romanova N.Yu., Sozaeva L.S., Troshina E.A. Case from practice: history of diagnosis and features of the course of autoimmune polyglandular syndrome type 1 // Problems of Endocrinology. – 2019. – 65(5). – Р. 362-366.
3. Larina AA, Troshina EA, Ivanova ON. Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria. Problems of endocrinology. 2014;60(3):43-52
4. Husebye E., Perheentupa J., Rautemaa R., Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. // J Intern Med. – 2009. – 265(5). – Р. 514-529.
5. Orlova E., Sozaeva L., Kareva M., et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. // J Clin Endocrinol Metab. – 2017. – 102(9). – Р. 3546-3556.
6. Donzuso G, Mostile G, Nicoletti A, Zappia M. Correction to: Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features. Neurol Sci. 2019 Nov;40(11):2251-2263

### Координаты для связи

Носаль Людмила Андреевна, врач-невролог психоневрологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» ОДКБ, канд. мед. наук. E-mail: mila\_shevel@mail.ru

Гаузун Екатерина Вадимовна, врач-детский эндокринолог нефрологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница». E-mail: galanta08@mail.ru

Статья поступила в редакцию 08.11.2021, принята после рецензирования 18.11.2021; принята к публикации 19.11.2021.

УДК 616.895.7

Н.Г. Браш, М.И. Архипова

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск

### СИНДРОМОКИНЕЗ РАССТРОЙСТВ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА НА ПРИМЕРЕ ОСТРОГО ПОЛИМОРФНОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА С СИМПТОМАМИ ШИЗОФРЕНИИ

Изучение движения психопатологических синдромов позволяет выделить формы их динамики – синдромокинез и синдромотаксис. Под синдромокинезом следует понимать зарождение, развитие и дальнейшее движение симптомов в структуре синдрома. Психопатологический синдром, представляющий статус больного в данный момент, отражает его патогенетические механизмы, т. е. расстройство, складывающиеся в определенную патофизиологическую структуру. Синдромотаксис является результатом взаимодействия общепатологического и нозологического стереотипов развития болезни и внешних экстреморбидных факторов [1].

Динамика расстройств шизофренического спектра хорошо отражена в следующей схеме: паранойяльный синдром → параноидный синдром (галлюцинаторно-параноидный, или синдром Кандинского-Клерамбо) → парафренный синдром → дефектное состояние (апатоабулический или психопатоподобный синдром). Паранойяльный и параноидный синдромы будут соответствовать таким нозологиям, как хронические бредовые расстройства (F22), острые и преходящие психотические расстройства (F23), индуцированное бредовое расстройство (F24) и шизоаффективные расстройства (F25). Шизофрения (F20) и шизотипическое расстройство (F21) будут трактоваться в рамках развернутой картины эндогенной патологии от паранойяльного до парафренного синдромов или развившегося дефектного состояния.

**Резюме.** В статье представлен клинический случай острого полиморфного психотического расстройства с симптомами шизофрении при наличии ассоциированного стресса у мужчины 32 лет. Данное наблюдение демонстрирует динамику клинических проявлений заболевания на протяжении 9 месяцев на фоне лечения нейрореплептиками. Этот клинический случай представляет интерес также как пример сочетания основного заболевания с редко встречающимся и диагностируемым диссоциативным расстройством идентичности. На протяжении двух лет после выписки пациент в поле зрения врачей-психиатров более не попадал, что можно расценивать как полное излечение данного заболевания и благоприятный прогноз для жизни пациента.

**Ключевые слова:** острое полиморфное психотическое расстройство, синдром Кандинского-Клерамбо, диссоциативное расстройство идентичности.

**Для цитирования:** Браш Н.Г., Архипова М.И. Синдромокинез расстройств шизофренического спектра на примере острого полиморфного психотического расстройства с симптомами шизофрении. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 76-79. DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_76.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Для полиморфного психотического расстройства характерны выраженные изменения поведения, а также острое начало проявления психотических симптомов, таких, как бредовые идеи и галлюцинаторная симптоматика. Протекает остро, от нескольких дней до нескольких месяцев. В ряде случаев манифестирует как первый приступ шизоаффективных расстройств или эпизод шизофрении. Причинами заболевания обычно выступают сильные эмоциональные потрясения: расставание с близким человеком, внезапные перемены в жизни, физическое и психическое насилие, сильное переутомление и другие. Острое полиморфное психотическое расстройство проявляется в двух формах: без симптомов шизофрении и с симптомами шизофрении; для последнего характерны быстрые изменения бредовой симптоматики, псевдогаллюцинации, симптомы открытости и звучания мыслей, эмоциональные расстройства (тревога, страх, раздражительность), а также психомоторное возбуждение [2].

Клинический случай. Пациент К., 1986 года рождения, военнослужащий. Нозологический диагноз: «острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении при наличии ассоциированного стресса; синдром галлюцинаторно-параноидный (Кандинского-Клерамбо)».

Анамнез заболевания. Длительное время проходил службу на Кавказе. Ежедневные пробежки совершал возле территории трех захоронений, при этом ощущал неминуемую угрозу, тревогу, страх за собственную жизнь.

В августе 2017 г. был направлен на обучение в Смоленскую область, г. Вязьма, для прохождения курса кинологов. В ноябре 2017 г. сослуживцы одолжили телефон для звонка. Впоследствии выяснилось, что они отправили сообщение на телефон жены, в котором сообщалось об измене пациента; сам факт измены категорически отрицает. Спустя некоторое время с ним связалась жена. Состоялся телефонный разговор с выяснением обстоятельств. 22 ноября после выгула собак взял с собой в комнату отдыха металлический

колышек, затем вызвал одного из сослуживцев на разговор, пригрозил за ранее совершенный поступок, упер острие колышка в грудь молодого человека и попытался на него надавить, после чего сослуживец молча вышел из комнаты отдыха, не вступая в конфликт. Через несколько часов пациент был вызван для осмотра психиатром войсковой части, так как на имя ее командира поступила жалоба о том, что «военнослужащий К. вел себя агрессивно и неадекватно».

Направлен на обследование в ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая психиатрическая больница», где находился с 23.11.2017 г. по 01.12.2017 г. с диагнозом: «острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении с ассоциированным острым стрессом». Получал лечение: галоперидол (после однократного применения наблюдались экстрапирамидные расстройства), транквезипам, рисперидон, акинетон. Рекомендовано лечение у психиатра по месту жительства, прием рисперидона по 2 мг 3 р./д., транквезипама по 1 мг 2 р./д. После выписки поддерживающее лечение принимал в течение 10 дней. Был переведен на постоянное место службы.

После окончания отпуска 15.03.2018 г. явился на военно-врачебную комиссию, где была рекомендована консультация участкового психиатра ОСП ГБУЗ АО «Амурская областная психоневрологическая больница» (АОПБ), г. Благовещенск. В этот же день осмотрен врачом-психиатром поликлиники АОПБ, дано направление на госпитализацию. Находился в мужском отделении АОПБ с 15.03.2018 г. по 30.03.2018 г. За время нахождения в стационаре был обследован, в связи с отказом от дальнейшего пребывания, выписан с диагнозом: «без психических расстройств».

По дороге домой подрался с водителем такси, половину пути шел пешком без верхней одежды, пришел со следами побоев в области головы и конечностей, вел себя неадекватно, напугал сына, разбил телевизор, зеркало. 31.03.2018 г. на дом были вызваны сотрудники полиции, которые опросили свидетелей, после чего пациент был доставлен в медсанчасть, осмотрен психиатром, по направлению которого доставлен в приемный покой АОПБ. Госпитализирован в мужское отделение АОПБ повторно, госпитализация не добровольная.

Психический статус при поступлении. Внешне опрятен. Мимика и жестикуляция обычные, голос ровный, спокойный, интонированный, но в беседе держится высокомерно, нарочито вежливо, задает много встречных вопросов, перебивает собеседника, неадекватно улыбается. Сознание ясное. Все виды ориентировки сохранены. В контакт вступает неохотно, пытается скрыть свои внутренние переживания, однако в ходе беседы частично их озвучил – без деталей и подробностей. Память снижена на хронологию событий последних нескольких дней. Мышление по темпу обычное, непоследовательное, паралогичное, с соскальзыванием и элементами резонерства. Сообщил, что «...если я поступил сюда неправомерно, то нахожусь я здесь тоже неправомерно, поэтому по истечении трех дней я подаю кассационную жалобу, ведь я согласен с предыдущим диагнозом, проходить службу по контракту я больше не хочу, поэтому буду увольняться, мне без разницы, с чем я останусь после этого, казнить, ведь, нельзя помиловать, абсолютно разные приставки, метафора, а приятно...». На вопрос, откуда синяки, ответил, что «...мы с Михалычем все обдумает и все изложим в трехдневный срок, пока будет кассационная жалоба, Михалыч – это я так сердце свое называю, он мне говорит, что и как делать, есть

## SYNDROMOKINESIS OF SCHIZOPHRENIC SPECTRUM DISORDERS ON THE EXAMPLE OF ACUTE POLYMORPHIC PSYCHOTIC DISORDER WITH SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA

N.G. Brash, M.I. Arkhipova

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

**Abstract.** The article contains information about clinical case of acute polymorphic psychotic disorder with symptoms of schizophrenia in the presence of associated stress in a 32-year-old man. This observation demonstrates the dynamics of the clinical manifestations of the disease over the course of 9 months during treatment with antipsychotics. This case is also of interest as an example of a combination of an underlying disorder with a rare dissociative identity disorder. For two years after discharge, the patient no longer entered the field of vision of psychiatrists, that can be regarded as a complete cure of this disease and a favorable prognosis for the patient's life.

**Key words:** acute polymorphic psychotic disorder, Kandinsky–Klerambault syndrome, dissociative identity disorder.

**For citation:** Brash N.G., Arkhipova M.I. Syndromokinesis of schizophrenic spectrum disorders on the example of Acute polymorphic psychotic disorder with symptoms of schizophrenia. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 76–79. (In Russ.).

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_76.

же разнообразные догмы: голос сердца, голос разума, у всех они разные, у меня вот голос души, но это уже вопрос религии, но какое они отношение имеют ко всему происходящему, это уже вопрос обстоятельств, я, когда сюда прибыл, подписал согласие на то, что я не согласен здесь быть...». Уровень интеллекта соответствует возрасту и полученному образованию. Наличие «голосов» отрицает. Эмоционально неадекватен, демонстративен, держится с превосходством, негативистичен, фон настроения неустойчивый. Критика к своему состоянию отсутствует.

В связи с отказом от пребывания на обследовании и лечении в условиях отделения и наличием признаков общественной опасности, руководствуясь ФЗ РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании», согласно ст. 29 п. «а», проведено заседание врачебной комиссии с целью определения показаний для недобровольной госпитализации в стационар. Установлен синдромальный диагноз: «галлюцинаторно-параноидный синдром (Кандинско-Клерамбо)». Рекомендовано проведение выездного заседания суда в условиях отделения в связи с выраженной психотической симптоматикой. 03.04.2018 г. суд удовлетворил требования для недобровольной госпитализации пациента.

Спустя неделю после госпитализации было выявлено, что у пациента имеется коморбидная патология в виде диссоциативного расстройства идентичности. Отмечалось существование двух полноценных личностей (сам пациент и «Михалыч»), а также начала проявляться третья личность («племянница Михалыча»), каждая из них присутствовала строго в свое время и не пересекалась с другими. При этом каждая личность имела собственную память, особенности поведения и фабулу бредовых переживаний.

