

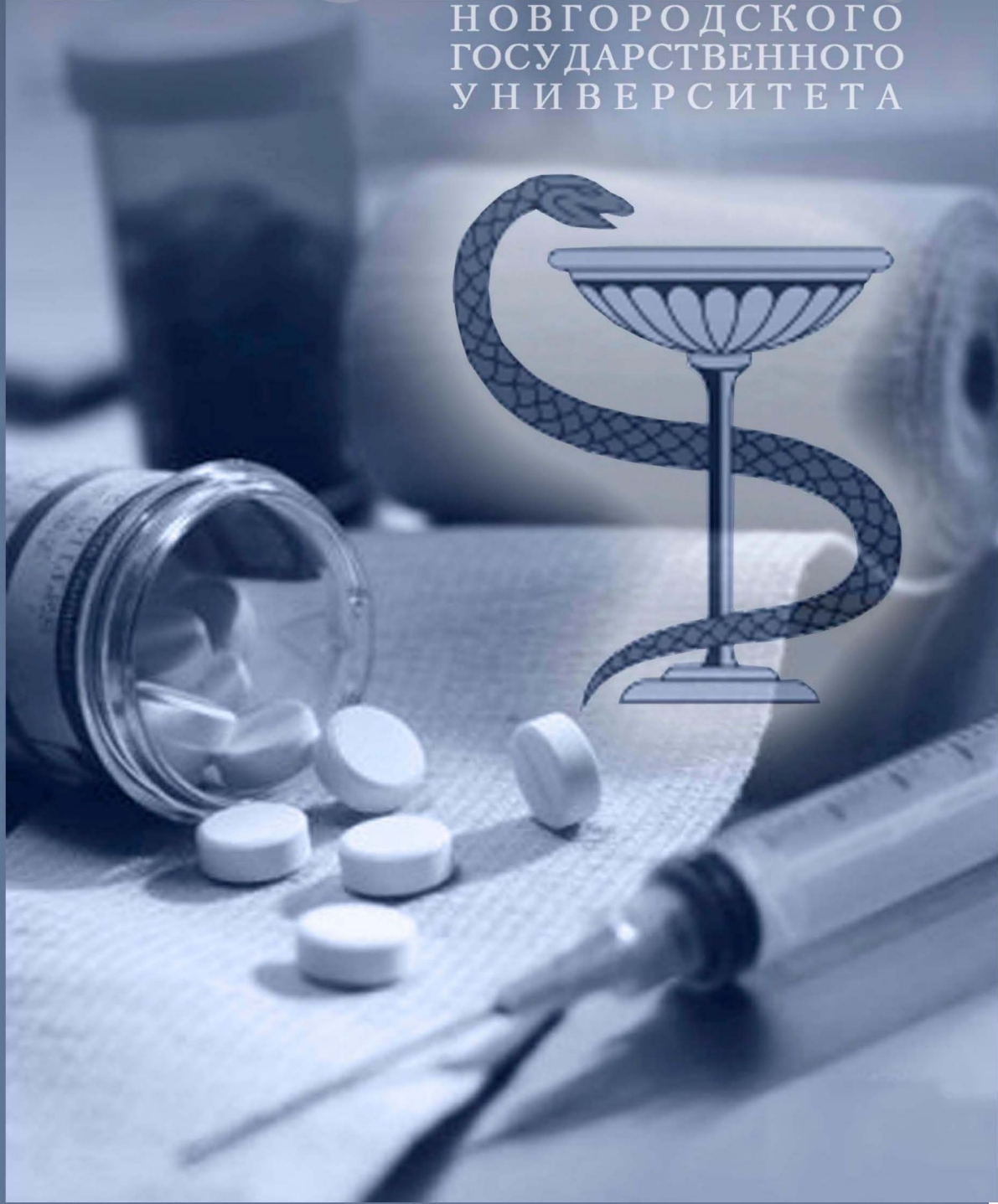


4 (138) 2024

СЕРИЯ
МЕДИЦИНСКИЕ
НАУКИ

ВЕСТНИК ВЕСЛНИК

НОВГОРОДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
УНИВЕРСИТЕТА



ВЕЛИКИЙ
НОВГОРОД



НОВГОРОДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА



НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ И ПРИКЛАДНОЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2076-8052

Серия «МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ»

4 (138) / 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ЕФРЕМЕНКОВ АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ,
д.т.н., доцент

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ПРОШИНА Л. Г., д.м.н., проф.,
научный редактор (Великий Новгород)

АРХИПОВ Г. С., д.м.н., проф. (Великий Новгород)

БЕЛЯКОВ Н. А., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

ВЕБЕР В. Р., академик РАН, д.м.н., проф.
(Великий Новгород)

ГЕНДЛИН Г. Е., д.м.н., проф. (Москва)

ЕГОРОВА И. А., д.м.н., доцент (Санкт-Петербург)

КАРЕВ В. Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

КЕРИМКУЛОВА А. С., д.м.н., проф.
(Астана, Казахстан)

КОВАЛЕНКО Л. В., д.м.н., проф. (Сургут)

КОТОВ А. В., д.м.н., проф. (Москва)

ЛОБЗИН Ю. В., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

МАЗУРОВ В. И., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

МЕДИК В. А., член-корр. РАН, д.м.н., проф.
(Великий Новгород)

МОВЧАН К. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

НАСЫРОВ Р. А., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

РАДЗИНСКИЙ В. Е., член-корр. РАН, д.м.н., проф.
(Москва)

ОКОНЕНКО Т. И., д.м.н., доцент
(Великий Новгород)

СОФРОНОВ Г. А., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

СУЛИМАНОВ Р. А., д.м.н., проф. (Великий Новгород)

ТРЕЗУБОВ В. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

ТРОФИМОВА Т. Н., д.м.н., проф., (Санкт-Петербург)

ТУРГУНОВ Е. М., д.м.н., проф. (Караганда, Казахстан)

Учредитель и издатель –
Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Новгородский государственный университет
имени Ярослава Мудрого»

Адрес издателя и редакции:
173003, Россия, Великий Новгород,
ул. Большая Санкт-Петербургская, 41, ауд. 1308
Факс: +7(8162)974526; Тел.: +7(8162)338830
E-mail: vestnik@novsu.ru

<https://vestnovsu.elpub.ru/>

**ВЕСТНИК НОВГОРОДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА**
4 (138) / 2024

Оригинал-макет подготовлен редакцией
журнала «Вестник НовГУ»
Верстка Т. С. Григорьева
Художественное оформление В. В. Попович
Дизайн обложки И. А. Чижикова

Свидетельство ПИ № 77-17766 от 10.03.2004
Министерства Российской Федерации
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций

Выходит не менее четырех раз в год

Подписано в печать 14.12.2024
Дата выхода 16.12.2024
Формат 60×84 1/8. Печать офсетная.
Тираж 500 экз. Усл. печ. л. 16,28. Уч.-изд. л. 9,05.

Отпечатано: ИП Копыльцов П. И.,
394052, Россия, Воронеж,
ул. Маршала Неделина, 27, кв. 56



(16+)

© Вестник НовГУ, 2024



CHIEF EDITOR

EFREMENKOV ANDREY B.,
Dr of Engineering, Assoc. Prof.

EDITORIAL BOARD:

PROSHINA L. G., DM, Prof.,
Science Editor (Veliky Novgorod)

ARKHIPOV G. S., DM, Prof. (Veliky Novgorod)

BELIAKOV N. A., Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

VEBER V. R., Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Veliky Novgorod)

GENDLIN G. E., DM, Prof. (Moscow)

EGOROVA I. A., DM, Assoc. Prof. (Saint Petersburg)

KAREV V. V., DM, Prof. (Saint Petersburg)

KERIMKULOVA A. S., DM, Prof. (Astana, Kazakhstan)

KOVALENKO L. V., DM, Prof. (Surgut)

KOTOV A. V., DM, Prof. (Moscow)

LOBZIN Yu. V., Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

MAZUROV V. I., Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

MEDIK V. A., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Veliky Novgorod)

MOVCHAN K. N., DM, Prof. (Saint Petersburg)

NASYROV R. A., DM, Prof. (Saint Petersburg)

OKONENKO T. I., DM, Assoc. Prof. (Veliky Novgorod)

RADZINSKY V. E., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Moscow)

SOFRONOV G. A., Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

SULIMANOV R. A., DM, Prof. (Veliky Novgorod)

TREZUBOV V. N., DM, Prof. (Saint Petersburg)

TROFIKOVA T. N., DM, Prof. (Saint Petersburg)

TURGUNOV E. M., DM, Prof. (Karaganda, Kazakhstan)

Founder and Publisher – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslav-the-Wise Novgorod State University"

Postal address of Publisher and Editorial Staff:

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University,
Russia, 173003, Veliky Novgorod,
ul. Bolshaya Sankt-Peterburgskaya, 41, room 1308
Fax: +7(8162)974526; Tel.: +7(8162)338830
E-mail: vestnik@novsu.ru

<https://vestnovsu.elpub.ru/>

VESTNIK OF NOVGOROD STATE UNIVERSITY
4 (138) / 2024

Camera-ready copy is prepared by the Journal
Vestnik NovSU Editorial Staff
Layout T. S. Grigoreva
Art work V. V. Popovich
Cover design I. A. Chizhikova

Printed publication license no. 77-17766
of 10 March, 2004, issued by Ministry
of the Russian Federation for Affairs of the Press,
Television and Radio Broadcasting and Mass
Communication Media

The journal is published quarterly.

Signed to print on 14.12.2024
Publication date 16.12.2024
Sheet size 60×84 1/8. Offset printing.
Number of printed copies: 500.
Conventionally printed sheet 16.28.

Printed by IE Kopyltsov P. I.
Russia, 394052, Voronezh,
ul. Marshala Nedelina, 27-56



СОДЕРЖАНИЕ

Обращение к читателям	514
-----------------------	-----

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

Кашаева М. Д., Прошина Л. Г., Дюков Д. С., Прошин А. В. Анатомофункциональная характеристика состояния венозной системы печени при холестазах	516
Федорова Н. П., Григорьева М. В., Прозорова Е. Л. Возрастные особенности послыдного строения и микроциркуляции кожи у женщин с разными морфотипами старения	530
Шумихина Г. В., Корепанова Ю. Б., Васильев Ю. Г., Яковлев А. А., Титова И. В. Отсроченные морфологические изменения в легких при экспериментальном аспирационном повреждении	536

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Вебер В. Р., Керимкулова А. С., Жмайлова С. В., Прошина Л. Г., Румянцев Е. Е., Атаев И. А. Частота развития гипертрофии правого желудочка при артериальной гипертензии по данным патологоанатомического исследования	542
--	-----

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Коган Е. А., Кичигина О. Н., Захария Атир. Морфологические проявления патологии легких при постковидном синдроме по результатам аутопсий за 2021-2023 гг.	552
Максимюк Н. Н., Синильникова А. В., Доссо Лассана, Ховрин П. П. Биохимические и психофизиологические аспекты преждевременного старения	563
Осиков М. В., Шеломенцев А. В., Шишкова Ю. С. Перспективные подходы к терапии ишемического инсульта	573

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Абдушаева К. А., Абдушаева Я. М. Использование <i>Melilotus officinalis</i> L. Pall. в медицине	586
Антропова Г. А., Егорова Е. С. Опические назальные деконгестанты: ассортимент и аспекты применения	595
Галактионова М. Ю., Тихонова Н. В., Иванова Н. В., Немцова Н. М. Исследование практики самолечения и немотивированных покупок лекарственных средств и БАДов клиентами аптек г. Красноярска	609

<i>Карпов А. В., Гудзь П. А., Труфанова Е. Д.</i> Применение препарата Глутоксим в комплексном лечении сочетанной инфекции туберкулеза и новой коронавирусной инфекции	618
--	-----

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

<i>Ершевская А. Б., Погребняк Л. Н., Оконенко Т. И.</i> Нейрональный цероидный липофуциноз I типа у ребенка трех лет	625
--	-----

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА, СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА, ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА, КУРОРТОЛОГИЯ И ФИЗИОТЕРАПИЯ

<i>Глущенко В. В., Ильяшенко Н. Н., Иванов И. В.</i> Симулированный пациент и ролевая игра как методы развития коммуникативных навыков и эмпатии у студентов-медиков	635
--	-----

ДАТЫ И СОБЫТИЯ

Виктор Робертович Вебер: талантливый ученый, чуткий педагог, внимательный руководитель	643
--	-----

Жизнь, посвященная науке: Валерий Алексеевич Медик	645
--	-----

<i>Требования к публикации статей в научном журнале «Вестник НовГУ»</i>	647
---	-----

CONTENTS

<i>Address to readers</i>	514
---------------------------	-----

HUMAN ANATOMY

<i>Kashaeva M. D., Proshina L. G., Dyukov D. S., Proshin A. V.</i> Anatomical and functional characteristics of the liver venous system in cholestasis	516
<i>Fedorova N. P., Grigoreva M. V., Prozorova E. L.</i> Age-related features of the layered structure and microcirculation of the skin in women with different morphotypes of aging	530
<i>Shumikhina G. V., Korepanova Yu. B., Vasilyev Yu. G., Yakovlev A. A., Titova I. V.</i> Delayed morphological changes in the lungs during experimental aspiration injury	536