12.04.2018 г. пациент был представлен на врачебной комиссии с целью решения вопроса о постановке клинического диагноза, решения вопроса о дальнейшей терапевтической тактике в связи со вступлением в силу решения суда о недобровольной госпитализации в психиатрический стационар. Учитывая анамнестические сведения (наличие в анамнезе нескольких психотравмирующих ситуаций различной давности), перенесенное в анамнезе острое психотическое расстройство, острое изменение психического состояния после повторной стрессовой ситуации, динамику клинических проявлений в виде синдромакинеза (аффективно-поведенческие нарушения, присоединение в структуре болезненных переживаний параноидальных, затем – параноидных с трансформацией в галлюцинаторно-параноидные психотические расстройства), настоящий психический статус, определяющийся симптомокомплексом, включающим бредовые идеи воздействия, отношения, псевдогаллюцинаторные переживания, элементы психического (ассоциативного и кинестетического) автоматизма в сочетании с аффективно-поведенческими нарушениями (аффективная неустойчивость, напряженность, подозрительность, эмоциональная неадекватность, неадекватное поведение в быту с признаками общественной опасности для окружающих, агрессией, негативизмом), при отсутствии критики к своему состоянию больному выставлен клинический диагноз: «острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении при наличии ассоциированного стресса; синдром галлюцинаторно-параноидный (Кандинско-Клерамбо)». В плане дальнейшего ведения больного рекомендовано проведение психофармакотерапии, направленной на воздействие на структуру

бредообразования, психотическую симптоматику и купирование аффективно-поведенческих расстройств (клопиксол, хлорпротиксен в индивидуально переносимых дозировках с возможным сочетанием с антидепрессантами) [3]. На фоне лечения нейролептиками наблюдалась положительная динамика: в поведении упорядочен; в отделении общается с сохранными пациентами; регулярно участвует в трудовых процессах отделения и за его пределами; строит реальные планы на будущее; сон стабильный; активной психопатологической продукции не выявлено; к ситуации, явившейся причиной госпитализации, относится критично. Выписан 09.06.2018 г. с выздоровлением. Рекомендован прием клопиксола по 10 мг 2 р./д., циклодола по 2 мг 2 р./д. в течение месяца с последующей отменой. Более в поле зрения врачей-психиатров пациент не попадал.

### **Заключение**

Данный клинический случай интересен в нескольких аспектах. Во-первых, психическое состояние пациента стало изменяться в результате нахождения в стационаре закрытого типа в период первичной госпитализации. Согласно К. Ясперсу, бредовые идеи возникают только на патологической почве, следовательно, у пациента на фоне преморбидных черт возникла сверхценная идея, перешедшая в бредовое настроение, которое позже трансформировалось в бредовое восприятие. В связи с выпиской пациента с категорическим отказом от лечения, стадию бредового толкования удалось застать лишь частично, и в момент повторной госпитализации первичный бред находился в стадии кристаллизации. Во-вторых, фабула бреда была представлена не моноидеей, а сочетанием бредовых идей воздействия, интерметаморфозы и сутяжничества, что можно расценивать как развившийся параноидный синдром (или его эквиваленты). В-третьих, было установлено, что у пациента основному диагнозу сопутствует диссоциативное расстройство идентичности, причем, для основной личности фабула бреда была представлена идеями воздействия, для личности «Михалыча» характерны бредовые идеи интерметаморфозы и сутяжничества, а для «племянницы Михалыча» – бред самоуничтожения с религиозной тематикой. В-четвертых, в результате динамического наблюдения за пациентом удалось подтвердить схему развития синдромакинеза эндогенных расстройств. Однако, в результате эффективного лечения этап острой парафрении так и не наступил. И, в-пятых, в пользу отсутствия у пациента психотической симптоматики в период пребывания в Смоленской психиатрической больнице говорит то, что терапия нейролептиками (совместно с корректорами экстрапирамидных расстройств) не имела положительного эффекта вследствие отсутствия точки приложения.

### **Литература**

1. Сметанников П. Г. Психиатрия: Руководство для врачей - 6-е изд., перераб. и доп. – 2007. – С. 135-137.
2. Нуллер Ю.Л., Циркина С.Ю. Международная классификация болезней. Классификация психических и поведенческих расстройств. – Киев: Сфера, 2005. – С. 102-103.
3. Архипова М.И. Синдромакинез психических расстройств на примере психоза с острой полиморфной психотической симптоматикой // Материалы XXII конференции по клиническим наблюдениям из практики ординаторов (г. Благовещенск, апрель 2018). – Благовещенск, 2018. – С. 85–88.



## References

1. Smetannikov P. G. Psixiatriya: Rukovodstvo dlya vrachev - 6-e izd., pererab. i dop. – 2007. – P. 135-137. (In Russ).
2. Nuller Yu.L., Cirkina S.Yu. Mezhdunarodnaya klassifikaciya boleznej. Klassifikaciya psixicheskix i povedencheskix rasstrojstv. – Kiev: Sfera, 2005. – P. 102-103. (In Russ).
3. Arhipova M.I. Sindromokinez psixicheskix rasstrojstv na primere psixoza s ostroj polimorfnoj psixoticheskoj simptomatikoju // Materialy XXII konferencii po klinicheskim nablyudeniyam iz praktiki ordinatov (Blagoveshensk, aprel' 2018). – Blagoveshensk, 2018. – P. 85–88.

## Координаты для связи

Браш Наталья Геннадьевна, ассистент кафедры нервных болезней, психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

E-mail: natashabrash@mail.ru

Архипова Мария Игоревна, ассистент кафедры нервных болезней, психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

E-mail: i\_love\_grinch@mail.ru

Статья поступила в редакцию 05.07.2021; принята после рецензирования 18.10.2021; принята к публикации 28.10.2021.

УДК: 616-097

В.В. Шамраева<sup>1</sup>, Н.В. Фурсова<sup>2</sup>

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России<sup>1</sup>  
г. Благовещенск

ГАУЗ АО «Амурская областная  
детская клиническая больница»<sup>2</sup>  
г. Благовещенск

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ – ГИПЕР-IgE-СИНДРОМ (СИНДРОМ ДЖОБА) У ШЕСТИЛЕТНЕГО РЕБЕНКА КАК РЕЗУЛЬТАТ СПОНТАННОЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ STAT3

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Первичные иммунодефицитные состояния всегда представляют сложности для своевременной их диагностики, особенно в первичном звене здравоохранения. 10 признаков, позволяющих заподозрить первичный иммунодефицит (ПИД) выделены Медицинским консультативным советом фонда Jeffrey Modell (JMF, США) и адаптированы к применению в Российской Федерации с 2011 года. Эти признаки следующие: 4 и более отита в год; 2 и более тяжелых обострения синусита в год; антибиотикотерапия в течение 2 и более месяцев с недостаточным эффектом; 2 и более пневмонии в год; отставание ребенка в росте и физическом развитии; повторяющиеся глубокие абсцессы кожи или внутренних органов; рецидивирующая молочница на слизистой оболочке рта и грибковое поражение кожи; необходимость применения антибиотиков внутривенно для достижения контроля инфекционного процесса; 2 и более эпизода тяжелой генерализованной инфекции, включая септицемию; наличие ПИД у членов семьи. Лицам, имеющим 2 и более из 10 перечисленных настораживающих признаков, рекомендуется пройти обследование для исключения ПИД. Активная просветительская работа позволила увеличить число

**Резюме.** Большое разнообразие клинических форм первичных иммунодефицитов, отсутствие дебюта заболевания в грудном возрасте, нередко – отсутствие клинических проявлений у родственников ребенка, редкая встречаемость, возможность верификации диагнозов только в крупных городах России способствуют поздней постановке диагнозов. Частота синдрома Джоба, по данным разных авторов, составляет не более 1:1000000 человек. Представлен клинический случай из собственной практики, когда диагноз гипер-IgE-синдрома был выставлен ребенку впервые в возрасте 6 лет. Описанный случай представляет интерес в связи с редкостью данной патологии, трудностями, связанными с его диагностикой, и подчеркивает необходимость взаимодействия команды специалистов для достижения наиболее благоприятного прогноза для пациентов, страдающих наследственными заболеваниями.

**Ключевые слова:** клинический случай, гипер-IgE-синдром, первичный иммунодефицит, внутривенный высокодозный иммуноглобулин.

**Для цитирования:** Шамраева В.В., Фурсова Н.В. Клинический случай: первичный иммунодефицит – гипер-IgE-синдром (синдром Джоба) у шестилетнего ребенка как результат спонтанной мутации в гене STAT3. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 79-82. DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_79.

впервые выявленных случаев ПИД только за три года деятельности сети российских JMF-центров (2011-2013 гг.) в семь раз [1].

Несмотря на эти достижения, отметим, что большое разнообразие клинических форм ПИД, отсутствие дебюта заболевания в грудном возрасте, нередко – отсутствие клинических проявлений у родственников ребенка, редкая встречаемость, возможность верификации диагнозов только в крупных городах России способствуют поздней постановке диагноза.

Заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва) доктор медицинских наук профессор Анна Щербина отмечает, что у нас в стране с 2017 года ведется регистр пациентов с первичными иммунодефицитами, «сегодня в нем числится три тысячи двести семь человек, но, к сожалению, это лишь малая часть пациентов, которые живут или могли бы жить в России на сегодняшний день» [2].

Гипер-IgE-синдром (синонимы: синдром Джоба, синдром Иова, синдром Бакли) – это только один из множества вариантов ПИД. Частота синдрома Джоба по данным разных авторов, составляет не более 1:1000000 человек (от 1,5 до 4% всех первичных иммунодефицитов) [3]. Это мультисистемное, ауточомное заболевание, характеризующееся повторными стафилококковыми абсцессами кожи и мягких тканей с «холодным» течением, пневмониями с исходом в пневматоцеле (легочные буллы), чрезвычайно высоким уровнем IgE в сыворотке крови (>1000 ЕД/л), эозинофилией, специфическими аномалиями соединительной ткани, скелета и зубной эмали, экземоподобным зудящим дерматитом, грубыми чертами лица, аномалиями развития зубов и костной системы, задержкой роста и гиперкератозом ногтей [4, 5]. Как правило, характерные для болезни Джоба черты лица начинают формироваться в 16-летнем возрасте и наиболее заметны у взрослых. Это асимметрия лица, выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, широкая переносица, широкий нос, грубая кожа лица с глубокими порами. Механизм развития этих симптомов неизвестен [6]. Заболевание

может передаваться ауточомно-доминантным путем, при этом в большинстве случаев это мутации в гене STAT3, ауточомно-рецессивным путем – обусловлено мутацией в гене DOCK8, а также может быть следствием спонтанных мутаций, чаще – в гене STAT3. Лечение данной патологии пожизненное, как правило, симптоматическое, включающее регулярное введение человеческого иммуноглобулина, чаще – постоянный профилактический прием антибактериальных и антимикотических препаратов, общее и местное лечение алергодерматозов по принятым в Российской Федерации принципам. По показаниям – хирургическое лечение абсцессов кожи и мягких тканей. Прогноз может быть относительно благоприятным только при высокой комплаентности пациента к лечению.

В доступных источниках литературы описаны единичные случаи этого заболевания в России, каждый такой ребенок представляет большой интерес для врачей практического здравоохранения [6, 7].

Клинический пример. Мальчик А. 6 лет поступил в отделение гастроэнтерологии ГБУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (АОДКБ, Благовещенск) в мае 2020 года для уточнения диагноза с жалобами на частые рецидивирующие везикулезно-пустулезные высыпания на коже, стрептодермии, фурункулы, увеличение затылочного лимфоузла слева, пахового узла справа, частые обструктивные бронхиты.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые гнойничковые и зудящие высыпания появились с 2-3 месяцев жизни, были расценены как проявление пищевой аллергии, атопического дерматита, мальчик получал местное лечение. В это же время при исследовании обнаружили высокие титры общего IgE и специфического IgE (к глютену, куриному яйцу, молоку). Назначалась элиминационная диета, местное лечение, антигистаминные препараты с временным улучшением. После года у ребенка появились частые эпизоды бронхиальной обструкции для купирования которых неоднократно применялся преднизолон. Аллергологом выставлен диагноз: «угрожаем по реализации бронхиальной астмы».

Среди перенесенных заболеваний отмечаются частые ОРВИ, отиты, двукратно – правосторонняя пневмония, фарингомикоз, халязионы, гордеолум (ячмень), атопический дерматит, экзема,

## CLINICAL CASE: PRIMARY IMMUNODEFICIENCY – HYPER-IGE- SYNDROME (JOB'S SYNDROME) IN A 6-YEAR-OLD CHILD AS A RESULT OF A SPONTANEOUS MUTATION IN THE STAT3 GENE

V.V. Shamraeva<sup>1</sup>, N.V. Fursova<sup>2</sup>

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia,<sup>1</sup> Blagoveshchensk, Russian Federation; GAUZ JSC Amur Regional Children's Clinical Hospital,<sup>2</sup> Blagoveshchensk, Russian Federation.

**Abstract.** A wide variety of clinical forms of primary immunodeficiencies, the absence of the onset of the disease in infancy, often the absence of clinical manifestations in the child's relatives, rare occurrence, the possibility of verifying diagnoses only in large cities of Russia contribute to late diagnosis. The frequency of Job's syndrome, according to different authors, is no more than 1: 1,000,000 persons. A clinical case from our own practice is presented, when the diagnosis of Hyper-IgE-syndrome was made to a child for the first time at the age of 6 years. The described case is of interest due to the rarity of this pathology, the difficulties associated with its diagnosis and emphasizes the need for the interaction of a team of specialists to achieve the most favorable prognosis for patients with hereditary diseases.

**Key words:** clinical case, hyper-IgE-syndrome, primary immunodeficiency, intravenous high-dose immunoglobulin.

**For citation:** Shamraeva V.V., Fursova N.V. Clinical case: primary immunodeficiency – hyper-ige- syndrome (Job's syndrome) in a 6-year-old child as a result of a spontaneous mutation in the STAT3 gene. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 79-82. (In Russ.). DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_79.

конъюнктивиты, рецидивирующие стрептодермии, рецидивирующие фурункулы, панариций, атерома правого бедра, лимфаденопатия, генерализованный лимфаденит, абсцесс в верхней трети правого бедра с госпитализацией в хирургическое отделение в 5 лет.

В возрасте 5,5 лет (декабрь 2019 года) находился на лечении в хирургическом отделении с рецидивирующим фурункулезом, стрептодермией, ячменем верхнего века левого глаза, лимфаденопатией и атопическим дерматитом. В посеве отделяемого фурункула с определением чувствительности к антибиотикам был высеян *Staphylococcus aureus*. Тогда впервые ребенок кроме антибактериальной терапии получил курсовое лечение экстракорпоральной гемокоррекции. Стоит отметить, что терапия имела положительный эффект примерно полгода. В это время заведующей гастроэнтерологическим отделением АОДКБ был выставлен диагноз: «первичный иммунодефицит?» Уровень общих иммуноглобулинов класса А, М, G были в норме. Рекомендовано определение уровня общего IgE, так как, по данным анамнеза, в сентябре 2019 года он был повышен до 988 МЕ/мл.

После выписки ребенок обратился повторно за консультацией в отделение гастроэнтерологии, где ему было рекомендовано пройти углубленное обследование для исключения первичного иммунодефицитного состояния, а именно гипер-IgE-синдрома, в том числе на центральных лечебных базах. Результат проведенного обследования крови на уровень общего IgE составил в это время более 2000 МЕ/мл (максимально возможные референсные значения лабораторных тестов).

В январе 2020 года – госпитализация в хирургическое отделение на оперативное лечение с диагнозом: «гнояный лимфаденит правого пахового лимфоузла». По данным расспроса родителей выяснилось, что послеоперационные раны у ребенка всегда долго заживали. Мальчик неоднократно получал в связи с указанными заболеваниями антибактериальную терапию, наибольший эффект отмечен от назначения тейкопланина (ортоцида) и линезолида (зивокса).

В феврале 2020 года родители самостоятельно обратились в консультативное отделение ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, где ребенку был выставлен диагноз: «иммунодефицит неуточненный». Специалистами центра рекомендованы различные дополнительные методы диагностики, в том числе проведение молекулярно-генетического исследования NGS «Иммунологическая панель», даны рекомендации по лечению.

Во время госпитализации в АОДКБ в мае 2020 года была отправлена выписка в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, получено направление на дальнейшее лечение в данную клинику, одновременно оценены результаты проведенного в феврале 2020 года генетического обследования, по результатам которого выявлена мутация в гене STAT3 2117T>C p. (Leu706Pro), что характерно для гипер-IgE-синдрома. С этого времени ребенок начал получать регулярную заместительную трансфузию внутривенным высокодозным иммуноглобулином (ВВИГ) в дозе 0,5 г/кг один раз в 3-4 недели, антибактериальную и противогрибковую терапию.

Особенности анамнеза жизни: ребенок от 2 беременности, путем экстракорпорального оплодотворения, 1 беременность закончилась выкидышем на ранних сроках. Массо-ростовые показатели ребенка в норме, неонатальный период

без особенностей, грудное вскармливание до 1 месяца, от сверстников в развитии не отставал. Привит по индивидуальному графику. У бабушки по линии матери – тяжелая бронхиальная астма. У отца – ангиоотек на кровати.

При обследовании в мае 2020 года самочувствие ребенка существенно не страдает. Параметры физического развития в норме. Кожные покровы физиологической окраски с множественными фолликулярными элементами, мелкие неяркие папулезные высыпания, послеоперационные рубцы; волосы тонкие, сухие, тусклые, на коже волосистой части головы невыраженная сухая себорея. Пальпируются все группы периферических лимфоузлов, подвижные, при пальпации – безболезненные; паховый лимфоузел справа увеличен до 1,5 см, затылочный лимфоузел слева увеличен до 1 см. По остальным органам и системам – без видимой патологии. У нашего пациента только начали формироваться типичные лицевые признаки: нависающие надбровные дуги, широкая челюсть, широкий нос. При осмотре пациента без акцентуации на эти признаки их легко можно не заметить.

Клинические анализы крови: в отсутствии обострения гнойных процессов регулярно выявляется относительный лимфоцитоз. Исследование уровня общего IgE – 9100 МЕ/мл. Из зева выделен *Staphylococcus aureus* 10<sup>3</sup> КОЕ/мл. При других обследованиях отклонения не выявлены. Диагноз: «гипер-IgE-синдром».

Для установления окончательного диагноза и определения дальнейшей тактики ведения больного рекомендована госпитализация в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ. Ребенку в августе 2020 г. проведено полное клинико-лабораторное обследование и лечение.

В иммунограмме отмечалось повышение IgE до 19100 Ед/мл при нормальных значениях иммуноглобулинов других классов. Вновь возник абсцесс правой паховой области, прооперирован, удалена также атерома. По результатам посева биоптата лимфоузла и атеромы получен рост *Staphylococcus aureus* 10<sup>3</sup> КОЕ/мл. Проведена плановая заместительная терапия ВВИГ (внутривенные иммуноглобулины привиджен, октагам). Таким образом, окончательный диагноз был установлен ребенку в возрасте 6 лет: «первичный иммунодефицит: гипер-IgE-синдром (мутация в гене STAT3 2117T>C p. L.706P). Код по МКБ: D84.8)».

Отец ребенка высокого роста, крупного телосложения, имеет хорошо выраженные описанные «типичные» лицевые признаки заболевания. По нашему мнению, складывалось впечатление об аутосомно-доминантном характере наследственной патологии. Но при обследовании обоих родителей в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ у них не было обнаружено мутации в гене STAT3, что позволило отнести данный случай развития заболевания у ребенка к спонтанной мутации.

Учитывая нарушение специфического антителиобразования у пациентов с дефектом STAT3, показана постоянная ежемесячная заместительная терапия ВВИГ в дозе 0,5 г/кг массы тела 1 раз в 4 недели. По жизненным показаниям пациенту показано проведение постоянной профилактической противомикробной терапии, отказ от которой может привести к развитию жизнеугрожающих осложнений. Единственным куративным вариантом терапии данного заболевания является трансплантация гематопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В настоящее время родители пациента приняли

решение об отказе проведения ТГСК. Можно предполагать благоприятный прогноз для жизни ребенка при соблюдении рекомендаций врача.

У пациента А. в возрасте 5 лет уже выявлялись 2 признака из 10, позволяющих заподозрить ПИД и начать углубленное обследование: повторяющиеся глубокие абсцессы кожи или внутренних органов; необходимость применения антибиотиков внутривенно для достижения контроля инфекционного процесса. Другие описанные признаки не входят в эту «десятку признаков», но могли бы серьезно насторожить врачей первичного звена здравоохранения и направить их на поиск причины таких состояний. Повышение уровня общего IgE может встречаться и при другой патологии, но при этом не бывает такого значительного подъема, этот признак явился определяющим для показаний к молекулярно-генетическому обследованию ребенка для исключения синдрома Джоба.

Традиционное оздоровление и наблюдение за ребенком без установления данного диагноза привело бы к очень серьезным последствиям для него, вплоть до развития пневмоцеле, абсцессов легких, аспергиллеза легких, генерализованной герпетической, грибковой, стафилококковой инфекции и т.п. Поэтому обозначенная терапия для пациентов должна быть действительно регулярной, пожизненной, с доказанной эффективностью и безопасностью.

#### Заключение

Описанный случай представляет интерес в связи с редкостью данной патологии, трудностями, связанными с его диагностикой, подчеркивает необходимость взаимодействия команды специалистов для достижения наиболее благоприятного прогноза для пациентов, страдающих наследственными заболеваниями. Ведение таких пациентов подразумевает кроме точного выполнения назначений, обеспечение приверженности к данной пожизненной терапии всей семьи ребенка.

#### Литература

1. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMF-центры в России // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12, № 6. С. 73–77.
2. [to-ros.info/?p=90142](http://to-ros.info/?p=90142) [интернет]. Тихоокеанская Россия [доступ от 18.11.2021]. Доступ по ссылке <http://to-ros.info/?p=90142>
3. Зайцева О.В. Синдром ГиперIgE // Педиатрия. 2016. Т. 95, № 4. С. 116–123.
4. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome. Re-current, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966 May; 1 (7445):1013-5.
5. Buckley RH, Belmaker EZ, Wray BB. Extreme hyperimmuno- globulinemia-E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972 Jan;49(1):59-70.
6. Мисуренко О.Н., Степанова И.Г., Клендар Г.А., Зайцева О.В. Случай синдрома IgE – гипериммуноглобулинемии у ребенка 3 лет // Педиатрия. 2005. № 1. С. 99-102.
7. Сobotюк Н.В., Потрохова Е.А., Голочалова С.А. и др. Редкий первичный иммунодефицит – Гипер-IgE-синдром: презентация случая и обзор литературы // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10, № 1. С. 54-60.

#### References

1. Latysheva E.A. Primary immunodeficiency: sta-

tus of a problem today. *Russian network of JMF-centers. Current Pediatrics*. 2013;12(6):73-77. (In Russ.)] doi: [org/10.15690/vsp.v12i6.877](https://doi.org/10.15690/vsp.v12i6.877)

2. <http://to-ros.info/?p=90142> [internet]. Pacific Russia [accessed on 11/18/2021]. Access by link <http://to-ros.info/?p=90142>
3. Zaitseva O.V. HyperIgE syndrome // *Pediatrics*.2016; 95(4):16-123. (In Russ.)
4. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome. Re-current, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966 May; 1 (7445):1013-5.
5. Buckley RH, Belmaker EZ, Wray BB. Extreme hyperimmuno- globulinemia-E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972 Jan;49(1):59-70.
6. Misurenko O.N., Stepanova I.G., Klendar G.A., Zaitseva O.V. A case of IgE syndrome - hyperimmunoglobulinemia in a 3-year-old child // *Pediatrics*.2005; (4):99-102. (In Russ.)
7. Sobotyuk N.V., Potrokhova E.A., Golochalova S.A., et al. Rare primary immunodeficiency - Hyper-IgE syndrome: case presentation and literature review // *Pediatric Pharmacology*. 2013; 10(1): 54-56. (In Russ.) doi: [org/10.15690/pf.v10i1.589](https://doi.org/10.15690/pf.v10i1.589)

#### Координаты для связи

Шамраева Виктория Владимировна, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, лечащий врач пациента, канд. мед. наук, доцент. E-mail: [agma.pediatric@list.ru](mailto:agma.pediatric@list.ru) ORCID B.V. Шамраева <https://orcid.org/0000-0002-7798-5413>

Фурсова Наталья Викторовна, заведующая отделением гастроэнтерологии ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница», лечащий врач пациента.

Статья поступила в редакцию 18.11.2021, принята после рецензирования 26.11.2021; принята к публикации 05.12.2021.