PATHOLOGIC ANATOMY

<i>Veber V. R., Kerimkulova A. S., Zhmailova S. V., Proshina L. G., Rummyantsev E. E., Ataev I. A.</i> Frequency of hypertrophy development in the right ventricle with arterial hypertension according to post-mortem examination data	542
---	-----

PATHOPHYSIOLOGY

<i>Kogan E. A., Kichigina O. N., Zachariah Atir.</i> Morphological manifestations of lung pathology in postcovid syndrome according to the results of autopsies for the period 2021-2023	552
<i>Maksimiuk N. N., Sinilnikova A. V., Dosso Lassana, Khovrin P. P.</i> Biochemical and psychophysiological aspects premature aging	563
<i>Osikov M. V., Shelomentsev A. V., Shishkova Yu. S.</i> Promising approaches to ischemic stroke therapy	573

PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY

<i>Abdushaeva K. A., Abdushaeva Ya. M.</i> Use of melilótus officinális I. Pall. in medicine	586
<i>Antropova G. A., Egorova E. S.</i> Topical nasal decongestants: range and application aspects	595
<i>Galaktionova M. Y., Tikhonova N. V., Ivanova N. V., Nemtsova N. M.</i> A study of the practice of self-medication and unmotivated purchases of medicines and dietary supplements by customers of pharmacies in Krasnoyarsk	609

<i>Karpov A. V., Gudz P. A., Trufanova E. D. Use of the glutoxim drug in the complex treatment of combined infection of tuberculosis and new coronavirus infection</i>	618
--	-----

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

<i>Ershevskaya A. B., Pogrebnyak L. N, Okonenko T. I. Neuronal ceroid lipofuscinosis type i in a three-year-old child</i>	625
---	-----

REGENERATIVE MEDICINE. SPORTS MEDICINE

<i>Glushchenko V. V., Ilyashenko N. N., Ivanov I. V. Role-play and simulated patient as methodologies of developing communication skills and empathy of medical students</i>	635
--	-----

DATES AND EVENTS

Viktor Robertovich Veber: a talented scientist, a sensitive teacher, and an attentive supervisor	643
A life dedicated to science: Valery Alekseevich Medik	645
<i>Requirements for publishing articles in the scientific journal "Vestnik NovSU"</i>	647

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

Уважаемые авторы и читатели журнала «Вестник НовГУ»!

Рады Вас приветствовать на страницах нашего издания и представляем 138-й выпуск научного журнала «Вестник Новгородского государственного университета» серия «Медицинские науки», выход которого традиционно совпадает с завершением календарного года и подведением некоторых его итогов.

Современная медицина является глубоко междисциплинарной. Этот тренд весьма заметен и в статьях наших авторов: проведение исследований на стыке медицины и биологии, медицины и ИТ-наук, медицины и социологии дает практико-ориентированные и востребованные обществом выводы и заключения.

Мы рады сообщить нашим читателям об открытии новой рубрики журнала – «Даты и события». Здесь мы планируем освещать важные события в области медицины и медицинского образования, происходящие в Новгородском университете – конференции, мастер-классы с ведущими специалистами области и прочее. Также эта рубрика предназначена для приветствия членов редакционной коллегии и редакционного совета журнала, которые отмечают свои юбилеи в период подготовки очередного выпуска. Так читатели смогут познакомиться с биографией и профессиональной деятельностью наших ученых, причастных к изданию. И первыми героями выпуска стали члены редакционной коллегии и наши уважаемые коллеги – Виктор Робертович Вебер и Валерий Алексеевич Медик.

Подводя итоги года, выражаем благодарность нашим уважаемым авторам статей, изданных в 2024 году, и приглашаем к сотрудничеству новых исследователей в области фундаментальной и клинической медицины, научных работников и практикующих врачей, ординаторов и аспирантов, у которых есть новаторские идеи, полученные в ходе исследований и которые они хотели бы распространить на страницах нашего издания. Мы признательны и нашим рецензентам, которые несмотря на свою активную занятость в профессиональной сфере, поучаствовали в отборе более 25 новейших и актуальных материалов по современным вопросам развития анатомии, фармакологии, патологии и клинической диагностики.

Напоминаем нашим авторам и читателям, что ждем предложения и материалы для публикации в научном журнале «Вестник Новгородского государственного университета» по адресу электронной почты vestnik@novsu.ru.

Научный редактор журнала «Вестник НовГУ»,
профессор НовГУ, д.м.н.

Л. Г. Прошина

ADDRESS TO READERS

Dear colleagues and readers of Vestnik NovSU!

We are pleased to welcome you to the pages of our scientific journal and present the 138th issue of "Vestnik NovSU", series "Medical Sciences", the release of which traditionally coincides with the end of the calendar year and summarizing some of its results.

Modern medicine is deeply interdisciplinary. This trend is also very noticeable in the articles of our authors: conducting research at the intersection of medicine and biology, medicine and IT sciences, medicine and sociology gives practice-oriented and in-demand conclusions and findings.

We are pleased to inform our readers about starting a new section of the journal – "Dates and Events". Here we are planning to cover important events in the field of medicine and medical education that take place at Novgorod University – conferences, workshops by leading specialists in the field, etc. This section is also intended to welcome members of the editorial board and editorial council of the journal who celebrate their anniversaries during the preparation of the next issue. Therefore, readers will be able to get acquainted with the biographies and professional activities of our scientists involved in the publication. And the first heroes of the issue were members of the editorial board and our dear colleagues – Viktor Robertovich Veber and Valery Alekseevich Medik.

Summing up the results of the year, we express our gratitude to the respected authors of the articles published in 2024 and invite new researchers in the field of basic and clinical medicine, scientists and practicing physicians, residents and graduate students who have innovative ideas obtained during research and which they would like to distribute on the pages of our journal. We are also grateful to our reviewers who, despite their active involvement in the professional field, participated in selecting more than 25 newest and relevant studies on modern issues in the development of anatomy, pharmacology, pathology and clinical diagnostics.

We remind our authors and readers that we are waiting for your suggestions and materials for publication in the scientific journal "Vestnik NovSU" by email vestnik@novsu.ru.

Scientific editor of the journal "Vestnik NovSU",
Professor of NovSU,
Doctor of Medical Sciences

L. G. Proshina

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.36-003.971:616.36-002.2

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).516-529

Поступила в редакцию / Received 29.08.2024

ГРНТИ 76.29.34+76.29.50

Специальность ВАК 3.3.1

Принята к публикации / Accepted 30.09.2024

Научная статья

АНАТОМОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ХОЛЕСТАЗАХ

Кашаева М. Д.¹, Прошина Л. Г.¹, Дюков Д. С.¹, Прошин А. В.^{1,2}

¹ Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

² Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева (Москва, Россия)

Аннотация Проведены клинические и анатомо-функциональные исследования состояния венозного кровообращения печени у 165 больных хроническими гепатитами. Выделены три группы пациентов с различными проявлениями активности патологического процесса в печени: низкой (65), средней (55) и высокой (45). Изучены гемодинамические параметры состояния венозного кровообращения печени: диаметр, площадь поперечного сечения крупных вен, максимальная и объемная скорость кровотока, показатели давления в воротной вене. Выявлено, что при минимальной активности данные показатели повышаются, но остаются в пределах верхней границы нормы, тип кровоснабжения при этом эукинетический; при умеренной активности процесса повышается давление в воротной вене, расширение ее диаметра, показатели средние между группами, отмечаются различные типы кровообращения, появляются гиперкинетический и гипокинетический варианты. При высокой степени активности значительно повышается давление в воротной вене, увеличивается ее диаметр, снижается скорость линейного кровотока, тип кровообращения гипокинетический. Структурно-функциональное состояние венозной системы печени, расстройства кровообращения зависят от уровня развития цитолитических и холестатических процессов в ткани печени. Наиболее значимые изменения связаны с развитием синдрома портальной гипертензии, при этом прослеживалась зависимость между величиной давления в воротной вене, показателями диаметра воротной вены и морфологическими нарушениями в ткани печени. Анализ данных проведенного исследования позволяет сделать вывод об этапном развитии патологических нарушений у пациентов с хроническими гепатитами, первоначальный период имеет компенсаторный характер (гиперкинетический кровоток), при нарастании морфологических изменений появляются типичные признаки декомпенсации функций печени (гипокинетический кровоток). Результаты исследования подтверждают необходимость мониторинга состояния венозной системы печени и коррекции выявленных нарушений в процессе лечения пациентов с хроническими гепатитами и холестазам.

Ключевые слова: структурно-функциональное состояние венозной системы печени, хронические гепатиты, портальное кровообращение

Для цитирования: Кашаева М. Д., Прошина Л. Г., Дюков Д. С., Прошин А. В. Анатомофункциональная характеристика состояния венозной системы печени при холестазах // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 516-529. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).516-529

ANATOMICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE LIVER VENOUS SYSTEM IN CHOLESTASIS

Kashaeva M. D.¹, Proshina L. G.¹, Dyukov D. S.¹, Proshin A.V.^{1, 2}

¹ Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia),

² Moscow State Clinical Hospital named after V. V. Veresaev (Moscow, Russia)

Abstract Clinical and anatomical and functional studies of the liver venous circulation were conducted in 165 patients with chronic hepatitis. Three groups of patients with different manifestations of the activity of the pathological process in the liver were identified: low (65), medium (55) and high (45). Hemodynamic parameters of the liver venous circulation were studied: diameter, cross-sectional area of large veins, maximum and volumetric blood flow velocity, and portal vein pressure indicators. It was revealed that with minimal activity, these indicators increase, but remain within the upper limit of normal, the type of blood supply is eukinetic; with moderate activity of the process, the pressure in the portal vein increases, its diameter expands, the indicators are average between the groups, different types of blood circulation are noted, hyperkinetic and hypokinetic variants appear. With a high degree of activity, the pressure in the portal vein increases significantly, its diameter increases, the linear blood flow velocity decreases, the blood circulation type is hypokinetic. The structural and functional state of the venous system of the liver, circulatory disorders depend on the level of development of cytolytic and cholestatic processes in the liver tissue. The most significant changes are associated with the development of portal hypertension syndrome, while a relationship was observed between the pressure in the portal vein, the diameter of the portal vein and morphological disorders in the liver tissue. The analysis of the conducted research data allows us to draw a conclusion about the stage-by-stage development of pathological disorders in patients with chronic hepatitis, the initial period has a compensatory nature (hyperkinetic blood flow), with the increase of morphological changes, typical signs of decompensation of liver functions appear (hypokinetic blood flow). The results of the study confirm the need to monitor the state of the venous system of the liver and correct the identified disorders in the process of treating patients with chronic hepatitis and cholestasis.

Keywords: *structural and functional state of the venous system of the liver, chronic hepatitis, portal circulation*

For citation: Kashaeva M. D., Proshina L. G., Dyukov D. S., Proshin A. V. Anatomical and functional characteristics of the liver venous system in cholestasis // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 516-529. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).516-529

Введение

В настоящее время наблюдается устойчивый рост числа пациентов с хроническими заболеваниями печени в сочетании с синдромом внутрипеченочного холестаза. Несмотря на значимые достижения современной гепатологии, использование новейших инновационных технологий ежегодно от хронических холестатических гепатитов умирают более одного миллиона человек. Наиболее тяжелым осложнением и причиной летальных исходов хронических заболеваний печени является портальная гипертензия. К факторам развития портальной гипертензии относятся гемодинамическая блокада внутрипеченочного кровообращения, периферическое расширение сосудов, усиление сосудистого сопротивления в паренхиме печени, что приводит к существенным нарушениям портальной гемодинамики еще до наступления портальной гипертензии [1, 2]. Способствуют патологическому изменению кровотока расстройства липидного состава крови, проницаемости клеточных оболочек, нарушение непрерывности и

морфологии цитоскелета. Большое значение для клинического течения холестазов имеют трудности оттока желчи, поступление в кровеносное русло повышенного количества желчных кислот, липидов, холестерина, билирубина, что вызывает токсическое поражение органов, появление желтушного окрашивания кожи, развитие астенического синдрома, понижение иммунитета, расстройства гемокоагуляции и гомеостаза. В результате развития затяжных хронических форм гепатита значительно ухудшается прогноз заболевания. Летальность в таких условиях становится высокой и составляет от 10 до 45%. Более длительные сроки холестазов приводят к развитию значительных структурных нарушений печени, что способствует утрате функциональной способности печени. Главная причина летальных исходов при холестазах это печеночно-клеточная недостаточность [3, 4]. Таким образом, своевременная и точная диагностика гемодинамических и морфофункциональных расстройств окажет влияние на тактику лечения и благоприятные исходы заболевания.