УДК – 616.9-06

О.В. Шанова, Э.Л. Чупак, К.А. Арутюнян

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОСТКОВИДНОГО  
СИНДРОМА У РЕБЕНКА 13 ЛЕТ**

Актуальность новой коронавирусной инфекции в настоящее время не вызывает сомнений. Сегодня COVID-19 продолжает создавать напряженную ситуацию в области здравоохранения. На 17 февраля 2022 года в мире было зарегистрировано более 419 миллионов случаев этой инфекции. В начале пандемии было установлено, что COVID-19 поражает преимущественно взрослое население, в то время как дети болеют намного реже. По мере накопления данных об этой инфекции было выявлено, что заражению SARS-CoV-2 подвержены дети всех возрастов, включая младенцев и новорожденных [1, 3].

Методические рекомендации по лечению COVID-19 у детей были утверждены Минздравом РФ в июле 2020 года [5]. Тогда в мировой статистике, согласно документу, дети составляли до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% – в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. В то же время в России показатели были ниже – около 6-7% зарегистрированных случаев. Роспотребнадзор в начале 2021 года отмечал, что дети составляют 8-10% от заболевших по всей стране, однако в середине года ситуация изменилась – заболеваемость детей начала расти. В январе 2022 года министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко отметил, что доля детей от общего числа зараженных новой коронавирусной инфекцией в России составила 15%. Причинами инфицирования детей коронавирусом SARS-CoV-2 были в большинстве случаев семейные контакты с заболевшими.

Согласно методическим рекомендациям Минздрава РФ, факторами риска развития тяжелого заболевания у детей, вне зависимости от варианта коронавируса, являются ранний

возраст, неблагоприятный преморбидный фон, иммунодефицитные состояния различного генеза, коинфекция респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом гриппа. Моноинфекция, обусловленная вирусом SARS-CoV-2, чаще протекает в виде легкого или среднетяжелого поражения верхних дыхательных путей [5].

Несмотря на то, что у детей заболевание протекает легче, чем у людей старшего возраста, определенные последствия даже бессимптомного течения инфекции COVID-19 все же есть [2]. В некоторых случаях они могут проявляться и спустя 6 месяцев после выздоровления. Постковидный синдром – это комплекс симптомов, который развивается во время или вскоре после перенесенного COVID-19 продолжительностью более 12 недель и не объясняется альтернативным диагнозом. Постковидный синдром представлен широким спектром симптомов, но наиболее распространенными являются астенические, когнитивные и вегетативные нарушения [4].

Описание клинического случая. Пациент К., 13 лет, поступил в инфекционный госпиталь ГАУЗ АО «Детская городская клиническая больница» г. Благовещенска 07.12.2021 г. с жалобами на слабость, повышение температуры тела до 38,6 °С, ломоту в теле, боли в мышцах, потерю обоняния и вкуса.

Анамнез заболевания: заболел остро 23.11.2021 г. с подъемом температуры тела до 38,7 °С, появлением слабости, боли в горле, ломоты в теле, потери обоняния и вкуса. За медицинской помощью не обращались, мама лечила ребенка симптоматическими средствами (парацетамол, чай с лимоном, орошение зева мирамистином). На 3-и сутки осмотрен педиатром по месту жительства. Были назначены *acidi pentandioici imidazolylathanamidum* (ингавирин) 60 мг 1 раз в день, *cefalexinum* (цефалексин) по 250 мг каждые 6 часов. Мазок на COVID-19 не брали, компьютерная томограмма органов грудной клетки (КТ ОГК) не выполнялась. Через 5 дней с момента подъема температуры тела у ребенка в семье заболела мама, появился кашель и подъем температуры тела до фебрильных цифр. Получала *umifenovirum* (арбидол)

**CLINICAL CASE OF POSTCOVID SYNDROME IN A CHILD 13 YEARS OLD**

O.V. Shanova, E.L. Chupak, K.A. Arutyunyan

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

**Abstract.** We describe a clinical case of a new coronavirus infection in a 13-year-old child who has been treated at the infectious diseases hospital “Children’s City Clinical Hospital” in Blagoveshchensk. The diagnosis was confirmed through nasal swabs examination for the presence of SARS-CoV-2 RNA using PCR. A feature of the coronavirus infection course in this present patient was the development of postcovid syndrome against the background of a mild course of the disease, which required courses of rehabilitation measures with interdisciplinary participation.

**Key words:** children, new coronavirus disease, postcovid syndrome, COVID-19.

**For citation:** Shanova O.V., Chupak E.L., Arutyunyan K.A. Clinical case of postcovid syndrome in a child 13 years old. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 83-86. (In Russ.). DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_83.

**Резюме.** Описан клинический случай новой коронавирусной инфекции у ребенка 13 лет, находившегося на лечении в инфекционном госпитале ГАУЗ АО «Детская городская клиническая больница» г. Благовещенска. Диагноз был подтвержден исследованием мазков из носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Особенностью течения коронавирусной инфекции у данного пациента явилось развитие постковидного синдрома на фоне легкого течения заболевания, что потребовало курсов реабилитационных мероприятий с междисциплинарным участием.

**Ключевые слова:** дети, новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром, COVID - 19.

**Для цитирования:** Шанова О.В., Чупак Э.Л., Арутюнян К.А. Клинический случай постковидного синдрома у ребенка 13 лет. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 83-86.

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_83.

по 200 мг х 4 раза в сутки без положительной динамики. У матери была выявлена РНК вируса SARS-CoV-2 в мазках слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки методом ПЦР, на КТ ОГК от 07.12.2021 было диагностировано поражение легких до 20%, в связи с чем ребенок был госпитализирован вместе с мамой в инфекционный госпиталь г. Благовещенска.

Данные эпидемиологического анамнеза: мама контакт ребенка с больными COVID-19 отрицала. В школе мальчик был 22.11.2021 г.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, которая протекала без особенностей, от первых родов в срок. Масса тела ребенка при рождении 3650 гр., длина 54 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Привит по возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Семейный анамнез без особенностей. Учится в среднеобразовательной школе г. Свободный. Проживает вдвоем с матерью.

Перенесенные заболевания: острые респираторные заболевания сезонно, периодические ребенка беспокоили головные боли после эмоциональных переживаний, беспокоили боли в области сердца. Обследование не проходил, лечения не получал.

Объективный осмотр: рост 160 см, вес – 42 кг, ИМТ – 16,4, температура тела на момент поступления – 36,0 °С, ЧД – 20 в мин., ЧСС – 108 в мин., АД – 100/66 мм рт. ст., сатурация – 98%.

При поступлении состояние ребенка средней степени тяжести. Сознание ясное, в пространстве и времени ориентирован, на вопросы отвечает адекватно, отмечалась эмоциональная лабильность, тревожность. Кожа бледно-розовая, чистая, теплая. Зев слегка гиперемирован, налетов нет. Носовое дыхание незначительно затруднено, скудные выделения из носа. Дермографизм белый. Склеры обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания. При перкуссии над легкими ясный легочный звук, при аускультации дыхание везикулярное, проводится по всем полям. Органы кровообращения: область сердца визуально не изменена. Границы относительной тупости сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные, шум не выслушивается. Органы пищеварения: язык влажный, чистый. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, край безболезненный, селезенка не пальпируется. Стул оформленный, примеси отсутствуют. Мочевыделительная система: область почек визуально не изменена. Отеки отсутствуют. Мочеиспускание безболезненное.

Результаты дополнительных методов обследования.

Клинический анализ крови от 08.12.21 г.: эритроциты –  $4,0 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 113 г/л (анемия легкой степени тяжести), ЦП – 0,83; лейкоциты –  $4,5 \times 10^9/л$ , п/я – 4%, с/я – 29%, эозинофилы – 2%, моноциты – 6%, лимфоциты – 59% (лимфоцитоз), тромбоциты –  $188 \times 10^9/л$ , СОЭ – 5 мм/час.

Биохимический анализ крови от 08.12.21 г.: глюкоза – 5,7 ммоль/л, белок общий – 72,7 г/л, билирубин общий – 14,1 мкмоль/л, билирубин прямой – 5,2 мкмоль/л, мочевины – 3,42 ммоль/л, креатинин – 72,0 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза – 9,6 МЕ/л, аспаратаминотрансфераза – 19,4 МЕ/л, лактатдегидрогеназа – 287 повышена (норма < 279 Ед/л); кальций – 2,45 ммоль/л, СРБ – 7,3 мг/л повышен (норма до 5 мг/л). К типичным лабораторным отклонениям при COVID-19, характеризующим острый

воспалительный процесс, относятся повышенный уровень лактатдегидрогеназы и острофазных белков (С-реактивного белка). Высокие значения данных показателей коррелируют с клинически более тяжелым течением заболевания и худшими исходами.

Общий анализ мочи от 08.12.21 г.: рН – 6,0; удельный вес – 1015; лейкоциты – 3-4-3 в п/зрения.

Исследование системы гемостаза от 08.12.21 г.: протромбиновое время в цельной крови – 17,6; активированное частичное тромбопластиновое время – 28 сек. (норма 21-39 секунд); фибриноген – 3,9 г/л.

ПЦР-тестирование на COVID-19: был выявлен антиген вируса SARS-CoV-2 в мазках слизистой оболочки носоглотки.

ЭКГ от 07.12.2021 г.: ритм синусовый, выраженная тахикардия с ЧСС 114 в минуту, электрическая ось сердца расположена вертикально, угол альфа +84 градуса. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Все изложенное позволило сформулировать клинический диагноз: «U 07.1 коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов), легкой степени тяжести».

С учетом клинико-лабораторных данных и согласно временным клиническим рекомендациям [5] была назначена следующая терапия: umifenovirum (арбидол) 100 мг 4 раза в сутки 10 дней; interferon alfa-2b (гриппферон) 3 капли 5 раз в день в каждый носовой ход.

Ребенок был выписан на 7 сутки домой. На момент выписки обоняние и вкусовая чувствительность восстановились.

При последующем наблюдении у педиатра по месту жительства отмечались проявления астено-вегетативного синдрома: повышенная утомляемость, слабость, головная боль напряжения, нарушение вегетативной регуляции в виде синдрома постуральной ортостатической тахикардии, аномальной терморегуляции. При обучении в школе возникли трудности с концентрацией внимания. Амбулаторно по месту жительства получал лечение: седативные препараты (valeriana), витамины (alphavit), иммуномодуляторы (broncho munal) в возрастных дозировках. На фоне лечения отмечалась слабopоложительная динамика со стороны проявлений астено-вегетативного синдрома в виде уменьшения интенсивности головной боли, слабости и утомляемости. Через 2 недели после выписки из стационара появились нарушения сна (бессонница в виде трудности засыпания).

В январе 2022 г. на уроке в школе без видимых причин появился необъяснимый для ребенка приступ тревоги, который продолжался несколько минут (5-10) и сопровождался затруднением дыхания, учащением сердцебиением, головной болью, повышенной потливостью и зябкостью ладоней, тремором рук. При осмотре в медицинском пункте медицинским работником было выявлено учащение ЧД – до 26 в мин., учащение ЧСС – до 115 в мин. и повышение АД – до 130/80 мм рт. ст. Была оказана первая медицинская помощь (corvalol 15 капель и captopril 25 мг под язык). Через 30 минут состояние ребенка улучшилось: прошло чувство тревоги, снизились показатели ЧД до 18 в мин., ЧСС – до 90 в мин., АД – до 110/70 мм рт. ст. Мальчик был отпущен домой с рекомендациями консультации кардиолога и невролога. Через несколько дней приступ беспричинной тревоги с выраженной «вегетативной окраской» повторился дома, самостоятельно использовали corvalol – 15 капель,

самочувствие улучшилось, после чего обратились за консультацией в клинику кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. При объективном осмотре были выявлены признаки вегетативного дисбаланса с преобладанием симпатического отдела вегетативной нервной системы, органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось, ЧСС 110 в мин., АД d=s –120/80 мм рт. ст., сатурация – 98%. Уровень ситуативной тревожности по шкале Спилберга-Ханина соответствовал высокому (47 баллов) с проявлениями выраженного беспокойства, напряжением. В анализах крови признаков воспаления и поражения миокарда не было. На ЭКГ – синусовая тахикардия с ЧСС 105 в мин., электрическая ось сердца не отклонена, синдром ранней реполяризации желудочков. На ЭХОКГ – камеры сердца не расширены, клапанный аппарат не изменен, сократительная способность миокарда сохранена (ФВ – 70%), диастолическая функция не нарушена. Был выставлен диагноз: «U 09.9 постковидный синдром, G90.8 синдром вегетативной дисфункции, симпатический тип, пароксизмальное течение, (синдром эмоциональных нарушений, артериальной лабильности, нарушений вегетативной регуляции ритма сердца, цефалгический, гипервентиляционный, астенический)». Были даны рекомендации по режиму дня и отдыха, физической активности, назначено медикаментозное лечение: анксиолитики (tetramethyltetraazabicyclooctandionum), ноотропы с нейропротекторным действием (vinpocetine), препараты магния (magne B6) и витамина Д (25(OH) D, 25-hydroxycalciferol) в возрастных дозировках с рекомендацией повторного осмотра через 1 месяц и консультацией психотерапевта.

В феврале 2022 г. после проведенного курса лечения отмечалась положительная динамика в виде купирования приступов беспричинной тревоги, улучшения сна, нормализации ЧСС. Исследование ситуативной тревожности на момент осмотра показало снижение данного показателя у подростка до 31 балла (умеренный уровень).

Представленный клинический случай интересен в нескольких аспектах. Несмотря на легкое течение COVID-19, у ребенка развился комплекс постковидных симптомов. Он был представлен выраженным астеновегетативным и цефалгическим синдромами, повышенной тревожностью без видимых причин, что повлияло на качество жизни ребенка даже в большей степени, чем перенесенная им коронавирусная инфекция. Подходы к лечению постковидного синдрома являются симптоматическими и основываются на имеющихся доказательствах и рекомендациях по лечению синдромов, составляющих клиническую картину заболевания. Положительная динамика у ребенка отмечалась после применения вегетотропных препаратов с анксиолитическим действием, нейропротекторов и витаминов. Представленный клинический пример указывает на актуальность данного вопроса в педиатрической практике.

### Заключение

В настоящее время новая коронавирусная инфекция COVID-19 является активно изучаемым заболеванием. У пациентов детского возраста в подавляющем большинстве случаев протекает легко, бессимптомно или в среднетяжелой форме, но возможно формирование широкого спектра последствий в виде постковидного синдрома, который включает в себя длительные полиорганные симптомы

и осложнения. Прогнозировать долгосрочные последствия COVID-19 сложно. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможность развития постковидного синдрома у детей даже при легком течении заболевания и требует курсов реабилитационных восстановительных мероприятий с междисциплинарным участием.

### Литература

1. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Том 99, №6. – С. 57-62.
2. Ермолаева Т.В., Литвинов А.В., Савицкая Н.В., Круковская О.А. Covid 19 и психическое здоровье учащихся: зарубежные исследования // Современная зарубежная психология. – 2021. – Том 10, №1. – С. 79-91
3. Зверева Н.Н., Сайфуллин М.А., Ртищев А.Ю., Шамшева О.В., Пшеничная Н.Ю. Коронавирусная инфекция у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Том 99, №2. – С. 270-278.
4. Камчатнов П.Р., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID 19// Русский медицинский журнал. – 2021. – №10. – С. 336-641 Ссылка активна на 15.02.2022г. URL: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Astenicheskie\\_ikognitivnye\\_narusheniya\\_upacientov\\_perenesshih\\_COVID-19/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Astenicheskie_ikognitivnye_narusheniya_upacientov_perenesshih_COVID-19/)
5. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». Версия 2 (03.07.2020) Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 73с. Ссылка активна на 15.02.2022г. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf)

### References

1. Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. Novaja koronavirusnaja infekcija COVID-19: osobennosti techenija u detej v Rossijskoj Federacii // Pediatrija im. G.N. Speranskogo. – 2020. – Tom 99, №6. – S. 57-62.
2. Ermolaeva T.V., Litvinov A.V., Savickaja N.V., Krukovskaja O.A. Covid 19 i psihicheskoe zdorov'e uchashhihsja: zarubezhnye issledovanija // Sovremennaja zarubezhnaja psihologija. – 2021. – Tom 10, №1. – S. 79-91
3. Zvereva N.N., Sajfullin M.A., Rtishhev A.Ju., Shamsheva O.V., Pshenichnaja N.Ju. Koronavirusnaja infekcija u detej // Pediatrija im. G.N. Speranskogo. – 2020. – Tom 99, №2. – S. 270-278.
4. Kamchatnov P.R., Solov'eva Je.Ju., Hasanova D.R., Fateeva V.V. Astenicheskie i kognitivnye narusheniya u pacientov, perenesshih COVID 19// Russkij medicinskij zhurnal. – 2021. – №10. – S. 336-641 Ssylka aktivna na 15.02.2022g. URL: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Astenicheskie\\_ikognitivnye\\_narusheniya\\_upacientov\\_perenesshih\\_COVID-19/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Astenicheskie_ikognitivnye_narusheniya_upacientov_perenesshih_COVID-19/)
5. Metodicheskie rekomendacii «Osobennosti klinicheskijh projavlenij i lechenija zabojevanija, vyzvannogo novej koronavirusnoj infekciej (COVID-19) u detej». Versija 2 (03.07.2020) Ministerstvo zdavoohranenija Rossijskoj Federacii. – 73s. Ssylka aktivna na 15.02.2022g. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/ginal/03062020\\_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/ginal/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf)

## Координаты для связи

Шанова Оксана Владимировна, ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук.  
E-mail: shanova.oksana@mail.ru

Чупак Эльвира Леонидовна, ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук.  
E-mail: chupak74@mail.ru

Арутюнян Каринэ Александровна, ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук.  
E-mail: arutyunyan-1966@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.02.2022; принята после рецензирования 05.03.2022; принята к публикации 12.03.2022.

## УДК 614.252.1

**С.В. Ходус, В.С. Олексик, И.В. Барабаш**

ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России  
г. Благовещенск

## МЕСТО АККРЕДИТАЦИОННО-СИМУЛЯЦИОННОГО ЦЕНТРА В ПРОЦЕДУРЕ АККРЕДИТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

ОБМЕН ОПЫТОМ

### Введение

Проводимые реформы в системе здравоохранения в целом и в системе подготовки медицинских кадров, в частности, требуют пересмотра взглядов на педагогический процесс и подготовку специалистов с высшим образованием к самостоятельной деятельности путем проведения процедуры первичной и первичной специализированной аккредитации. Большое количество реализуемых ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России программ высшего образования и дополнительных программ профессиональной переподготовки требуют от Аккредитационно-симуляционного центра академии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (далее – Центра), как основной площадки аккредитации специалистов, реорганизации и оптимизации рабочего процесса. Необходимость проведения процедуры аккредитации несколько раз в год приводит к изменению в учебных планах и расписаниях обучающихся, что может негативно повлиять на их практическую подготовку, поэтому оптимизация процесса подготовки и проведения аккредитации без потери ее качества и объективности – одна из важнейших задач специалистов аккредитационных центров [2, 3]. С целью разработки алгоритма подготовки и проведения первичной и первичной специализированной аккредитации нами был проведен анализ работы Центра за 2016-2021 гг. В ходе анализа учитывались результаты опросов аккредитуемых, членов аккредитационных комиссий и сотрудников Центра.

### Результаты и обсуждение

Первый этап первичной аккредитации (далее – ПА) и первичной специализированной аккредитации

**Резюме.** Данная статья является результатом анализа прошедших процедур первичной и первичной специализированной аккредитаций специалистов с высшим медицинским образованием на базе аккредитационно-симуляционного центра ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (далее – Центр) за 2016-2021 гг. В статье рассматриваются основные этапы подготовительных и текущих работ сотрудников аккредитационно-симуляционного центра, механизмы взаимодействия с членами аккредитационной комиссии, работа со вспомогательным персоналом и аккредитуемыми. Представленный алгоритм подготовки и проведения процедуры аккредитации внедрен в повседневную деятельность Центра.

**Ключевые слова:** аккредитация, симуляционное обучение, аккредитационный центр, высшее медицинское образование.

**Для цитирования:** Ходус С.В., Олексик В.С., Барабаш И.В. Место аккредитационно-симуляционного центра в процедуре аккредитации специалистов. *Амурский медицинский журнал.* 2022. №1. С. 86-90.  
DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_86.





**Рисунок 1. Работа аккредитуемого и симулированного коллеги на станции ПСА «Экстренная медицинская помощь» с использованием робота-симулятора и реального медицинского оборудования.**

(далее – ПСА) проводится путем решения аккредитуемым тестовых заданий из Единой базы оценочных средств, подготовленных федеральным Методическим центром аккредитации специалистов, требует наличия современного компьютерного оборудования, подключенного к единой сети интернет и подлежит обязательной аудио- и видеофиксации. С нашей точки зрения, для этого этапа целесообразно задействовать компьютерные классы, находящиеся за

пределами Центра, что позволяет снизить нагрузку на Центр и ускорить процедуры ПА и ПСА.

Второй этап ПА – оценка практических навыков и умений в симулированных условиях. Третий этап ПА – решение ситуационных задач. При проведении ПСА практикоориентированный этап складывается из оценки практических навыков и решения ситуационных задач. Таким образом, процедура ПА включает 3 этапа, процедура ПСА – 2 этапа. Как и тестирование, решение ситуационных задач имеет те же технические требования, поэтому проводится в компьютерных классах за пределами Центра.

## THE POSITION OF THE ACCREDITATION AND SIMULATION CENTER IN THE ACCREDITATION PROCEDURE OF SPECIALISTS

S.V. Khodus, V.S. Oleksik, I.V. Barabash

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

**Abstract.** This article is the result of the analysis of the past procedures of primary and primary specialized accreditation of specialists with higher medical education on the basis of the accreditation and simulation center of the Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia for 2016-2021. The article discusses the main stages of preparatory and ongoing work of the staff of the Accreditation and Simulation Center, mechanisms of interaction with members of the accreditation commission, work with support staff and the accredited. The presented algorithm for preparing and conducting the accreditation procedure is introduced into the daily activities of the Center.

**Key words:** accreditation, simulation training, accreditation center, higher medical education.

**For citation:** Khodus S.V., Oleksik V.S., Barabash I.V. The position of the accreditation and simulation center in the accreditation procedure of specialists. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 86-90. (In Russ.).

**DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_86.**

Наиболее трудоемким и продолжительным по времени является этап оценки практических навыков в симулированных условиях, который проводится по технологии объективного структурированного экзамена (ОСКЭ) на базе Центра с использованием симуляционного оборудования (тренажеров, манекенов и пр.) и/или с привлечением стандартизированного, либо симулированного пациента (рис. 1). Перечень станций для каждой специальности определяется федеральным Методическим центром аккредитации специалистов. Паспорта станций с подробной актуальной, регулярно обновляющейся информацией о них размещены на сайте [www.fmza.ru](http://www.fmza.ru) [1, 3, 5].

По нашему мнению, оценка практических навыков по методике ОСКЭ в ходе аккредитации, подобно учебному процессу с применением симуляционных технологий, должна включать все общепринятые разделы: оценка исходного уровня знаний (в процедуре аккредитации ее роль играет первый этап – тестирование), брифинг, основной раздел (прохождение экзаменационных симуляционных станций) и, по его окончании, – краткий дебрифинг (проводится не всегда и необходим для получения обратной связи, касающейся организации процедуры аккредитации в целом, а также работы отдельных станций аккредитации) [1, 4].

**Брифинг** является важным подготовительным процессом второго этапа аккредитации. Несмотря на то, что требования к симуляционному и медицинскому оборудованию, а также к оснащению станции аккредитации четко регламентированы паспортами станций и находятся в общем доступе, мы считаем необходимым проводить предварительные консультации *in situ*. Предварительный брифинг должен включать не только предоставление информации о ходе процедуры, инструктаж по технике безопасности при работе с оборудованием, разъяснение политики конфиденциальности, но и разъяснение основных принципов работы и технических возможностей симуляционного, медицинского и иного оборудования, осведомление о наличии расходного материала, используемого на втором этапе аккредитации, а также знакомство с их размещением на станции.

Продолжительность предварительного брифинга (от 15 минут до 1 часа) зависит от уровня реалистичности и сложности симуляционного и медицинского оборудования станции. В случае использования роботов-симуляторов IV уровня и выше, мы считаем необходимым проведение брифинга по типу «Пропедевтика робота». Требуется ознакомить аккредитуемых с особенностями «проявления» симптоматики и ее диагностики у симулятора пациента, отличиями этих проявлений от реальной клинической картины у человека, методами и способами проводимой терапии и реакции робота на проводимые действия. При первом знакомстве обучаемого и робота необходимо уделить этому моменту достаточное количество времени (не только рассказать и показать, но и дать попробовать действовать самому обучаемому), иначе возникнут трудности у аккредитуемого в диагностике и «лечении» симулятора: «Все не так, как в реальной ситуации!», что снизит реалистичность проводимой аккредитации, уменьшит мотивацию к достижению цели и трансляции имеющихся навыков и компетенций в реальную медицинскую деятельность.