Функциональная способность печеночной ткани обеспечивается совокупностью клеток печени, расположенных вокруг конечных ветвей воротной вены и печеночной артерии, долькового желчного протока и лимфатических микрососудов. Главным элементом микроциркуляции в структурно-функциональной единице печени является дольковая портальная венула и артериола, находящиеся в составе печеночных триад. Микрососуды печеночной триады, притекающие к печеночной дольке, образуют сеть синусоидных капилляров, оттекающих в центральные дольковые и собирательные венулы. Коллекторные вены, в свою очередь, оттекают в притоки печеночных вен, впадающих в нижнюю полую вену. Таким образом, на уровне печеночной дольки образуется портокавальный анастомоз, имеющий важное функциональное значение. Полноценное обеспечение высокоспециализированных функций печени напрямую зависит от состояния внутриорганного кровотока и соразмерности артериального и венозного притока к структурно-функциональным элементам ткани печени. По данным ряда научных исследований можно отметить, что на состояние внутрипеченочного кровообращения влияет работа сфинктерного аппарата сосудов печени, таких как гладкомышечные циркулярные волокна печеночных артериол, дренирующих венозных сосудов и входные и выходные кольцевидные мышцы синусоидов [5, 6]. Функциональное состояние сфинктеров напрямую зависит от интенсивности обменных процессов в гепатоците. Учитывая наличие двойного кровотока в печени в печеночной дольке можно выделить три зоны микроциркуляции: первая располагается рядом с приносящими концевыми сосудами, это центральная зона, она получает кровь насыщенную кислородом, питательными веществами, но в то же время непосредственно контактирует с вредными и токсическими продуктами; второй участок занимает переходные усредненные позиции; третий сектор лежит наиболее отдаленно от питающих сосудов и является самым чувствительным к

недостатку кислорода и питательных веществ участком. Гепатоциты центральной зоны обладают высокой метаболической активностью дыхательных окислительных ферментов цикла Кребса, увеличенными параметрами энергетического обмена. Здесь отмечается наибольшая активность АТФ, глюкозо-6 – фосфатазы, накопление подвижного гликогена в цитоплазме и активная продукция собственных белков печени. В третьей зоне печеночной долики наоборот более высок уровень продукции альбуминов плазмы крови, фибриногена. Происходят выраженные гликолитические процессы, дегидрирование, печень принимает активное участие в обмене липидов, нейтральных жиров, желчных кислот и пигментном обмене. Двойное кровообращение печени объясняет и различные нарушения, происходящие при повышении давления в желчных протоках. Так в экспериментальных исследованиях доказано, что при повышении давления в желчных протоках происходит увеличение артериального притока по собственной печеночной артерии и снижение кровотока в воротной вене [7, 8]. В свою очередь клинические исследования показали, что у пациентов с под печеночным и холестазом доброкачественной этиологии в два раза выше нормы увеличивался уровень давления в воротной вене до 200-300 мм. вод. ст. и снижался объем циркулирующей крови в печени. В результате нарушения кровообращения происходит компенсаторный сброс крови из воротной вены в притоки нижней поллой вены путем образования в непеченочных межсистемных анастомозов. При усилении гипертензии в билиарных протоках отмечается повышение давления в синусоидах, увеличение их просвета, агрегация в них эритроцитов, набухание эндотелиоцитов. Избыточная межтканевая жидкость скапливается в пространствах Диссе, еще больше ухудшая газообмен в синусоиде и усугубляя микроциркуляторные нарушения. Накопление билирубина и желчных кислот резко нарушает морфофункциональные способности гепатоцитов, угнетаются процессы окислительного фосфорилирования, активность цитохромоксидазы, сукцинатдегидрогеназы, уменьшаются энергетические процессы в митохондриях, уменьшается употребление кислорода, нарастает тканевая гипоксия, что в последующем ведет к разрушению клеток печени. Интенсификация кислородного голодания и нарушения структуры гепатоцитов при холестазах, продолжительные воспалительные и фибротические процессы неизбежно способствуют развитию печеночной недостаточности и высоким показателям летальности [9, 10]. При хронических диффузных заболеваниях печени в сочетании с холестатическими процессами происходит и нарушение архитектоники ткани печени и изменения в ее сосудистом русле. Поэтому своевременный объективный и комплексный анализ состояния печеночного кровообращения, биохимических параметров работы печени, структурных изменений паренхимы печени поможет грамотно оценить тяжесть течения заболевания и определить его прогноз. Мониторинг нарушений кровообращения печени в динамике даст возможность проводить патогенетическое

рациональное лечение и сохранение хорошего качества жизни пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени на длительный срок.

Цель исследования: изучить состояние венозного кровообращения печени при хронических гепатитах для улучшения диагностики и лечения данной категории пациентов.

Материалы и методы

Проведены клинические и анатомо-функциональные исследования состояния венозного кровообращения печени у 165 больных хроническими гепатитами, находившихся на лечении в новгородских городских и областных профильных отделениях. Пациенты были распределены на три клинические группы в зависимости от степени активности воспалительного процесса. В первую группу вошли 55 пациентов с минимальной активностью, вторую группу составили 65 пациентов с умеренной активностью процесса, третью группу образовали 45 пациентов с высокой степенью активности воспалительного процесса в печени. Средний возраст обследуемых составил $36 \pm 2,6$ лет, средняя продолжительность болезни со дня постановки диагноза была $6,0 \pm 4,2$ лет. Всем пациентам выполнялись стандартные клинические и биохимические исследования крови, мочи. Для определения морфологического состояния ткани печени проводилась пункционная биопсия печени и гистологическое исследование. С целью определения активности процесса использовали индекс гистологической активности Knodelle, степень фиброза и морфологические критерии Bianchi. Из инструментальных методов обследования применялись: рентгенологическое исследование брюшной и грудной полости, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковая диагностика органов брюшной полости, доплеросонография ветвей воротной вены, радиоизотопное исследование печени, реографическое исследование печеночного кровотока. С целью изучения гемодинамических характеристик венозной системы печени определяли диаметр и площадь поперечного сечения крупных вен, максимальную и объемную скорость кровотока, параметры давления в воротной вене. С целью статистической обработки собранных данных использованы классические методики вариационного, параметрического, непараметрического и корреляционного анализа, достоверность отклонений оценивалась по критериям Стьюдента-Фишера ($p < 0,05$) с использованием пакета Primer of Biostatics.

Результаты и обсуждение

Кровоснабжение печени формируется за счет двух притекающих сосудов: собственной печеночной артерии и воротной вены, которые проникают в паренхиму печени в области ворот, расположенных в правой доле печени на висцеральной ее поверхности. Венозный отток обеспечивается печеночными венами, которые выходят из печени на дорсальной поверхности, прилегающей к диафрагме,

и впадают в нижнюю полую вену на небольшом расстоянии от правого предсердия. В печени присутствуют несколько сосудистых систем: артериальная, две венозные (система воротной вены и система нижней поллой вены) и дополнительная пупочная, которая при развитии портальной гипертензии участвует в коллатеральном кровообращении. Динамика венозного давления меняется во всех сосудистых сетях печени по ходу движения крови. В брыжеечных артериях параметры сосудистого давления соответствует уровню 120-110 мм. рт. ст. Из ветвей брыжеечных сосудов кровь переходит в органную сеть капилляров, находящихся в кишечнике, желудке, поджелудочной железе, селезенке. В данной капиллярной сети происходит снижение давления до уровня 10-15 мм. рт. ст. Затем кровь перемещается в притоки воротной вены и ее основной ствол, здесь давление соответствует значениям 5-20 мм. рт. ст. После воротной вены кровоток движется по ветвям воротной вены в паренхиме печени и попадает в следующую капиллярную сеть портальной системы печени, далее в печеночные синусоиды, где уровень венозного давления составляет 6-12 мм. рт. ст. В дальнейшем кровь перетекает в притоки печеночных вен и сами печеночные вены, являющиеся притоками нижней поллой вены, давления в этих венах колеблется в пределах 0-5 мм. рт. ст. Следовательно, разница в венозном давлении начального и конечного участка портального русла, которая обеспечивает динамический кровоток в сосудах системы воротной вены или перфузионное давление находится в пределах 90-100 мм. рт. ст. При анализе трофических процессов в печени выявлено, по собственной печеночной артерии ткань печени получает 35% крови и 50% кислорода. Воротная вена обеспечивает около 70-75% притекающей крови. Двойная сосудистая система притока крови является уникальным механизмом профилактики ишемических расстройств. Воротная вена формируется благодаря соединению селезеночной, желудочных, верхней и нижней брыжеечных вен. В результате образования такого крупного венозного коллектора осуществляется отток крови от всех непарных органов брюшной полости, что необходимо для детоксикации веществ резорбирующихся в процессе пищеварения, притоки воротной вены объединяют сети капилляров органов брюшной полости и области таза. Следовательно, структурные элементы системы воротной вены являются смежным звеном между капиллярными сетями органов пищеварения и сосудах печени. Архитектоника воротной венозной системы включает многочисленные разветвления правой и левой ветви *vena portae* и добавочные вены Саппей. Калибр воротной вены зависит от влияния различных факторов: фазы дыхания, изменение положения тела, физической нагрузкой и периодами приема пищи. Он может варьировать в пределах 8-13 мм, а линейная скорость кровотока в нормальных условиях равняется 0,2-0,3 м/с. В результате физических нагрузок происходит снижение объемного кровотока в печени до 50%. Иная картина возникает в процессе приема пищи, когда скорость кровотока возрастает на 30-120%. Распределение портального кровотока идет соответственно

ветвям воротной вены отдельно к правой и левой доле печени, затем происходит деление на сегментарные и дольковые сосуды, возможно преобладание одной из ветвей, а также переброс крови по межсистемным анастомозам из одной долевой ветви в другую. Отмечается также различное направление движения крови либо в сторону печени, то есть гепатопетально, так и в обратном направлении – гепатофугально. В систему нижней поллой вены кровь от печени оттекает обычно по трем венам, одна дренирует кровь от левой доли печени, две другие от правой доли, однако количество вен может варьировать от трех до пяти. Наиболее частый анатомический вариант, когда присутствует правая, средняя сагиттальная, левая и добавочные вены хвостатой доли. Единственный анастомоз между венами двух венозных систем – портальной и кавальной – расположен на уровне синусоида. При нормальных условиях кровообращения наблюдается фазовый тип кровотока, сначала выделяют высокоамплитудные волны (пик S – 0,15 с), идущие ниже основной ориентирной линии, совпадающие с систолой желудочков. Это связано с усилением движения крови в нижней поллой вене при наполнении правого предсердия в диастолу, при этом наблюдается отток крови к сердцу. Нормальная систолическая скорость в печеночных венах находится в диапазоне 0,22-0,47 м/с. В дальнейшем наблюдается более низкая фаза кровотока (пик D – 0,1 с), которая совпадает с диастолой желудочков. Она связана с низким давлением в правом предсердии и открытием трехстворчатого клапана, когда происходит усиление оттока крови от печеночных вен в сторону сердца. Показатели нормальной диастолической скорости соответствуют 0,12-0,42 м/с. Затем отмечается ретроградная фаза кровотока (пик A) – это обратный ток крови, расположен выше базовой линии и является результатом сокращения правого предсердия и отток крови в нижнюю полую вену. Показатели скорости кровотока в этом временном промежутке равен 0,18-0,1 м/с.

В зависимости от характера и диапазона колебаний можно выделить несколько форм кровотока в венах печени: нормальную трехфазную модель (HV0); уменьшенный диапазон колебаний (HV1); плоскую сглаженную амплитуду (HV2); усиление кровотока при повышенной скорости центрального кровообращения, при сдавлении сердца (HV 3); разнонаправленный кровоток при сердечной недостаточности (HV 4). При изучении возрастного аспекта отмечается снижение скорости линейного кровотока в воротной вене и абдоминальных венах после 30 лет, в пожилом возрасте происходит существенное замедление кровотока, что ведет к нарастанию венозного застоя и снижению артериальной микроциркуляции.

Увеличение плотности паренхимы печени при фиброзных изменениях, жировых отложениях, нарушающих архитектуру, сопровождается сдавлением и уменьшением диаметра печеночных вен. Нарушение оттока крови по печеночным венам приводит к повышению венозного давления в системе воротной вены и расширению ее диаметра. Дальнейшее нарастание расстройств кровообращения

печени вызывает стойкую морфологическую перестройку ткани печени, в процесс вовлекаются синусоиды печеночной дольки и развивается их коллагенизация. В создавшихся условиях включается механизм порочного круга, когда микроциркуляторные нарушения усугубляют морфологические расстройства, а структурные изменения еще больше ухудшают кровообращение. В результате развивающейся портальной гипертензии может фиксироваться вариант эукинетического кровотока с сохранением удовлетворительной гемодинамики и вариант гиперкинетический с увеличением скорости линейного кровотока в воротной вене. Также происходит изменение характерных особенностей кровотока в печеночных венах, отмечается уменьшение скорости систолического и диастолического движения крови, замедляется отток крови в период систолы правого предсердия. В данном случае наблюдаются HV1 и HV2 варианты кровообращения в печени. При хронических диффузных заболеваниях печени, хронических гепатитах возрастает значение печеночной артерии в кровообращении и регуляции портального давления. Компенсаторное увеличение диаметра печеночной артерии способствует усилению кровотока в артериальной системе печени и замещает уменьшенную циркуляцию крови по ветвям воротной вены, что в свою очередь улучшает перфузию синусоидов. Усиленный артериальный кровоток сохраняет устойчивое кровоснабжение печени и регулирует содержание питательных и биологически активных веществ в паренхиме печени. Однако при нарастании морфологических нарушений связанных с избыточным накоплением липидов, разрастанием фиброзных волокон, патологических изменениях сосудистых стенок усиливается и сопротивление кровотоку по артериям печени. Так, при варианте внутрипеченочной портальной гипертензии выявляется повышенный индекс резистентности (0,8 с) в случае сохранения траектории движения крови, если же происходит изменение направления тока крови в обратную сторону, то индекс резистентности резко возрастает (0,9 с). Увеличение притока крови к печени при спленомегалии способствует уменьшению кровообращения по печеночным артериям. При образовании патологических направлений оттока крови по дистальным анастомозам (внутрипеченочные анастомозы, реканализация пупочной вены) происходит усиление объемного кровотока в системе воротной вены с небольшим ростом скорости линейного кровотока. Отмечаются варианты аномального кровообращения в воротной вене и ее ветвях, такие как реверсивный, аннулированный и переменный аннулированный, пульсирующий двунаправленный, двухцветный и застывший. Вариант реверсивного кровотока на доплерограмме находится ниже базовой линии и подтверждает наличие коллатерального оттока крови из печени. Разновидность аннулированного кровотока выявляется при полном отсутствии направленного движения крови в магистральном стволе воротной вены и недостаток коллатерального дренирования, что говорит о портальной гипертензии, синдроме Бадда-Киари и появлении боковых портокавальных шунтов. Механизм

преходящего аннулированного кровотока в воротной вене связан с обратным забросом крови при закрытии трехстворчатого клапана. Двухнаправленный тип кровообращения характеризуется наличием одинакового гепатофугального и гепатопетального направлений движения крови, возникает при тромбировании воротной вены. При синхронной регистрации разнонаправленных потоков крови из печени и в печень на одном и том же участке воротной вены можно говорить о двухцветном типе кровотока. Вариант застывшего типа кровотока возникает при нарушении реологических свойств крови и отражении доплеровских сигналов на фоне снижения вязкости крови в воротной вене. При увеличении степени цирротических изменений паренхимы печени сильнее обедняется венозный отток из внутripеченочных притоков нижней поллой вены, этот процесс прямо пропорционален функциональному классу цирроза печени по Чайлду. Наиболее типичными проявлениями в данном случае являются уменьшение размаха волн A, S и D в комбинации со снижением параметров соотношения A/D. При развитии портальной гипертензии на фоне хронических диффузных процессов в печени происходит смена нормального печеночного кровообращения (HV0) на двухфазный тип кровотока (HV1) или однофазному (HV2). При хронических гепатитах с диффузным поражением ткани печени выявляются расстройства центральной гемодинамики и нарушения функциональных способностей мышечного слоя правого и левого желудочков сердца, чаще наблюдаются гипокинетический и гиповодемический варианты центрального кровообращения, значительные нарушения функции правого желудочка. Таким образом, кровообращение внутри сердца и в паренхиме печени тесно связаны, имеют общие патогенетические цепочки, что необходимо учитывать выбора лечебной тактики и определения прогноза заболеваний.

В процессе изучения гемодинамических показателей у исследуемых групп пациентов с хроническим гепатитом выявлено, что при минимальной активности диаметр воротной вены существенно не расширился, а величина давления в воротной вене близка к нормальным параметрам. У пациентов с умеренной активностью процесса показатели давления в воротной вене возрастали и заняли срединное положение по отношению к показателям первой и третьей групп (148,0-181,0 мм. водн. ст.). Причем у пациентов данной группы наблюдалась тенденция сочетанного изменения давления в воротной вене и скорости кровотока в ней. Так, при давлении в воротной вене в пределах 148,0 мм. водн. ст., скорость тока крови была 23,0 см/сек. После увеличения давления в воротной вене до уровня 181,0 мм. водн. ст. отмечалось уменьшение скорости кровотока до 16,0 см/сек. При анализе доплерографических данных статистически значимого уменьшения скорости тока крови и возрастания объемного тока крови не отметили, в селезеночной вене появились начальные признаки нарушения гемодинамических величин. У пациентов с хроническими гепатитами высокой активности выявлялся

существенный уровень повышения давления в воротной вене от 188,0 до 204,0 мм. водн. ст., также выявлялось снижение скорости кровотока в воротной вене от 20,0 см/сек до 15,0 см/сек, соответственно. При оценке характера кровообращения в воротной вене выявлены следующие особенности: у пациентов с умеренной активностью патологического процесса наблюдались эукинетический ($19,5 \pm 0,3$ см/сек), гипокинетический ($16,2 \pm 0,1$ см/сек) и гиперкинетический ($23,0 \pm 0,2$ см/сек) варианты тока крови; при хронических гепатитах высокой активности отмечались эукинетический ($20,2 \pm 0,2$ см/сек) и гипокинетический ($15,3 \pm 0,4$ см/сек) типы кровотока.

В ходе анализа полученных параметров кровотока появление гиперкинетического тока крови в воротной вене мы расценили как механизм компенсации кровообращения в печени. Вариант гипокинетического кровотока объясняется выявленными структурными изменениями ткани печени и постоянно увеличенным давлением в синусоидах печеночной долики. Также выявлена стойкая зависимость скорости тока крови по воротной вене и ее диаметра от показателей внутрисосудистого давления воротной вены, прослеживается четкая тенденция уменьшения скорости кровотока по мере увеличения портального давления и сопряженного с ним расширения диаметра воротной вены. При умеренной активности патологического процесса у пациентов с хроническими гепатитами показатели давления в воротной вене составили 148,0 мм. водн. ст., а диаметр воротной вены оказался равным $11,0 \pm 0,2$ мм, при увеличении параметров портального давления в пределах 181,0 мм. водн. ст. калибр воротной вены вырос до $14,0 \pm 0,3$ мм. У пациентов с хроническим гепатитом высокой активности при уровне давления в воротной вене 188,0 мм. водн. ст. ее поперечник составил $12,0 \pm 0,2$ мм, если параметры портального давления соответствовали 204,0 мм. водн. ст., то расширение воротной вены выросло до $16,0 \pm 0,1$ мм. Следует отметить, что наряду с изменением просвета воротной вены достоверно увеличивается диаметр и связанных с ней абдоминальных вен, таких как селезеночная и верхняя брыжеечная вены, расширялись вены пупочного канатика и околопупочные вены. Также параллельно с максимальной линейной скоростью тока крови в воротной вене менялись параметры объемной скорости кровотока (Q). У большего числа пациентов с хроническими гепатитами изменялся реографический показатель сравнительного размаха дыхательных изменений объемного кровотока (d%). Усиление его подвижности при дыхательных движениях типично для развития синдрома портальной гипертензии на фоне хронических диффузных заболеваний печени. Выполненный корреляционный скрининг показателей гомеостаза и гемодинамики обнаружил прямую пропорциональную взаимосвязь между параметром d% и величинами АЛТ ($r=0,481$, $p<0,05$), АСТ ($r=0,410$, $p<0,05$) и щелочной фосфатазы ($r=0,540$, $p<0,01$). Полученные данные доказывают высокую степень зависимости гемодинамических расстройств от уровня развития цитолитических и холестатических процессов в печени. В процессе дальнейшего анализа данных

выявлена четкая корреляционная взаимосвязь параметра $d\%$ с поперечным размером верхней брыжеечной ($r=0,503$, $p<0,05$) и воротной вены ($r=0,517$, $p<0,01$). Это обстоятельство доказывает прямую зависимость кровообращения в системе воротной вены и общего тока крови внутри печени. Происходит достоверное увеличение диаметра висцеральных внутрибрюшных вен соразмерно нарастанию плотности паренхимы печени и патологическим изменениям кровообращения внутри печени. Следует отметить глубокую взаимозависимость изменений печеночной гемодинамики и развивающимися воспалительными процессами в ткани печени, что подтверждается корреляционными соотношениями концентрации цитокинов сыворотки крови ($\text{TNF}\alpha$ и $\text{IL1}\beta$) ($r=0,757$, $p<0,01$) и параметром $d\%$ ($r=0,622$, $p<0,01$) имеющими большую степень достоверности.

Факторами, способствующими развитию портальной гипертензии при хроническом гепатите, являются воспалительные процессы, нарастание отека тканей, уменьшение количества сократительных белков эндотелия синусоидов, клеток Ито, разрастание фиброзной ткани, коллагенизация межклеточного пространства Диссе. Корреляционная взаимосвязь между параметром $d\%$ и значениями $\text{TNF}\alpha$ и $\text{TNF}\beta$ подтверждает наличие фиброзных изменений в печеночной ткани и их прямую зависимость ($r=0,767$, $p<0,01$) с повышением давления в воротной вене. Таким образом, на начальных стадиях развития цирроза печени выявляется значительный фиброз и стойкое расширение сосудов как компенсация гемодинамических расстройств, формируется гиперкинетический тип печеночного и общего кровообращения. У исследуемых пациентов с хроническими гепатитами в 77-83% случаев выявлялся нормокинетический вариант кровообращения печени. В 24-33% отмечался гиперкинетический вариант печеночного кровотока с преобладанием повышенной скорости линейного тока крови в воротной вене, морфологически он характеризовался наличием цирротических изменений паренхимы, выявлялись расширение просвета воротной вены, селезеночной и верхней брыжеечных вен. В 27-46% случаев регистрировался гипокинетический вариант кровообращения печени, отмечалось выраженное уменьшение скорости линейного кровотока и существенное увеличение диаметра воротной вены. Анализ данных проведенного исследования позволяет сделать вывод об этапном развитии патологических нарушений у пациентов с хроническими гепатитами, первоначальный период имеет компенсаторный характер, при нарастании морфологических изменений и развитии гипокинетического варианта кровотока появляются типичные признаки декомпенсации функций печени.

В исследуемых группах все пациенты имели те или иные расстройства микроциркуляции, они выражались в тотальном расширении просвета венул, появлении патологической извитости сосудов микроциркуляторного русла, выявлялись работающие артериовенозные шунты. Наиболее значимые изменения были связаны с развитием синдрома портальной гипертензии, при этом

прослеживалась зависимость между величиной давления в воротной вене, показателями диаметра воротной вены и морфологическими нарушениями в ткани печени.

Заключение

Анатомическое и функциональное состояние венозной системы печени, расстройства кровообращения зависят от уровня развития цитолитических и холестатических процессов в ткани печени, что необходимо учитывать при проведении диагностических и лечебных мероприятий.

При хронических гепатитах минимальной активности величина давления в воротной вене, диаметр воротной вены близки к нормальным показателям, тип кровообращения эукинетический.

При гепатитах умеренной активности показатели портального давления и ширина воротной вены имеют срединное положение между группами пациентов с низкой и высокой активностью патологического процесса, типы кровообращения эукинетический, гиперкинетический, гипокинетический.

При гепатитах высокой активности существенно повышается уровень портального давления, диаметр воротной вены, снижается скорость линейного кровотока, тип кровообращения гипокинетический.

Появление гиперстенического тока крови является механизмом компенсации кровообращения печени, наоборот наличие гипокинетического варианта кровообращения свидетельствует о наличии цирротических процессов и развития декомпенсации печеночного кровотока

Список литературы

1. Натальский А. А., Тарасенко С. В., Зайцев О. В., Песков О. Д. Современные представления о печеночной недостаточности в хирургии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. 4. 135-142.
2. Левитан Б. Н. Связь изменения портального давления с уровнем оксида азота в плазме крови при циррозе печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. 105 (5). 65-69.
3. Лызиков А. Н., Скуратов А. Г., Шпаковский Ю. П. Значение методов визуализационной диагностики цирроза печени и портальной гипертензии // Проблемы здоровья и экологии. 2016. 7. 21-27. DOI: 10.51523/2708-6011.2016-13-2-4
4. Ермолова Т. В., Ермолов С. Ю., Сологуб Г. В., Карев В. Е., Добкес А. А., Апресян А. Г. Нарушения портальной гемодинамики при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция // Фарматека. 2016. 15 (328). 58-66.
5. Милюков В. Е., Шарифова Х. М. Современные представления о морфофункциональной организации сосудистого русла печени // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. 16 (4). 4-10. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-4-10
6. Орзиев З. М., Нуриллоева Ш. Н. Компетентность количественных показателей ведущих клинических признаков холестаза в дифференциации его

градаций // Биология и интегративная медицина: электронный научный журнал. 2018. 4 (21). 62-73. URL: <http://integmed.uz/files/4n2018.pdf> (Дата обращения: 15.06.2024).