Окончательный брифинг (инструктаж) проводится непосредственно перед началом второго этапа, в ходе которого каждому аккредитуемому присваивается уникальный идентификационный номер, разъясняется механизм передвижения между станциями (выдаются маршрутные листы), проводится повторный инструктаж по технике безопасности, предъявляются требования к четкому выполнению голосовых команд на станциях аккредитации. Перед входом на каждую станцию аккредитуемый получает вводные данные, касающиеся ситуации, смоделированной на станции.

#### **Работа аккредитуемого на станции аккредитации**

Все станции можно условно разделить на три типа.

1. Станции, нацеленные на оценку определенных технических навыков (общемедицинских, общеврачебных, специализированных). Данные станции не требуют высокотехнологичного оборудования (чаще всего II-IV класс реалистичности) и направлены на демонстрацию аккредитуемым определенных медицинских манипуляций (выполнение интубации трахеи на станции восстановления проходимости дыхательных путей и др.).

2. Станции для оценки алгоритма действий в различных ситуациях. Требуется симуляционное оборудование IV-VI классов реалистичности, реальное медицинское оборудование. Работа на станции

организована по типу «клинического сценария» и направлена на оценку действий аккредитуемого в определенной клинической ситуации, которые встречаются в практике врача (станция экстренной медицинской помощи, экстренные ситуации в анестезиологии и др.). В некоторых случаях данные станции аккредитации предусматривают наличие смоделированных коллег, чаще всего играющего роль среднего медицинского персонала, задачей которого является выполнение указаний аккредитуемого (рис. 1).

3. Станции по оценке коммуникативных навыков направлены на оценку действий аккредитуемого в определенной клинической ситуации, но основной упор делается на отработку не технических навыков, а осуществление взаимодействия и коммуникации с пациентами, родственниками и др. (станция сбора жалоб и анамнеза и др.).

**Подготовка и проведение оценки практических навыков в смоделированных условиях.** Целесообразно весь процесс оценки практических навыков разделить на 3 этапа: предварительный (до приема заявлений от аккредитуемых), основной (после приема) и текущий (непосредственно этап оценки практических навыков в смоделированных условиях).

В ходе предварительного этапа необходимо провести определение перечня специальностей, подлежащих аккредитации в Центре, а также примерное количество аккредитуемых по каждой специальности (исходя из количества выпускников, окончивших программы высшего и дополнительного профессионального образования), подготовить необходимое симуляционное и медицинское оборудование, проверить работоспособность и устранить неисправности в системе видеомониторинга, обеспечить функционирование рабочих мест членов аккредитационных подкомиссий. На данном этапе начинается обучение технического персонала, задачей которого является управление симуляторами и тренажерами, озвучивание информации, предусмотренной паспортами станции аккредитации. Технический персонал должен в полной мере быть знаком с паспортом станции аккредитации, владеть компетенциями, оцениваемыми на станции, разбираться в медицинской терминологии. На роль технического персонала могут быть привлечены сотрудники Центра и волонтеры. Каждая станция аккредитации требует наличия, как минимум, одного технического сотрудника для управления симуляторами и озвучивания данных, а также, как минимум, одного дежурного для наведения порядка, замены израсходованного материала (например, спиртовых салфеток, шприцев, отработанных ампул и др.) во время перехода аккредитуемых к следующей станции. В задачи технического персонала также входит звуковое оповещение аккредитуемого о начале и окончании работы, инструкции по переходу на другую станцию. С целью экономии ресурсов и полной синхронизации работы станций аккредитации целесообразно организовать на них систему центрального оповещения с предварительно записанными голосовыми командами. На подготовительном этапе помимо технического персонала проводится обучение стандартизованных пациентов, а также смоделированных коллег. Они также должны быть обучены всем требованиям, предъявляемым паспортом станции аккредитации, владеть медицинскими навыками и знать расположение и работу медицинского и другого оборудования, входящего в оснащение станции.

Одним из важнейших этапов подготовительного этапа является обучение членов аккредитационных комиссий (экспертов) работе на станции аккредитации и методике оценки действий аккредитуемых. В план подготовки в обязательном порядке входят образовательные и консультативные мероприятия с аккредитационной комиссией, включающие четкое распределение обязанностей по оценке тех или иных станций аккредитации, ознакомление с симуляционным и медицинским оборудованием Центра, листами оценки действий аккредитуемого, методикой заполнения электронных и бумажных чек-листов, возможностей технического сопровождения станции (аудио- и видеофиксация, обратная аудиосвязь и др.). Кроме того, каждый эксперт должен в полной мере владеть компетенциями, оцениваемыми на станции аккредитации, для чего необходимо, по возможности, включать членов аккредитационной комиссии в циклы повышения квалификации, реализуемые с использованием симуляционных технологий и направленные на освоение необходимых компетенций.

На основном этапе подготовки к ПА и ПСА по результатам поданных заявлений определяется количество специальностей, подлежащих аккредитации, количество аккредитуемых в каждой специальности, составляется расписание проведения всех этапов аккредитации с учетом времени на вторую и третью попытки. Исходя из перечня станций для каждой специальности, целесообразно в один аккредитационный день совмещать специальности, требующие на практикоориентированном этапе схожего симуляционного и медицинского оборудования (для минимизации времени перестроения станций аккредитации). На данном этапе необходимо составить расписание и выбрать цепочки (маршруты) движения по станциям аккредитации. При большом количестве аккредитуемых одной специальности круговое движение – наиболее предпочтительный вариант, так как позволяет работать одновременно всем станциям аккредитации, уменьшая время, затраченное на всю процедуру. В идеальных условиях необходимо предусмотреть работу всех станций для одной специальности с учетом имеющихся попыток аккредитации. Однако, недостаток площадей, симуляционного и медицинского оборудования, перечень большого количества специальностей, по которым проводится аттестация, требуют тщательного перераспределения ресурсов для сокращения сроков аккредитации и обеспечения максимального задействования оборудования. Так, например, станции базовой сердечно-легочной реанимации, экстренной медицинской помощи и станция коммуникации входят в перечень практических навыков практически по всем специальностям, что не требует периодического переоснащения станций, подготовки технического персонала и дает возможность совмещать аккредитацию по нескольким специальностям, особенно при небольшом количестве аккредитуемых. Необходимо помнить о том, что при наличии даже одного аккредитуемого время, затраченное на проверку практических навыков в симулированных условиях, займет не менее 60 минут. В данном случае целесообразно совместить две специальности (организовать работу трех специализированных станций для каждой из специальностей отдельно и трех общих станций). При этом аккредитуемые одной специальности по круговому типу начинают проходить общие станции, параллельно аккредитуемые второй специальности проходят станции, уникальные для

них, затем происходит смена цепочек.

Немаловажной задачей основного этапа подготовки является обеспечение каждой станции аккредитации необходимым расходным материалом (с учетом количества аккредитуемых и возможных дополнительных попыток). Кроме того, в случае возникновения технических сбоев, экспертам могут понадобиться бумажные чек-листы. Необходимый запас для каждой станции аккредитации должен быть сформирован еще на подготовительном этапе.

На основном этапе также, по возможности, необходимо провести предварительный брифинг с аккредитуемыми (о его методике говорилось ранее).

Текущий этап оценки практических навыков в симулированных условиях включает окончательный инструктаж аккредитуемых, проверку работоспособности симуляционного, медицинского и иного оборудования инженерной службой, непосредственную работу технического персонала, симулированных коллег и стандартизованных пациентов на станции аккредитации, случайный выбор сценария работы станции и оценку действий аккредитуемого членами аккредитационной комиссии.

На основании проведенного анализа основных замечаний и предложений, нами был разработан и внедрен в работу Центра алгоритм подготовки ко второму этапу ПА и ПСА.

**До проведения практикоориентированного этапа (предварительный и основной этапы подготовки) произведите следующие действия.**

Согласуйте с аккредитационной комиссией перечень медицинских специальностей, по которым будет проводиться аккредитация. Проверьте соответствие имеющегося в аккредитационном центре симуляционного и медицинского оборудования требованиям паспортов станций аккредитации.

Определитесь с количеством аккредитуемых по каждой специальности.

Подготовьте расписание проведения второго этапа аккредитации с выбором метода маршрутизации аккредитуемых (маршрутные листы) с учетом возможных повторных попыток.

Исходя из расписания, количества станций аккредитации для каждой специальности, сложности технического сопровождения и необходимости наличия симулированного коллеги, определитесь с необходимым количеством технического и инженерного персонала, волонтеров, стандартизованных пациентов.

Проведите обучение стандартизованных пациентов, симулированных коллег и технического персонала.

Проведите консультации (обучение) членов аккредитационной комиссии по работе на станции аккредитации и методике оценки (заполнение чек-листов).

Обеспечьте каждую станцию аккредитации необходимым количеством расходного материала (с учетом возможных попыток прохождения второго этапа аккредитации).

Обеспечьте работу систем видеомониторинга, обратной связи, голосовых команд на каждой станции.

Подготовьте бумажные чек-листы с учетом количества сценариев на каждой станции аккредитации (при невозможности использования электронных).

Протестируйте работу станции совместно с техническим персоналом, волонтерами, членами аккредитационной комиссии.

Проведите брифинг с аккредитуемыми на каждой станции с целью ознакомления с работой и расположением симуляционного и медицинского оборудования.

### **Перед началом оценки практических навыков в симулированных условиях произведите следующие действия.**

Проверьте работоспособность симуляционного и медицинского оборудования.

Проверьте исправность систем видеомониторинга, обратной связи и голосовых команд.

Проверьте наличие на рабочем месте технического персонала, симулированных коллег, членов аккредитационной комиссии, ответственных за каждую станцию аккредитации.

Проверьте наличие полного комплекта расходного материала на весь день работы (для всего количества аккредитуемых).

Проверьте возможность работы с электронными чек-листами.

Проверьте наличие запаса бумажных чек-листов.

Проверьте наличие всех вводных данных, предусмотренных паспортами станций аккредитации, для озвучивания техническим персоналом.

Проверьте наличие на месте всех аккредитуемых согласно расписанию и маршрутным листам (Не забывайте – станции работают синхронно!).

Проведите окончательный брифинг с аккредитуемыми и приступайте к процедуре второго этапа аккредитации.

### **Заключение**

Таким образом, процедура аккредитации специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием, в том числе второй этап (оценка практических навыков в симулированных условиях) – это сложный организационно-методический и инженерно-технический процесс, требующий грамотного подхода в части планирования, организации и проведения. Внедрение разработанного алгоритма подготовки и проведения практикоориентированного этапа ПА и ПСА, а также тесное взаимодействие с аккредитационной комиссией, позволяет решать данные проблемы и обеспечивать максимально эффективное проведение всех этапов аккредитации специалистов.