7. Ахмедов К. Х., Эргашев М. А., Мелибобоев А., Болтаев Э. Х. Динамика изменений микрогемоциркуляции печени при экспериментальном внепеченочном холестазе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. 30 (6). 45-50. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-45-50

8. Wang X., Qian L., Jia L., Bellah R., Wang N., Xin Y., Liu Q. Utility of Shear Wave Elastography for Differentiating Biliary Atresia From Infantile Hepatitis Syndrome // Journal of Ultrasound in Medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in medicine. 2016. 35 (7). 1475-1479. DOI: 10.7863/ultra.15.08031

9. Shen Q. L., Chen Y.-J., Wang Z.-M., Zhang T.-C., Pang W.-B., Shu J., Peng C.-H., Shen Q. L., Chen Y. J., Wang Z. M., Zhang T. C., Pang W. B., Shu J., Peng C. H. Assessment of liver fibrosis by Fibroscan as compared to liver biopsy in biliary atresia // World Journal of Gastroenterology. 2015. 21 (22). 6931-6936. DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6931

10. Pedersen M. R., Mayo M.J. Managing the Symptoms and Complications of Cholestasis // Clinical liver disease. 2020. 15. 120-124. DOI: 10.1002/cld.901

References

1. Natal'skiy A. A., Tarasenko S. V., Zaitsev O. V., Peskov O. D. Sovremennyye predstavleniya o pechenochnoy nedostatochnosti v khirurgii [The modern concepts problems of liver failure in surgery] // I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2014. 4. 135-142.

2. Levitan B. N. Svyaz' izmeneniya portal'nogo davleniya s urovnem oksida azota v plazme krovi pri tsirroze pecheni [Relationship between changes in portal pressure and the level of nitric oxide in blood plasma in liver cirrhosis] // Experimental & clinical gastroenterology. 2014. 5. 65-69.

3. Lyzikov A. N., Skuratov A. G., Shpakovsky Yu. P. Znachenie metodov vizualizatsionnoy diagnostiki tsirroza pecheni i portal'noy gipertenzii [Evaluation of the methods of imaging in the diagnosis of liver cirrhosis and portal hypertension] // Health and Ecology Issues. 2016. 7. 21-27. DOI: 10.51523/2708-6011.2016-13-2-4

4. Ermolova T. V., Ermolov S. Yu., Sologub G. V., Karev V. E., Dobkes A. A., Apresyan A. G. Narusheniya portopechenochnoy gemodinamiki pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni na nachal'nykh stadiyakh fibroza i ikh korrektsiya [Portohepatic hemodynamic disturbances in patients with chronic liver disease at the initial stages of fibrosis and their correction] // Farmateka. 2016. 15. 58-66.

5. Milyukov V. E., Sharifova H. M. Sovremennyye predstavleniya o morfofunktsional'noy organizatsii sosudistogo rusla pecheni [Modern concepts of the morphofunctional organization of vascularization of liver] // Regional blood circulation and microcirculation. 2017. 16 (4). 4-10. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-4-10

6. Orzиеv Z. M, Nurilloeva Sh. N. Kompetentnost' kolichestvennykh pokazateley vedushchikh klinicheskikh priznakov kholestaza v differentsiatsii yego gradatsiy [Competence of quantitative indices of the leading clinical signs of holestaz of differentiation of his gradation] // BioIntegMed: electronic scientific journal. 2018. 4 (21). 62-73. URL: <http://integmed.uz/files/4n2018.pdf> (Accessed: 15.06.2024).

7. Akhmedov K. Kh., Ergashev M. A., Meliboboyev A. N., Boltayev E. H. Dinamika izmeneniy mikrogemotsirkulyatsii pecheni pri eksperimental'nom vnepechenochnom kholestaze [Hepatic Microhaemocirculation Dynamics in Experimental Extrahepatic Cholestasis] // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020. 30 (6). 45-50. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-45-50

8. Wang X., Qian L., Jia L., Bellah R., Wang N., Xin Y., Liu Q. Utility of Shear Wave Elastography for Differentiating Biliary Atresia From Infantile Hepatitis Syndrome // Journal of Ultrasound in Medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in medicine. 2016. 35 (7). 1475-1479. DOI: 10.7863/ultra.15.08031

9. Shen Q. L., Chen Y.-J., Wang Z.-M., Zhang T.-C., Pang W.-B., Shu J., Peng C.-H., Shen Q. L., Chen Y. J., Wang Z. M., Zhang T. C., Pang W. B., Shu J., Peng C. H. Assessment of liver fibrosis by Fibroscan as compared to liver biopsy in biliary atresia // World Journal of Gastroenterology. 2015. 21 (22). 6931-6936. DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6931

10. Pedersen M. R., Mayo M. J. Managing the Symptoms and Complications of Cholestasis. Clinical liver disease. 2020. 15. 120-124. DOI: 10.1002/cld.901

Информация об авторах

Кашаева Марина Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 009-0003-2152-2860, kashaevamrd@mail.ru

Прошина Лидия Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0791-4353, Lidiya.Proshina@novsu.ru

Дюков Дмитрий Сергеевич – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0009-0005-5524-8016; Dmitry.Dyukov@novsu.ru

Прошин Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, (Великий Новгород Россия); хирург, Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева (Москва, Россия), ORCID: 0009-0000-6387-9436, net_proshin@mail.ru

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 611.77:616-053.9

ГРНТИ 34.39.45+34.39.51+76.29.59

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).530-535

Специальность ВАК 3.3.1

Поступила в редакцию / Received 15.09.2024

Принята к публикации / Accepted 06.11.2024

Научная статья

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСЛОЙНОГО СТРОЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ У ЖЕНЩИН С РАЗНЫМИ МОРФОТИПАМИ СТАРЕНИЯ

Федорова Н. П., Григорьева М. В., Прозорова Е. Л.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация В статье проанализированы данные ультразвукового исследования возрастных особенностей структурных изменений слоев и сосудов кожи. Проведена оценка мягких тканей лица и дана характеристика ультразвуковых исследований слоев и сосудов кожи шестидесяти пациенток женского пола в возрасте от 45 до 55 лет. Выявлена корреляция между изменением механических свойств слоев кожи и особенностями микроциркуляцией у разных морфотипов старения, которые проявляются разной толщиной, механическими свойствами и особенностями микроциркуляции. Признаки инволюции мелкоморщинистого типа старения обусловлены нарушением микроциркуляции первого типа, при котором интенсивность кровотока коррелирует с уровнем активности метаболизма окружающих тканей. Деформационный тип старения характеризуется депонированием крови, венозным застоем и, как следствие, разрушением капилляров, увеличением размеров периваскулярной зоны.

Ключевые слова: *кожа, эпидермис, дерма, подкожная клетчатка, морфотип старения*

Для цитирования: Федорова Н. П., Григорьева М. В., Прозорова Е. Л. Возрастные особенности послойного строения и микроциркуляции кожи у женщин с разными морфотипами старения // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 530-535. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).530-535

Research Article

AGE-RELATED FEATURES OF THE LAYERED STRUCTURE AND MICROCIRCULATION OF THE SKIN IN WOMEN WITH DIFFERENT MORPHOTYPES OF AGING

Fedorova N. P., Grigoreva M. V., Prozorova E. L.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Annotation The article analyzes the data of ultrasound examination of age-related features of structural changes in the layers and vessels of the skin. The soft tissues of the face were evaluated and ultrasound examinations of the skin layers and vessels of sixty female patients aged 45 to 55 years were characterized. A correlation has been revealed between changes in the mechanical properties of the skin layers and microcirculation features in different morphotypes of aging, which manifest themselves in different thicknesses, mechanical properties and microcirculation features. Signs of involution of the fine-wrinkled type of aging are caused by a violation of microcirculation of the first type, in which the intensity of blood flow correlates with the level of metabolic activity of the surrounding tissues. The deformational type of aging is characterized by blood deposition, venous stagnation and, as a result, destruction of capillaries, an increase in the size of the perivascular zone.

Keywords: *skin, epidermis, dermis, subcutaneous tissue, morphotype of aging*

For citation: Fedorova N. P., Grigoreva M. V., Prozorova E. L. Age-related features of the layered structure and microcirculation of the skin in women with different morphotypes of aging // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 530-535. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).530-535

Введение

Возрастным изменениям подвержены все слои кожи. Изучение данных деформаций ведет к появлению различных алгоритмов борьбы с возрастными изменениями. Коррекция возрастных изменений требует индивидуального комплексного подхода при подборе терапии [1]. Одним из основных признаков повреждения кожи, требующих коррекции, является формирование морщин. Появление морщин является результатом возрастных изменений кожи на разных уровнях. Механизм формирования кожных заломов до сих пор изучается и не до конца ясен [2].

Из механики известно, что тонкий слой жесткого материала, лежащий на более толстом, податливом и находящимся под нагрузкой слое, демонстрирует различные виды механической деформации, в том числе морщины [3]. Подобные слоистые структуры получили широкое распространение в технике и поэтому они хорошо изучены. Было обнаружено, что для развития таких деформаций напряжение в верхнем слое жесткого материала должно превышать определенное критическое значение [4]. Это связано с тем, что механическая система всегда принимает ту конфигурацию, достижение которой возможно с минимальными затратами энергии, и что поверхностная деформация при критической нагрузке энергетически более выгодна, чем все остальные виды деформации.

Величина критической нагрузки зависит от нескольких факторов, таких, как коэффициенты эластичности, коэффициенты прочности на растяжение и изгиб в смежных слоях материала, а также относительная толщина этих слоев. В структуре кожи, роговой слой, эпидермис, папиллярная и ретикулярная дерма и подкожный жир имеют очень разные механические свойства [5].

В многослойной коже и подкожной клетчатке происходят структурные изменения, которые известны из теории деформации композитных слоев под воздействием критического механического напряжения [6]. Эти структурные изменения на поверхности кожи приобретают формы, характерные для стареющей кожи, а именно, складки или морщины. Величина критического механического напряжения в коже, при котором начинается их формирование, зависит от разницы в упругости смежных слоев кожи, их толщины и способности к изгибу, а также прочности сцепления (адгезии) между отдельными слоями. Возрастные изменения ограничиваются не только структурными изменениями слоев кожи, но и расположенными в ней сосудами [4].

Цель работы: изучение физических свойств слоев кожи у женщин с разными морфотипами старения.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 женщин в возрасте от 45 до 55 лет. Был проведен анализ типа старения кожи лица.

Выделено три основных типа старения:

- мелкоморщинистый тип характеризуется дегенеративно-дистрофическими изменениями эпидермиса и дермы, снижение тургора, уменьшения эластичности кожи, ее дегидратации, множество мелких морщин (даже в состоянии мимического покоя), выраженная сухость и крупнопористость кожи;
- деформационный тип характеризуется изменением тонуса мышц лица, нарушением лимфатического оттока, венозным стазом. Мимические мышцы верхней и нижней трети лица в гипертонусе, мышцы средней трети лица в гипотонусе. Изменение линии овала лица, провисание кожи верхнего и нижнего века, формирование «грыжи» нижнего века, двойной подбородок. Гравитационное смещение подкожно жировой клетчатки, нависание щек;
- комбинированный тип сочетание признаков мелкоморщинистого и деформационного типов старения.

Для анализа слоев кожи методом ультразвукового сканирования использовался аппарат с фокусированным высокоинтенсивным ультразвуком Double с линейным датчиком 22 МГц. Оценивали экзогенность отдельных слоев дермы и подкожной клетчатки. Измеряли толщину эпидермиса, дермы и гиподермы в области лба, скуловой, щечной, подбородочной, поднижнечелюстной областях и области шеи, с оценкой сосудистых элементов кожи.

Результаты исследования

Мелкоморщинистый тип старения был установлен у 25,4% исследуемой группы. У данных пациентов отмечалось изменение цвета кожи, она приобретала сероватый оттенок, на лице наблюдалась сеть мелких морщин. Для данного типа старения характерными являлись сухость кожи, выраженность «гусиных лапок» в периорбитальной области, морщинистость верхней и нижней части век, «кисетные морщины» в области верхней губы, наличие морщин в области подбородка.

Ультразвуковая картина кожи (рисунок 1) характеризовалась присутствием линейных структур в эпидермисе, появлением в дерме большого количества участков с высокой степенью разрушения волокон, истончением, уменьшением акустической плотности, а также наличием широкой субэпидермальной гипохогенной полосы. Наблюдалось уменьшение плотности капиллярной сети, увеличением ее извитости. Таким образом признаки инволюции могут быть обусловлены нарушением микроциркуляции первого типа, при котором интенсивность кровотока активно приводится в соответствие с уровнем активности метаболизма окружающих тканей.

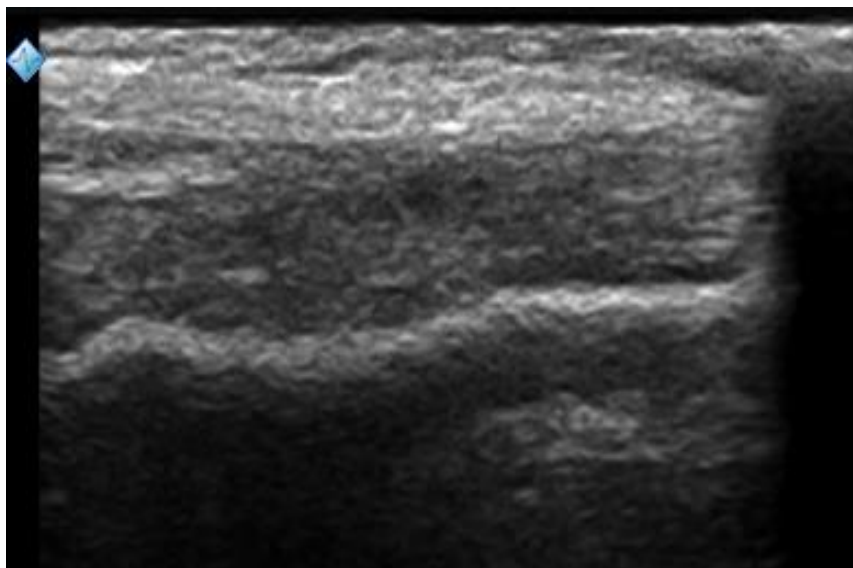


Рисунок 1. Эхограмма кожи при мелкоморщинистом типе старения, датчик 22 МГц

Деформационный тип старения кожи наблюдался у 41,8% исследуемых. Клинически он проявлялся понижением упругости мягких тканей лица и шеи. Характерными внешними признаками старения данного типа являлись пастозность кожи, выраженность носогубной складки, опущение углов рта. Такой тип старения был наиболее характерен для людей с жирной и комбинированной кожей ($pH < 6,0$). У 40% исследуемых этой группы наблюдался купероз и розацеа, изменялся овал лица, отмечалось обвисание щек, наличие двойного подбородка. Морщины не выражены за исключением мимических. В области верхних и нижних век – избыток кожи.

Ультразвуковое исследование показало (рисунок 2) неоднородность структур кожи, снижение эхогенности дермы, уплотнение эпидермиса, наличие межклеточной жидкости. Определялось увеличение диаметров венозного и переходного отделов капилляров (переходный отдел в данном случае начинает выполнять функции венозного), депонирование крови, венозный застой (стаз) и, как следствие, разрушение капилляров, увеличение размеров периваскулярной зоны. При увеличении объема крови в микрососудах, особенно венозных, возрастал перфузионный баланс (приток крови доминирует над ее оттоком), развивались компенсаторные реакции, направленные на восстановление нарушенной микроциркуляции. В результате увеличивалась извитость капилляров (что повышает местное сопротивление кровотоку в 10 и более раз), увеличивались диаметры переходного и венозного отделов капиллярного русла (с 20-30 до 40 мкм), развивалось депонирование крови и венозный застой. Ухудшение микроциркуляции крови, в свою очередь, может приводит к нарушению в тканях процессов биогенеза и метаболизма (обменных процессов).

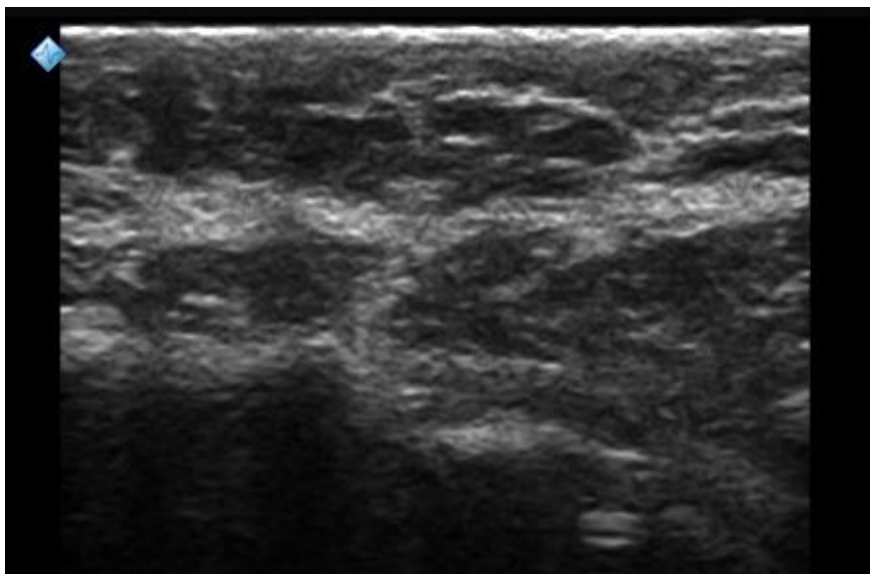


Рисунок 2. Эхограмма кожи при деформационном типе старения, датчик 22 МГц

Ультразвуковая картина разных участков кожи соответствовала морщинистому либо деформационному типу старения. В области подбородка и щек структура кожи была неоднородной, отмечалось снижение ее эхогенности, уплотнение эпидермиса, наличие участков разрушения волокон. В периорбитальной области визуализировалась субэпидермальная гипоэхогенная полоса, наблюдалось истончение и уменьшение плотности дермы. Нарушение микроциркуляции в верхних слоях дермы носило смешанный характер одновременно наблюдались признаки недостаточности как артериол, так и венул.

Заключение

Исследование показало, что различные морфотипы старения проявляются разной толщиной, механическими свойствами кожи и особенностями микроциркуляции. Методы коррекции старения кожи должны быть комплексными и зависеть от доминирующего вида старения, возраста, типа кожи. Стратегия терапии старения кожи должна быть направлена не только на укрепление отдельных ее слоев, и на уменьшение разницы в механических свойствах отдельных слоев кожи и подкожной клетчатки, а также на усиление адгезии между ними. Проведение ультразвукового сканирования до начала лечения дает возможность индивидуально подойти к коррекции возрастных изменений, учесть особенности строения и кровоснабжения кожи каждого пациента и контролировать эффективность проводимого лечения.

Список литературы

1. Кругликов И. Старение кожи как механический феномен: основные «слабые звенья» стареющей кожи // Эстетическая медицина. 2018. 27 (4). 392-399.

2. Омурзакова А. Т., Изранов В. А. Ультразвуковая анатомия кожи: обзор // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия. Естественные и медицинские науки. 2019. 4. 85-95.
3. Смирнова И. О. Функциональная морфология старения кожи // Успехи геронтологии. 2004. 13. 44-52.
4. Ambroziak M., Pietruski P., Noszczyk B., Paluch Ł. Ultrasonographic elastography in the evaluation of normal and pathological skin – a review // Advance in Dermatology and Alergology. 2019. 36 (6). 667-672. DOI: 10.5114/ada.2018.77069
5. Гомберг М. А., Брагина Е. Е., Гетлинг З. М., Стовбун С. В. Зона дермоэпидермального контакта кожи человека в разные возрастные периоды // Клиническая дерматология и венерология. 2012. 10 (2). 18-23.
6. Paluch L., Ambroziak M., Pietruski P., Noszczyk B. Shear Wave Elastography in the Evaluation of Facial Skin Stiffness After Focused Ultrasound Treatment // Dermatologic Surgery. 2019. 45 (12). 1620-1626. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001881

References

1. Kruglikov I. Stareniye kozhi kak mekhanicheskiy fenomen: osnovnyye «slabye zven'ya» stareyushchey kozhi [Skin aging as a mechanical phenomenon: the main "weak links" of aging skin] // Aesthetic medicine. 2018. 27 (4). 392-399.
2. Omurzakova A. T., Izranov V. A. Ul'trazvukovaya anatomiya kozhi: obzor [Ultrasound anatomy of the skin: review] // IKBFU's Vestnik. Series: Natural and medical sciences. 2019. 4. 85-95.
3. Smirnova I.O. Funktsional'naya morfologiya stareniya kozhi [Functional morphology of skin aging] // Advances in Gerontology. 2004. 13. 44-52.
4. Ambroziak M., Pietruski P., Noszczyk B., Paluch Ł. Ultrasonographic elastography in the evaluation of normal and pathological skin – a review // Advance in Dermatology and Alergology. 2019. 36 (6). 667-672. DOI: 10.5114/ada.2018.77069
5. Gomberg M. A., Bragina E. E., Getling Z. M., Stovbun S. V. Zona dermoepidermal'nogo kontakta kozhi cheloveka v raznyye vozrastnyye periody [The zone of dermo-epidermal contact in the skin of the patients of different age] // Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2012. 10 (2). 18-23.
6. Paluch L., Ambroziak M., Pietruski P., Noszczyk B. Shear Wave Elastography in the Evaluation of Facial Skin Stiffness After Focused Ultrasound Treatment // Dermatologic Surgery. 2019. 45 (12). 1620-1626. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001881

Информация об авторах

Федорова Наталья Петровна – кандидат биологических наук, доцент, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0003-9477-1155, natalia.fedorova.ime@gmail.com

Григорьева Мария Вениаминовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0004-1795-7084, grig_nov@list.ru

Прозорова Елена Леонидовна – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0001-9297-0711, natalia.fedorova.ime@gmail.com

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 611.24:616.24-007.63

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).536-541

Поступила в редакцию / Received 16.09.2024

ГРНТИ 43.39.31+76.29.35

Специальность ВАК 3.3.1; 1.5.22

Принята к публикации / Accepted 12.11.2024

Научная статья

ОТСРОЧЕННЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АСПИРАЦИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

Шумихина Г. В., Корепанова Ю. Б., Васильев Ю. Г., Яковлев А. А., Титова И. В.

*Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ
(Ижевск, Россия)*

Аннотация Аспирационная пневмония имеет довольно большой удельный вес среди тяжелых пневмоний и высокий уровень смертности. В данной статье рассмотрены некоторые морфологические аспекты изменений в лёгких экспериментальных животных после аспирации ацидин-пепсина в респираторные пути. В качестве объекта исследования были использованы белые беспородные крысы, сформированные по принципу пар-аналогов, с выделением экспериментальной и контрольной группы. На 21 сутки эксперимента животные выводились из эксперимента. В результате при проведении морфологического исследования выявлена выраженная реакция легочной паренхимы. У всех экспериментальных животных отмечалось повреждение слизистой оболочки бронхов и бронхиол, расстройство кровообращения, клеточная воспалительная инфильтрация, развитие ателектазов, дистелектазов и эмфиземы.

Ключевые слова: аспирационная пневмония, ателектазы, эмфизема

Для цитирования: Шумихина Г. В., Корепанова Ю. Б., Васильев Ю. Г., Яковлев А. А., Титова И. В. Отсроченные морфологические изменения в легких при экспериментальном аспирационном повреждении // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 536-541. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).536-541

Research Article

DELAYED MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LUNGS DURING EXPERIMENTAL ASPIRATION INJURY

Shumikhina G. V., Korepanova Yu. B., Vasilyev Yu. G., Yakovlev A. A., Titova I. V.

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Izhevsk, Russia)

Abstract Aspiration pneumonia has a fairly large proportion among severe pneumonias and a high mortality rate. This article discusses some morphological aspects of changes in the lungs of experimental animals after aspiration of acidin-pepsin into the respiratory tract. As an object of study, white mongrel rats were used, formed according to the principle of pairs of analogues, with the allocation of experimental and control groups. On the 21st day of the experiment, the animals were removed from the experiment. As a result, morphological examination revealed a pronounced reaction of the pulmonary parenchyma. In all experimental animals, damage to the mucous membrane of the bronchi and bronchioles, circulatory disorders, cellular inflammatory infiltration, the development of atelectasis, dystelectasis, and emphysema were noted.

Keywords: aspiration pneumonia, atelectasis, emphysema

For citation: Shumikhina G. V., Korepanova Yu. B., Vasilyev Yu. G., Yakovlev A. A., Titova I. V. Delayed morphological changes in the lungs during experimental aspiration injury // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 536-541. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).536-541

Введение

Под термином "аспирационная пневмония" понимают легочные поражения, возникающие вследствие аспирации (микроаспирации) большего или меньшего количества контаминированного содержимого носоглотки, полости рта или желудка и развитие за этим инфекционного процесса [1]. Однако морфологические изменения в легких при аспирации мало изучены [2]. Аспирационная пневмония является причиной 10% внебольничных пневмоний, имеет большой удельный вес тяжелых пневмоний и высокую летальность от 13 до 37 % [3].

Цель работы: исследование морфологических изменений в легких при моделировании аспирационной пневмонии.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 10 белых беспородных крысах-самцах, которым интратрахеально вводили раствор ацидин-пепсина (сочетание соляной кислоты и протеолитического фермента, ОАО «Белмедпрепараты» г. Минск, объем 0,3 мл, РН-1,2). Выведение из эксперимента проводилось под телитаминовым наркозом методом декапитации. Через 21 день после моделирования аспирации осуществляли забор легких для морфометрического исследования. Кусочки легких для фиксации, помещали в нейтральный забуференный формалин, сразу после аутопсии. После промывки материала и обезвоживания в батарее спиртов восходящей концентрации, производили заливку в парафиновую среду «Histomix». Изготовление гистологических срезов производили на ротационном микротоме (парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм) с дальнейшей окраской гематоксилином и эозином, заключением в акриловую монтирующую маловязкую среду «Витрогель» и микроскопическим анализом. Полученная картина описывалась и документировалась с помощью окуляр-видеокамеры. Экспериментальная часть работы на животных проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (1997), Приказа Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных»).