### **Литература**

1. Алексеева А.Ю., Балкизов З.З., Перельман В., Семенова Т.В., Сизова Ж.М. Объективный структурированный клинический экзамен как инструмент аккредитации медицинских специалистов // Симуляционные технологии. – 2018. – №1. – С. 11 – 53.
2. Тимофеева М.В., Турупаев К.А., Широкова Г.В., Казаков А.М., Соломин В.Д., Рябчиков Д.А. Первый опыт проведения первичной специализированной аккредитации онкологов в ФГБУ «НМИЦ онкологии м. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. // Виртуальные технологии в медицине. – 2020. – №2(24). – С. 14 – 19. doi: 10.46594/2687-0037\_2020\_2\_727
3. Ходус С.В., Олексик В.С., Зверев А.С. Аккредитация специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – В.81. – С. 144 – 148. doi:10.36604/1998-5029-2021-81-144-149
4. Ходус С.В., Олексик В.С., Барабаш И.В., Пустовит К.В. Влияние ситуационной тревожности обучающихся

на оценку компетенций в симулированных условиях // Виртуальные технологии в медицине. – 2020. – №3(25). – С. 36 – 37. doi: 10.46549/2687-0037\_2020\_3\_1245

5. Khan K., Ramachandran S., Gaunt K., Pushkar P. The Objective Structured Clinical Examination (OSCE) AMEE Guide No. 81. Part I: An historical and theoretical perspective // Medical Teacher. – 2013. – № 35(9). – P. 1437 – 46. doi:10.3109/0142159X.2013.818634

### **References**

1. Alekseeva A.Ju., Balkizov Z.Z., Perel'man V., Semenova T.V., Sizova Zh.M. Ob'ektivnyj strukturirovannyj klinicheskij jekzamen kak instrument akkreditacii medicinskih specialistov // Simuljacionnye tehnologii. – 2018. – №1. – S. 11 – 53.
2. Timofeeva M.V., Turupaev K.A., Shirokova G.V., Kazakov A.M., Solomin V.D., Rjabchikov D.A. Pervyj opyt provedenija pervichnoj specializirovannoj akkreditacii onkologov v FGBU «NMIC onkologii mi. N.N. Blohina» Minzdrava RF. // Virtual'nye tehnologii v medicine. – 2020. – №2(24). – S. 14 – 19. doi: 10.46594/2687-0037\_2020\_2\_727
3. Hodus S.V., Oleksik V.S., Zverev A.S. Akkreditacija specialistov s vysshim medicinskim i farmacevticheskim obrazovaniem // Bjul'teten' fiziologii i patologii dyhani-ja. – 2021. – V.81. – S. 144 – 148. doi:10.36604/1998-5029-2021-81-144-149
4. Hodus S.V., Oleksik V.S., Barabash I.V., Pustovit K.V. Vli-janie situacionnoj trevozhnosti obuchajushhihsja na ocenku kompetencij v simulirovannyh uslovijah // Virtual'nye tehnologii v medicine. – 2020. – №3(25). – S. 36 – 37. doi: 10.46549/2687-0037\_2020\_3\_1245
5. Khan K., Ramachandran S., Gaunt K., Pushkar P. The Objective Structured Clinical Examination (OSCE) AMEE Guide No. 81. Part I: An historical and theoretical perspective // Medical Teacher. – 2013. – № 35(9). – P. 1437 – 46. doi:10.3109/0142159X.2013.818634

### **Координаты для связи**

Ходус Сергей Васильевич, руководитель аккредитационно-симуляционного центра ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, доцент, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории, действительный член Российского общества симуляционного обучения в медицине.

Олексик Владимир Сергеевич, ассистент кафедры анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Барабаш Ирина Владимировна, ассистент кафедры анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Статья поступила в редакцию 18.02.2022, принята после рецензирования 27.02.2022; принята к публикации 14.03.2022.

**Введение**

Операции на щитовидной железе (ЩЖ) в течение последних лет стали распространенным видом хирургического лечения. Послеоперационные осложнения встречаются в 2-10% случаев, причем, 0,3-5% из них связаны с кровотечениями [6]. Кровотечения являются одним из наиболее опасных и жизнеугрожающих осложнений после операций на ЩЖ, требующих повторных хирургических вмешательств [7, 8]. Образование гематомы в области ложа ЩЖ сопровождается ее распространением по межмышечным пространствам в средостение и область сосудисто-нервного пучка, что приводит к раздражению блуждающих нервов с последующей рефлекторной остановкой сердечной деятельности и дыхания; с возрастанием размеров гематомы на шее возникает механическая асфиксия [5]. Анализ послеоперационных осложнений показал, что наиболее часто кровотечения происходят после операций по поводу диффузного токсического зоба [3]. Кроме того, факторами риска возникновения кровотечений являются: пожилой возраст, большой объем резекции ЩЖ, двустороннее вмешательство, рецидив заболевания, нарушения свертывающей системы крови [9, 10].

Таким образом, актуальность проблемы обусловлена тем, что послеоперационные кровотечения возникают вследствие дефектов интраоперационного гемостаза, поэтому усилия медицинской инженерии направлены на создание медицинской техники, отвечающей требованиям хирургов к эффективной остановке кровотечений.

Одним из последних достижений в медицинской технике является электрокоагулятор FT 10 – генератор

компании Valleylab (США), который объединяет достоинства различных генераторов. Технология TissueFect™ способна распознавать различные ткани и позволяет аппарату точно настраивать характеристики подаваемой энергии для конкретных структур с минимизацией распространения тепла на окружающие образования. В результате на поверхности рассеченных тканей образуется сосудистая «пломба», которая выдерживает трехкратное систолическое давление. Таким образом, интеллектуальная технология адаптации к тканям TissueFect™ использует оптимальные характеристики энергии для каждого типа ткани с достижением эффективного заваривания сосудов диаметром до 7 мм включительно и тканевых массивов с минимальным распространением тепла. В результате чего создана уникальная комбинация диссекции тканей с необходимым гемостазом.

Цель: демонстрация эффективности применения электрокоагулятора Valleylab FT-10 с технологией TissueFect™ в оперативном лечении диффузного токсического зоба.

**Клиническое наблюдение**

Пациентка М., 61 год, жительница Амурской области. Находилась на лечении в хирургическом отделении ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница (база кафедры хирургических болезней ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России). Жалобы при поступлении: увеличение ЩЖ, периодические тиреотоксические кризы, затруднение дыхания в горизонтальном положении.

**Анамнез заболевания.**

Клиника диффузного токсического зоба в течение 6 лет. Пациентка неоднократно лечилась у эндокринолога. Последние два года отмечала появление периодических тиреотоксических кризов, увеличение объема ЩЖ, одышку, затруднение дыхания в горизонтальном положении. Поступила на плановое оперативное лечение.

**Данные осмотра и объективного исследования.**

Состояние удовлетворительное. Сознание: ясное. Кожный покров и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Нормостенического телосложения. Грудная клетка правильной формы. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧД – 18 в мин. Область сердца не

**Резюме.** Цель статьи: оценить эффективность применения электрокоагулятора Valleylab FT-10 с технологией TissueFect™ в оперативном лечении диффузного токсического зоба. Представлено клиническое наблюдение пациентки с диффузным токсическим зобом. Анамнез заболевания 6 лет. Неоднократные тиреотоксические кризы, признаки компрессии органов шеи. Пациентка систематически получала лечение у эндокринолога. Объем щитовидной железы – 275 см<sup>3</sup>. Показание к операции: неэффективность консервативной терапии, компрессионный синдром. Проведенное лечение: операция – тиреоидэктомия в условиях общего обезболивания. Разрез Кохера 8 см на передней поверхности шеи. Операция выполнялась по стандартной методике. При операции был использован электрокоагулятор Valleylab FT10 с технологией TissueFect™. Проводилось одновременно рассечение и коагуляция тканей щитовидной железы. Лигирование сосудов не потребовалось. Благодаря отсутствию кровотечения улучшилась визуализация паращитовидных желез и гортанных нервов, что позволило избежать повреждения этих структур. Длительность операции составила 35 минут. Послеоперационный период был без осложнений. Больная выписана на 4 день после операции. Гистологическое заключение: коллоидный зоб. Учитывая полное удаление щитовидной железы, у больной прогнозируется послеоперационный гипотиреоз. В дальнейшем послеоперационном периоде она будет пожизненно получать заместительную гормональную терапию под контролем эндокринолога. Данный клинический случай демонстрирует значительный клинический эффект использования современного электрокоагулятора Valleylab FT-10 с технологией TissueFect™. Его использование не требует лигирования сосудов, улучшает визуализацию паращитовидных желез и нервов, позволяет избежать осложнений и сократить длительность операции.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, хирургия, электрокоагулятор Valleylab FT 10.

**Для цитирования:** Олифирова О.С., Козка А.А. Современная электрохирургическая технология в оперативном лечении токсического зоба. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №1. С. 91-94.

DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_91.

изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 140/80 мм рт. ст. ЧСС – 88 в мин. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, по краю реберной дуги. Стул и диурез не нарушены. Локальный статус: шея деформирована за счет увеличенной ЩЖ. Обе доли ЩЖ диффузно увеличены в размерах: правая доля – 8х9 см, левая доля – 7х6 см), неравномерно уплотнены, эластической консистенции, периферические узлы не пальпируются. Кожа не изменена. Глазные симптомы положительные (Грефе, Мебиуса, Кохера).

Лабораторные и инструментальные исследования.

Клинический анализ крови: эритроциты –  $5,3 \times 10^{12}$  [ $3,5-5,5 \times 10^{12}$ ], гемоглобин – 161 г/л [115–165], лейкоциты –  $7,6 \times 10^9$  [ $3,5-10,0 \times 10^9$ ], лимфоциты –  $3,4 \times 10^9$  [ $0,5-5,0 \times 10^9$ ], СОЭ – 15 мм/час.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,7 ммоль/л [4,2–6,4], холестерин – 6,2 ммоль/л [0–6,7], креатинин – 80,3 ммоль/л [44,2–97,2].

Гормоны: ТТГ – 0,08 мМЕ/л [0,23–3,4], СвТ4 – 27,8 пмоль/л [10–3,2].

ЭКГ: синусовый ритм 82 в 1 мин., повышена нагрузка на правый желудочек, гипертрофия миокарда левых отделов сердца.

УЗИ ЩЖ: контуры обеих долей нечеткие, ровные. Структура ЩЖ неоднородная, пониженной эхогенности, с множественными линейными включениями. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Общий объем – 275 см<sup>3</sup>. Васкуляризация при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) повышена.

Диагноз: «диффузный токсический зоб 2 ст.» (ВОЗ).

Диагноз поставлен на основании жалоб, клинических проявлений, анамнеза, показателей гормонов, данных УЗИ. Показания к операции: неэффективность консервативной терапии диффузного токсического зоба, компрессионный синдром.

Проведенное лечение: операция –



Рисунок 1. Электрокоагулятор Valleylab FT10.

тиреоидэктомия. Продолжительность – 35 мин. Был использован электрокоагулятор Valleylab FT10 с TissueFect™ (рис 1).

В условиях общего обезболивания разрезом Кохера 8 см (рис. 2) на передней поверхности шеи без пересечения претрахеальных мышц обнажена ЩЖ.

Операция проводилась по стандартной методике. Правая доля ЩЖ – 10х7х6 см, перешеек – 1,5х2х4 см, левая доля – 8х5х4 см (рис. 3). Периферические лимфоузлы не увеличены. Все сосудистые структуры, включая верхнюю и нижнюю щитовидные артерии, коагулированы и рассечены.

За счет «сухого» операционного поля хорошо

## MODERN ELECTROSURGICAL TECHNOLOGY IN THE SURGICAL TREATMENT OF TOXIC GOITER

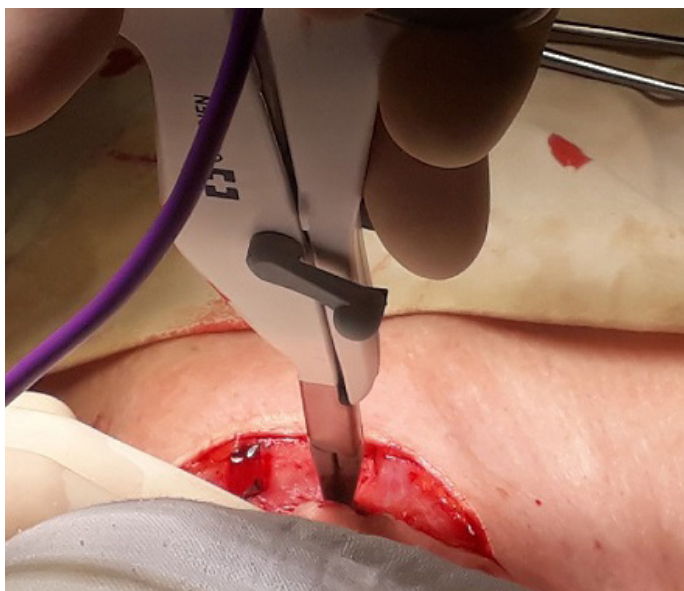
O.S. Olifirova, A.A. Kozka

Amur State Medical Academy, Str. Gorky 95, Blagoveshchensk, 675000

**Abstract.** Purpose: to evaluate the effectiveness of the Valleylab FT-10 electrocoagulator with TissueFect™ technology in the surgical treatment of diffuse toxic goiter. A clinical observation of a patient with diffuse toxic goiter is presented. Medical history covers 6 years: repeated thyrotoxic crises, signs of compression of the neck organs. The patient systematically received treatment from an endocrinologist. The volume of the thyroid gland is 275 cm<sup>3</sup>. Indication for surgery: ineffectiveness of the conservative therapy, compression syndrome. Treatment: surgery - thyroidectomy under general anesthesia. Kocher incision of 8 cm on the anterior surface of the neck. The operation was performed according to the standard technique. During the operation, a Valleylab FT10 electrocoagulator with TissueFect™ technology was used. Simultaneous dissection and coagulation of the tissues of the thyroid gland were performed. Vessel ligation was not required. Due to the absence of bleeding, the visualization of the parathyroid glands and laryngeal nerves improved, which made it possible to avoid damage to these structures. The duration of the operation was 35 minutes. The postoperative period was without complications. The patient was discharged on the 4th day after the operation. Histological conclusion: colloid goiter. Prognosis: the patient is predicted to have postoperative hypothyroidism. In the further postoperative period, she will receive hormone replacement therapy from an endocrinologist for life. Conclusion. This clinical case demonstrates the significant clinical effect of using the modern Valleylab FT-10 electrocoagulator with TissueFect™ technology. Its use does not require ligation of vessels, improves the visualization of the parathyroid glands and nerves, avoids complications and reduces the duration of the operation.