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании тканей легких у контрольной группы животных (интактные крысы) патологических изменений не обнаружено. Просветы бронхов и альвеол были свободны. Крупные и средние бронхи преимущественно представлены в прикорневых зонах. Субплевральные участки характеризовались преобладанием респираторных отделов и отличались большей воздушностью.

В экспериментальной группе животных с моделированной аспирационной пневмонией были выявлены повреждение слизистой оболочки бронхов и бронхиол, расстройства кровообращения, клеточная воспалительная инфильтрация, ателектазы, дистелектазы и эмфизема.

Отмечалось расширение части бронхов и бронхиол со слабо выраженной складчатостью слизистой оболочки. В то же время слизистая оболочка некоторых бронхов формировала выраженные складки. В стенке бронхов была выражена клеточная воспалительная инфильтрация, содержащая лимфоциты, макрофаги, плазмциты, небольшое количество нейтрофилов. Часть бронхов имели деформированную тубулярно-расширенную стенку за счет клеточной инфильтрации и разрастаний соединительной ткани (рисунок 1).

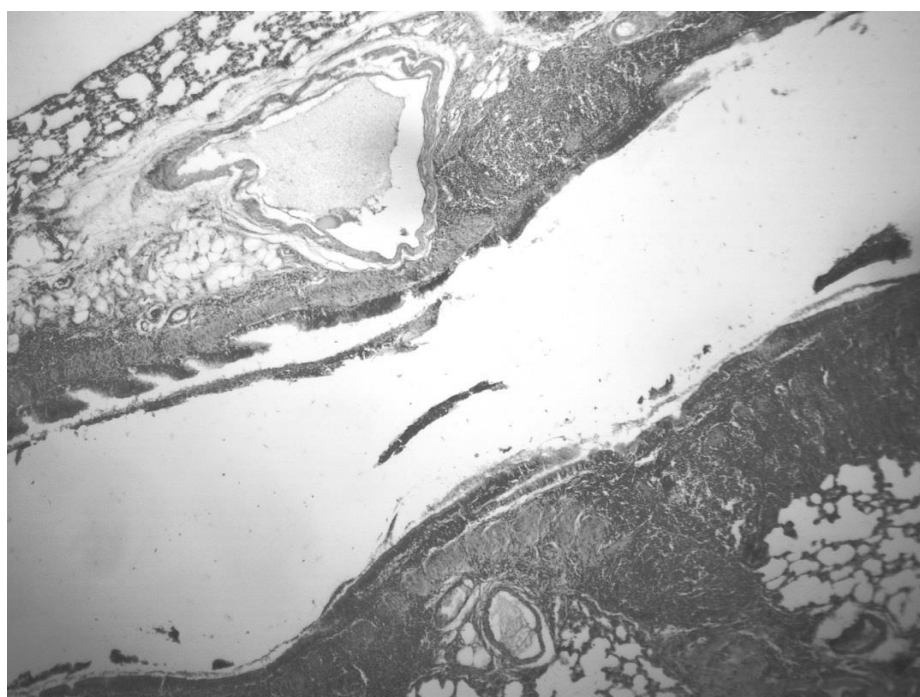


Рисунок 1. Формирование цилиндрического бронхоэктаза. Клеточная инфильтрация стенки бронха. Слущивание эпителия. Вена с проявлением тромбообразования по типу облитерирующего тромба. Окраска гематоксилином и эозином, x100

Деформация стенки бронха за счет развития фиброза может быть причиной развития бронхоэктаза [4], что в данном эксперименте проявлялось в формировании цилиндрических бронхоэктазов бронхов большого и среднего калибров. В просветах бронхов и бронхиолах находились пласты слущенного эпителия. Выявлялось укорочение ресничек призматического эпителия, часть клеток не содержала ресничек. Обнаруживались участки истонченного эпителия с неравномерным окрашиванием цитоплазмы клеток. В отдельных мелких бронхах и бронхиолах наблюдалась гиперплазия клеток Клара. В просвете мелких бронхов и бронхиол обнаруживался слизистый секрет. Избыточное количество слизи, сочетающееся со снижением

функции мерцательного эпителия, приводит к резкому замедлению эвакуации слизи и закупорке бронхиол. Дренажная функция бронхиального дерева нарушается, что создает условия для развития инфекции респираторных отделов легких.

Вокруг бронхов отмечались участки с нарушением воздушности альвеол (рисунок 2).

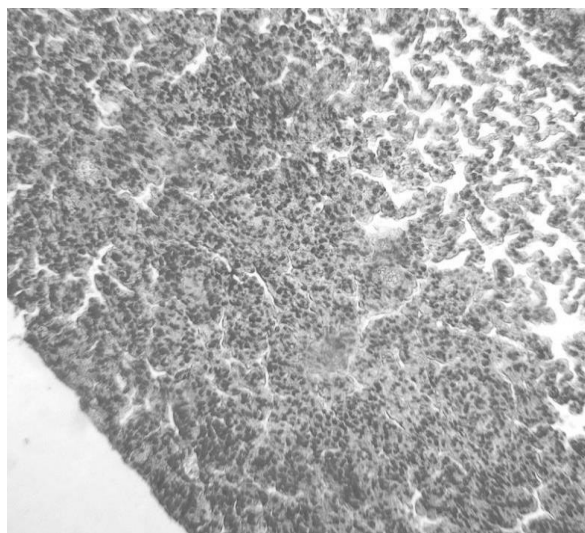


Рисунок 2. Множественные ателектазы и дистелектазы. Окраска гематоксилином и эозином, x100

Межальвеолярные перегородки были утолщены за счет клеточной инфильтрации, отека и полнокровия капилляров. Воспалительный инфильтрат в интерстиции представлен в основном лимфогистиоцитарными элементами. Гиперплазия и гипертрофия гистиоцитов наблюдалась как в интерстиции перегородок респираторных отделов, так и периваскулярных участков и в незначительном объеме просвете альвеол и дыхательных путей. Диаметр альвеол уменьшен, в просвете выявлялись единичные эритроциты, эпителий. Альвеолоциты I типа на больших участках гипертрофированы и содержали овальные и иногда округлой формы ядра, что приближало их по морфологическим особенностям к альвеолоцитам II типа. Вследствие лимфоидной инфильтрации межальвеолярных перегородок, десквамации альвеолярного эпителия и структурных изменений аэро-гематического барьера отмечается уменьшение площади и вентиляционной способности легких. В сохранившихся отделах легкого компенсаторно происходило очаговое расширение альвеол, межальвеолярные истонченные перегородки были частично разрушены, в просвете альвеол выявлялись эритроциты (рисунок 3).

Эти изменения приводят к уменьшению диффузии газов и нарушению вентиляционной функции легких. Возникающая обструктивная эмфизема, может привести к гипертензии в малом круге кровообращения и гипертрофии правого желудочка сердца (легочное сердце) [5].

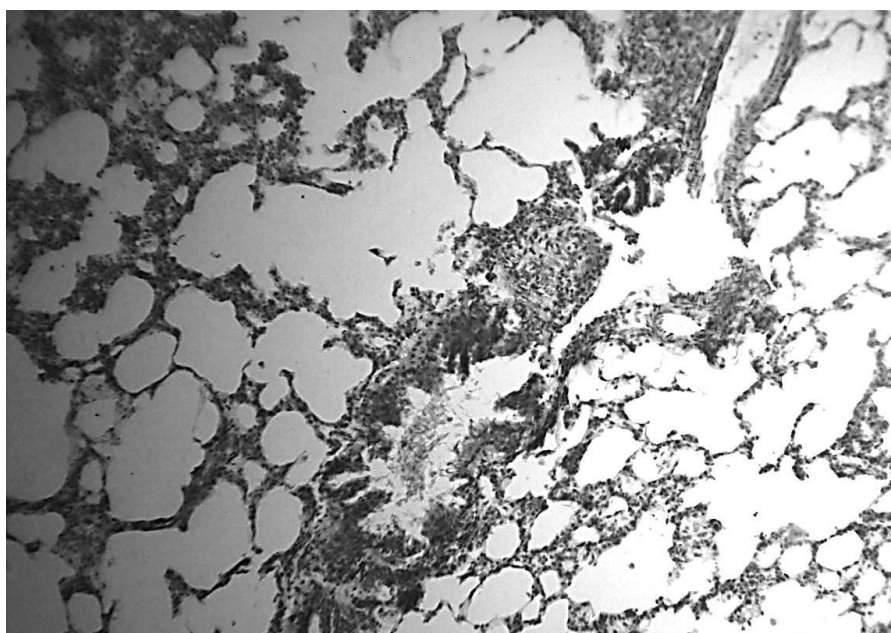


Рисунок 3. Секрет в просвете бронха. Проявление спастических реакций и мононуклеарная инфильтрация стенки бронха. Эмфизема. Разрушение перегородок, расширение полостей, в просвете наблюдаются проявления незначительного диапедеза эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином, x100

При гистологическом исследовании кровеносных сосудов лёгких отмечено их расширение и полнокровие, в просвете выявлялись сгустки эритроцитов, фибриновые тромбы, что косвенно может свидетельствовать о нарушении коагуляции. В стенке сосуда – лимфоидная инфильтрация. Выявлялись отечные, набухшие с гиперхромными, пикнотизированными ядрами гладкие мышечные клетки мышечной оболочки.

Заключение

Таким образом, аспирация ацидин-пепсина приводит к развитию повреждений бронхиального дерева, респираторных отделов легких и кровообращения в легочных сосудах, которые сохраняются в продолжительное время после острого повреждения легочной ткани. Эти нарушения в виде формирования бронхоэктатических изменений дыхательных путей могут носить характер необратимых изменений, что требует дальнейшего исследования.

Список литературы

1. Niederman M. S., Cilloniz C. Aspiratio npneumonia // Revista espanola de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia. 2022. 1. 73-77. DOI: 10.37201/req/s01.17.2022
2. Сундуков Д. В., Голубев А. М., Алисиевич В. И., Шаман П., Лелиовская А. А., Баширова А. Р., Ринкман О. С. Динамика морфологических изменений легких при

тяжелой черепно-мозговой травме, осложненной аспирацией крови // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. 3. 50-53.

3. Авдеев С. Н. Аспирационная пневмония: современные подходы к диагностике и терапии // Пульмонология. 2009. 2. 5-19. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-2-5-19

4. Терпигорев С. А. Бронхоэктазы в клинической практике: современное состояние проблемы // Практическая пульмонология. 2017. 3. 28-39.

5. Голубев А. М., Городовикова Ю. А., Мороз В. В., Марченков Ю. В., Сундуков Д. В. Аспирационное острое повреждение легких (экспериментальное, морфологическое исследование) // Общая реаниматология. 2008. 4 (3). 5-8. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-3-5

References

1. Niederman M. S., Cilloniz C. Aspiratio npneumonia // Revista espanola de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia. 2022. 1. 73-77. DOI: 10.37201/req/s01.17.2022

2. Sundukov D. V., Golubev A. M., Alisieich V. I., Shaman P., Leliovskaya A. A., Bashirova A. R. Dinamika morfologicheskikh izmeneniy legkikh pri tyazheloy cherepno-mozgovoy travme, oslozhnennoy aspiratsiyey krovi [Dynamics of morphological changes in lung in case of acute cerebral trauma complicated by blood aspiration] // RUDN Journal of Medicine. 2011. 3. 50-53.

3. Avdeev S. N. Aspiratsionnaya pnevmoniya: sovremennyye podkhody k diagnostike i terapii [Aspiration pneumonia: current diagnostic and treatment approaches] // Pulmonologiya. 2009. 2. 5-19.

4. Terpigorev S. A. Bronkhoektazy v klinicheskoy praktike: sovremennoye sostoyaniye problemy [Bronchiectasis in clinical practice: the current state of the problem] // Practical pulmonology. 2017. 3. 28-39.