**Key words:** diffuse toxic goiter, surgery, electrocoagulator Valleylab FT10.

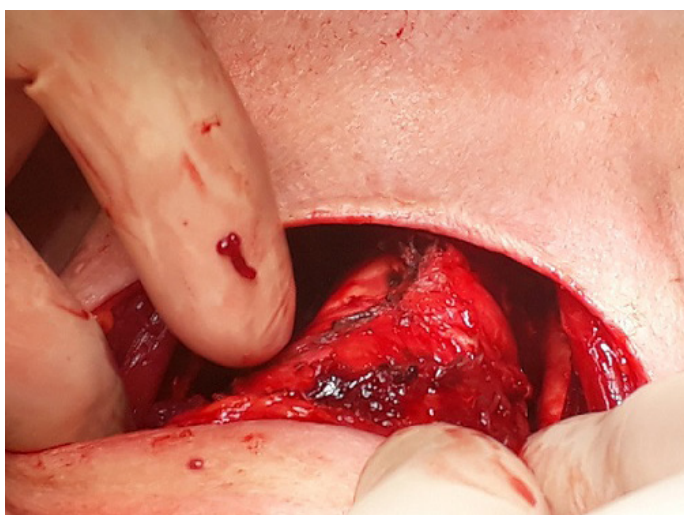
**For citation:** Olifirova O.S., Kozka A.A. Modern electrosurgical technology in the surgical treatment of toxic goiter. *Amur Medical Journal*, 2022, no 1, pp. 91-94. (In Russ.). DOI:10.24412/2311-5068\_2022\_1\_91.



**Рисунок 2. Разрез Кохера на передней поверхности шеи.**



**Рисунок 3. Мобилизация левой доли ЩЖ.**



**Рисунок 4. «Сухое» ложе ЩЖ после тиреоидэктомии.**

визуализированы парашитовидные железы и гортанные нервы, что позволило избежать их повреждения. Произведена тиреоидэктомия без технических трудностей. На рис. 4 отчетливо видно чистое ложе ЩЖ без признаков кровотечения.

Во время операции лигатуры для гемостаза не использовались за счет чего значительно сократилась длительность операции. Резиновые дренажи. Послойный шов раны. Скобки на кожу.

Послеоперационный период протекал гладко. Каких-либо осложнений не было. Больная выписана на 4 день после операции. Гистологическое заключение: коллоидный зоб.

Прогноз. Учитывая полное удаление ЩЖ, у больной прогнозируется послеоперационный гипотиреоз, по поводу которого она будет получать заместительную гормональную терапию под контролем эндокринолога пожизненно.

Известно, что особое внимание при операциях по поводу диффузного токсического зоба необходимо уделять надежности гемостаза. При возникновении послеоперационного кровотечения следует прибегать к активной хирургической тактике: ранней ревизии раны и восстановлению гемостаза. Вполне понятно стремление хирургов минимизировать осложнения при операциях на ЩЖ за счет внедрения видео ассистированных методик операций с использованием современных электрохирургических и ультразвуковых методов коагуляции [2, 4]. Однако выполнение такого рода операций имеет техническое ограничение и зачастую невозможно при диффузном токсическом зобе больших размеров.

Также, как и другие авторы, мы считаем, что при операциях на ЩЖ должны применяться различные современные высокоэффективные методы рассечения и коагуляции тканей. Благодаря их использованию достигается сокращение продолжительности операции и кровопотери, повышается надежность гемостаза, появляется возможность работы в труднодоступных областях [1]. Совершенствование медицинской техники и создание электрокоагулятора Valleylab FT-10 с технологией TissueFect™ позволяет получить вышеуказанные результаты, подтверждением чего является описанное клиническое наблюдение.

#### **Заключение**

Данный клинический случай демонстрирует значительный клинический эффект использования современного электрокоагулятора Valleylab FT-10 с технологией TissueFect™. За счет его применения удалось оперировать на «сухом» поле без использования шовного материала с хорошей визуализацией парашитовидных желез и гортанных нервов, избежать послеоперационного кровотечения и сократить длительность операции.

#### **Литература**

1. Котельникова Л.П., Никонова О.Е. Опыт применения ультразвуковых ножниц в хирургическом лечении узловых образований щитовидной железы // Медицинский альманах. – 2011. – Т. 18, №5. – С. 147–149. DOI: 10.21145.
2. Курганов И.А., Мамиствалов М.Ш., Емельянов С.И., Богданов Д.Ю., Лукьянченко Д.В., Агафонов О.А. Минимально инвазивная видео ассистированная методика операций на щитовидной железе (результаты и особенности применения) // Эндоскопическая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 1. – С.13-20. DOI: 10.17116/endoskop20202601113

3. Кухтенко Ю. В., Косивцов О. А., Михин И. В., Рясков Л. А. Результаты хирургического лечения пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы // Вестник ВолгГМУ. – 2015. – Т.56, №4. – С.67-72.

DOI: 10.19163/1994-9480

4. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176, №5. – С. 21–28. DOI: 10.24884/0042-4625

5. Романчишен А.Ф., Ким И.Ю. Кровотечения после вмешательств на щитовидной железе, потребовавшие повторных операций// Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2012. – Т. 171, №1. – С. 31–33. DOI: 10.24884/0042-4625

6. Тотоева З.Н. Анализ осложнений после различных оперативных вмешательств на щитовидной железе // Эндоскопическая хирургия. –2014. – №6. – С.34-37. DOI: 10.17116/endoskop2014633-37.

7. Dixon JL, Snyder SK, Lairmore TC, Jupiter D, Govednik C, Hendricks JC. A novel method for the management of post-thyroidectomy or parathyroidectomy hematoma:a single-institution experience after over 4,000 central neck operations// World J Surg. – 2014. – Vol.38(6). – 1262-1267. DOI: 10.1007/s00268-013-2425-7

8. Pontin A., Pino A., Caruso E., Pinto G., Melita G., De Pasquale M., Dionigi G. Postoperative Bleeding after Thyroid Surgery: Care Instructions // Sisli Etfal Hastan Tip Bul. – 2019. – Vol. 53(4). – P. 329-336. DOI: 10.14744/SEMB.2019.95914

9. Promberger R., Ott J., Kober F., Koppitsch C., Seemann R., Freissmuth M., Hermann M. Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery. – Br J Surg. – 2012. – Vol.99 (3). – P. 373-9. DOI:10.1002/bjs.7824.

10. Weiss A, Lee KC, Brumund KT, Chang DC, Bouvet M. Risk factors for hematoma af-ter thyroidectomy:results from the nationwide inpatient sample// Surgery. – 2014. – Vol.156(2). – P. 399-404. DOI:10.1016/j.surg.2014.03.015

## References

1. Kotelnikova L.P., Nikonova O.E. Experience in the use of ultrasonic scissors in the surgical treatment of thyroid nodules // Medical Almanac. – 2011. – Vol. 18, №5. – С. 147–149. (In Russ.) DOI: 10.21145.

2. Kurganov IA, Mamistvalov MSh, Emelyanov SI, Bogdanov DYu, Lukyanchenko DV, Agafonov OA. Minimally invasive video-assisted thyroid surgery technique (results and application features)// Endoscopic Surgery = Endoskopicheskaya khirurgiya. – 2020. – Vol. 26, №.1. – P.13-20. (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop20202601113

3. Kukhtenko Yu. V., Kosivtsov O. A., Mikhin I. V., Ryaskov L. A. Outcomes of of surgery in patients with thyroid diseases //Journal of VolgSMU. – 2015. – Vol.56,№4. – P.67-72. (In Russ.). DOI: 10.19163/1994-9480

4. Maistrenko N.A., Romashchenko P.N., Krivolapov D.S. Substantiation of minimally invasive surgeries on thyroid gland // Grekov's Bulletin of Surgery. –2017. – Vol.176, №5. – P. 21-28. (In Russ.) DOI: 10.24884/0042-4625

5. Romanchishen A.F., Kim I.Yu. Bleeding after surgery on the thyroid gland requiring reoperations // Grekov's Bulletin of Surgery. – 2012. – Vol.171, №1. – P. 21-28. (In Russ.) DOI: 10.24884/0042-4625

6. Totoeva Z.N. Analysis of complications after various thyroid surgeries || Endoscopic Surgery –2014. – №6. – P.34-37. (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop2014633-37.

7. Dixon JL, Snyder SK, Lairmore TC, Jupiter D, Govednik C, Hendricks JC. A novel method for the management of post-thyroidectomy or parathyroidectomy hematoma:a single-institution experience after over 4,000 central neck operations// World J Surg. – 2014. – Vol.38(6). – 1262-1267. DOI: 10.1007/s00268-013-2425-7

8. Pontin A., Pino A., Caruso E., Pinto G., Melita G., De Pasquale M., Dionigi G. Postoperative Bleeding after Thyroid Surgery: Care Instructions // Sisli Etfal Hastan Tip Bul. – 2019. – Vol. 53(4). – P. 329-336. DOI: 10.14744/SEMB.2019.95914

9. Promberger R., Ott J., Kober F., Koppitsch C., Seemann R., Freissmuth M., Hermann M. Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery. – Br J Surg. – 2012. – Vol.99 (3). – P. 373-9. DOI:10.1002/bjs.7824.

10. Weiss A, Lee KC, Brumund KT, Chang DC, Bouvet M. Risk factors for hematoma af-ter thyroidectomy:results from the nationwide inpatient sample// Surgery. – 2014. – Vol.156(2). – P. 399-404. DOI:10.1016/j.surg.2014.03.015

## Координаты для связи

Олифирова Ольга Степановна, заведующая кафедрой хирургических болезней ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р мед. наук. E-mail: olif.oc@mail.ru

Козка Александра Александровна, ассистент кафедры хирургических болезней ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: kozka.a.89@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.02.2022; принята после рецензирования 16.02.2022; принята к публикации 28.02.2022.



Учредитель и издатель научно-практического издания «Амурский медицинский журнал» ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (г. Москва). Выписка из реестра зарегистрированных средств массовой информации по состоянию на 10.09.2018 г. серия ПИ №ФС 77-73642 от 07 сентября 2018 г. Почтовый адрес учредителя, издателя и редакции: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. Факс: 8 (4162) 319-007. Телефоны: 8 (4162) 319-017, 319-020. E-mail: science.prorector@AmurSMA.su; editorial.dep@ AmurSMA.su С полной версией журнала можно ознакомиться на сайте [www.amursma.ru](http://www.amursma.ru) Перевод: Е.А. Волосенкова. Ответственный редактор: В.П. Кобзарь «Амурский медицинский журнал» №1 за 2022 год подписан к печати 29.08.2022. Дата выхода в свет 13.09.2022. Тираж 50 экз. Цена свободная. Персональные данные публикуются с согласия субъектов персональных данных. Отпечатано в издательстве «Деловое Приамурье». 675000, г. Благовещенск, ул. Комсомольская, 89. Тел. (4162) 77-11-72.