5. Golubev A. M., Gorodovikova Yu. A., Moroz V. V., Marchenkov Yu. V., Sundukov D. V. Aspiratsionnoye ostroye povrezhdeniye legkikh (eksperimental'noye, morfologicheskoye issledovaniye) [Aspiration-induced acute lung injury: experimental morphological study] // General Reanimatology. 2008. 3. 5-8. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-3-5

Информация об авторах

Шумихина Галина Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0006-6330-0432, histolog@igma.udm.ru

Корепанова Юлия Борисовна – кандидат медицинских наук, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0000-0003-4167-4784, histolog@igma.udm.ru

Васильев Юрий Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0000-0002-3417-7280, devugen@mail.ru

Яковлев Алексей Анатольевич – и. о. ассистента, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0009-1014-5995, al-an.iakowlew@yandex.ru

Титова Ирина Васильевна – кандидат биологических наук, доцент, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0000-0001-9183-1990, histolog@igma.udm.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

УДК 616-091:616.12-008.331:616.124.3

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).542-551

Поступила в редакцию / Received 05.09.2024

ГРНТИ 76.03.49+76.29.30

Специальность ВАК 3.3.2

Принята к публикации / Accepted 30.10.2024

Научная статья

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ГИПЕРТРОФИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО ДАННЫМ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Вебер В. Р.¹, Керимкулова А. С.², Жмайлова С. В.¹, Прошина Л. Г.¹,
Румянцев Е. Е.¹, Атаев И. А.¹

¹ Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

² Медицинский университет Астана (Нур-Султан, Республика Казахстан)

Аннотация Проанализировано 674 протокола вскрытия внезапно умерших в течение суток (инфаркт миокарда, инсульт), при жизни страдавших артериальной гипертензией. Мужчин было 388 (60,3%), женщин – 255 (39,7%). Из исследования исключены случаи, которые могли бы послужить другой причиной развития (гипертрофией левого желудочка, гипертрофией правого желудочка, пороки, хроническая обструктивная болезнь лёгких и др.). Исследуемые распределены на 7 возрастных групп, с шагом в 10 лет, начиная с возрастной категории до 29 лет, и заканчивая старшей возрастной группой 80 лет и старше. Размеры сердца определялись измерительной металлической линейкой. Толщину мышцы желудочков определяли на поперечных разрезах, проводимых на середине расстояния между верхушкой сердца и клапанным кольцом. За нормальную толщину стенки левого желудочка (без папиллярных мышц) принимались значения: 0,7-1,2 см, правого желудочка – 0,2-0,3 см. Авторами сделаны выводы: гипертрофия правого желудочка является частым проявлением артериальной гипертензии; имеются половые различия в частоте развития и выраженности гипертрофии правого желудочка. Выявлена тесная связь между гипертрофиями обоих желудочков сердца. При наличии гипертрофии ЛЖ в значительной степени случаев (87%) развивается гипертрофия правого желудочка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, аутопсия, ремоделирование сердца

Для цитирования: Вебер В. Р., Керимкулова А. С., Жмайлова С. В., Прошина Л. Г., Румянцев Е. Е., Атаев И. А. Частота развития гипертрофии правого желудочка при артериальной гипертензии по данным патологоанатомического исследования // Вестник НовГУ. 2024. 4(138). 542-551. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).542-551

Research Article

FREQUENCY OF HYPERTROPHY DEVELOPMENT IN THE RIGHT VENTRICLE WITH ARTERIAL HYPERTENSION ACCORDING TO POST-MORTEM EXAMINATION DATA

Veber V. R.¹, Kerimkulova A. S.², Zhmailova S. V.¹, Proshina L. G.¹,
Rumyantsev E. E.¹, Ataev I. A.¹

¹ Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

² Astana Medical University (Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan)

Abstract We have analyzed 674 autopsy reports of patients who died suddenly within 24 hours (myocardial infarction, stroke) and who suffered from arterial hypertension (AH) during their lifetime. There were 388 men

(60,3%) and 255 women (39,7%). The study excluded cases that could have been caused by another cause of development (left ventricular hypertrophy, right ventricular hypertrophy) of LVH or RVH (defects, chronic obstructive pulmonary disease, etc.). The subjects were divided into 7 age groups, with a 10-year step, starting with the age category up to 29 years old and ending with the older age group of 80 years and older. Heart size was determined with a measuring metal ruler. Ventricular muscle thickness was determined on transverse incisions made midway between the apex of the heart and the valve ring. The normal thickness of the left ventricle wall (excluding papillary muscles) was taken to be 0,7-1,2 cm, and the right ventricle wall thickness was 0,2-0,3 cm. The authors concluded that right ventricular hypertrophy is a common manifestation of hypertension; there are gender differences in the incidence and severity of RVH. A close relationship was found between the hypertrophies of both ventricles of the heart. In the presence of LV hypertrophy, RV hypertrophy develops in a significant number of cases (87%).

Keywords: *arterial hypertension, autopsy, cardiac remodeling*

For citation: Veber V. R., Kerimkulova A. S., Zhmailova S. V., Proshina L. G., Rumyantsev E. E., Ataev I. A. Frequency of hypertrophy development in the right ventricle with arterial hypertension according to post-mortem examination data // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 542-551. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).542-551

Введение

Известно, что ремоделирование сердца при артериальной гипертензии (АГ) связано, прежде всего, с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) – одним из компенсаторных механизмов сердца при гемодинамической его перегрузке повышенным артериальным давлением [1, 2]. Развитие ГЛЖ при АГ в большинстве случаев приводит к развитию сердечной недостаточности и аритмий, что в значительной степени ухудшает прогноз для пациента [3, 4].

Изучению строения и функций правого желудочка (ПЖ) при АГ посвящено не так много исследований. Большинство представленных данных касались прижизненной диагностики с проведением ЭКГ и, особенно, ЭхоКГ. Так, при применении тканевой доплеровской визуализации миокарда (TDI) и индексов визуализации скорости деформации/напряжения были выявлены значительные изменения функции ПЖ [5]. У нелеченых больных АГ, в ответ даже на незначительное повышение АД, существенно нарушается функция ПЖ, его систолическая и диастолическая функция, а также происходит его продольная деформация [6-8]. Толщина стенки ПЖ значительно увеличивается у пациентов с АГ по сравнению с пациентами с нормальным давлением, и существует значительная прямая корреляция между толщиной правого и левого желудочка [9-11].

В работах ряда авторов [12-14] показано, что в период формирования «гипертонического сердца», имеет место развитие гипертрофии обоих желудочков, причем темпы развития гипертрофии ПЖ (ГПЖ) порой опережают ГЛЖ.

В исследовании Cuspidi C. с соавторами [15] показано, что у 1/5 части пациентов с АГ имеет место развитие ГПЖ, и этот фенотип относится к очень высокому сердечно-сосудистому риску. Раннее вовлечение в патологический процесс ПЖ у больных АГ, вероятно, раньше приводит к развитию сердечной недостаточности, поскольку поражение ПЖ более серьезно и невыгодно

гемодинамически. Это обстоятельство обосновывает необходимость изучения процессов ремоделирования сердца в целом, как левых, так и правых отделов.

Исследований по данным аутопсии по изучаемому разделу представлено недостаточно. Есть указания, что смерть от сердечно-сосудистых проблем были причиной 63% случаев всех внезапных естественных смертей. При этом мужчины превосходили женщин в соотношении 6:1 по числу смертей от ССЗ, и которые в 46% случаев умерли от сердечной недостаточности, связанной с АГ, а у 32% были выявлены цереброваскулярные катастрофы [16, 17].

Цель исследования: на основании данных аутопсии определить частоту развития гипертрофии правого желудочка и степени ее сопряжения с гипертрофией левого желудочка у умерших внезапно, при жизни страдавших артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Проанализировано 674 протокола вскрытия внезапно умерших в течение суток (инфаркт миокарда, инсульт), при жизни страдавших АГ. Мужчин было 388 (60,3%), женщин – 255 (39,7%). Из исследования исключены случаи, которые могли бы послужить другой причиной развития ГЛЖ или ГПЖ (пороки, ХОБЛ и др.).

Исследуемые были распределены на 7 возрастных групп, с шагом в 10 лет, начиная с возрастной категории до 29 лет, и заканчивая старшей возрастной группой 80 лет и старше [1 группа – до 29 лет ($28,0 \pm 1,0$; 4 случая); 2 группа – 30-39 ($35,83 \pm 2,95$; 40 случаев), 3 группа – 40-49 ($45,18 \pm 3,05$; 136), 4 группа – 50-59 ($54,33 \pm 2,99$; 232), 5 группа – 60-69 ($64,57 \pm 3,25$; 123); 6 группа – 70-79 лет ($74,86 \pm 3,21$; 76); 7 группа – 80 лет и старше ($81,12 \pm 1,58$; 32)].

Размеры сердца определялись измерительной металлической линейкой. Толщину мышцы желудочков определяли на поперечных разрезах, проводимых на середине расстояния между верхушкой сердца и клапанным кольцом. За нормальную толщину стенки левого желудочка (без папиллярных мышц) принимались значения: 0,7-1,2 см, правого желудочка – 0,2-0,3 см [18, 19, 20 с. 204-205]. Гипертрофия стенок ЛЖ и ПЖ условно была разделена на 2 степени: гипертрофия левого желудочка: I степень – 1,3-2,0 см, II степень – 2,1 см и более; гипертрофия правого желудочка: I степень – 0,4-0,6 см, II степень – 0,7 см и более.

Результаты исследования и их обсуждение

В нашем исследовании средний возраст 643 умерших лиц, страдавших при жизни АГ, составил $56,8 \pm 12,3$ лет, медиана (Me) – 56; межквартильный размах верхний и нижний (Q1-Q3) составил 49 и 63 года.

Мужчины были моложе, по сравнению с женщинами, с разницей в 5 лет – $59,6 \pm 13,0$ (Me 59; Q1-Q3: 50-69) и $54,9 \pm 11,5$ (Me 54; Q1-Q3: 48-61) лет соответственно, $p < 0,0001$ по Mann-Whitney U критерию (отмеченные критерии

значимы на уровне $p < 0,05$). Выявленное различие по возрасту и полу в сторону более старшей возрастной группы среди женщин, по сравнению с мужчинами, согласуется с имеющимися мировыми трендами [21].

1 степень ГЛЖ (1,3-2,0 см) выявлена в 340 случаях (52,9%), из них чаще среди мужчин – у 191 (56,2%), чем среди женщин – у 149 (43,8%). 2 степень гипертрофии ЛЖ (2,1 см и более) диагностирована у 303, значительно чаще у мужчин – 183 (65%), чем у женщин – 120 (35%).

Для женщин характерны более низкие значения толщины стенки ЛЖ, по сравнению с мужчинами. Это может свидетельствовать в пользу более высокой устойчивости к развитию гипертрофии ЛЖ, лучшими механизмами адаптации и приспособления к высоким цифрам АД у женщин.

Сравнение толщины стенки ЛЖ во всех 7 возрастных группах по Kruskal-Wallis test (Chi-Square 19,636; $df=6$; $p=0,003$) указывает на статистически значимые различия. Наибольшая медиана толщины стенки ЛЖ представлена в возрастной группе 60-69 лет, которая составила 2,2 см, в группе 50-59 лет – 2,15 см, в группах 40-49 и 70-79 лет – 2,0 см.

Статистически значимые различия в толщине ЛЖ у мужчин обнаружены между 2-й группой (30-39 лет) с 3-й (40-49 лет, $p=0,001$), 4-й (50-59 лет, $p=0,001$), 5-й (60-69 лет, $p<0,001$) и 6-й (70-79 лет, $p=0,012$), также между 4 и 5 группами ($p=0,048$), 5-й и 7-й (80 лет и старше, $p=0,048$) группами. Среди женской популяции достоверных различий не выявлено.

Показатели толщины стенки ПЖ из 643 протоколов изучены у 614. По результатам проведенного исследования было выявлено, что только у незначительного числа умерших, страдавших при жизни АГ, не было выявлено гипертрофии ПЖ (13%, мужчин было 37, женщин – 43). У преобладающего же большинства определялась ГПЖ (показатели 0,4 см и выше). В среднем значения толщины стенки ПЖ составили 0,7 см (Me), что уже указывает на его соответствие ближе ко 2 степени ГПЖ. У мужчин она была несколько более выражена по сравнению с женщинами (различия статистически значимы), причем возраст в женской популяции при наличии ГПЖ был больше.

ГПЖ выявлена у мужчин в 90,1% случаев, у женщин – в 82,2%. ГПЖ 1 степени определена в 33,9% случаев – 208 умерших, 2 степень в 53,1% случаев – 326 умерших. У мужчин нормальная толщина ПЖ выявлена в 9,9% случаев, 1 степень ГПЖ – в 33,1%, 2 степень – в 57%; у женщин, соответственно в 17,8%, 35,1% и 47,1% случаев. Частота соотношения нормальной толщины ПЖ к 1 и 2 степеням ГПЖ среди мужчин составила 1,0: 3,4: 5,7; среди женщин – 1,0: 2,0: 2,6. Таким образом, у мужчин частота и выраженность ГПЖ в значительной степени превышает значения, полученные у женщин.

Для определения связи между развитием ГЛЖ и ГПЖ применен метод непараметрического корреляционного анализа: ранговая корреляция по Spearman. При этом выявлена четкая прямая сильная корреляционная связь ($r=0,663$) между этими параметрами. С повышением степени гипертрофии ЛЖ возрастает показатель толщины ПЖ, медиана толщины ПЖ возрастает в 2 раза. Различие групп ГЛЖ по толщине стенки ПЖ по критерию Mann-Whitney U) статистически значимо ($p<0,001$).

Анализ результатов вскрытия показал, что при наличии гипертрофии ЛЖ в значительной степени случаев (87%) развивается гипертрофия ПЖ. При этом если при 1 степени гипертрофии ЛЖ частота развития гипертрофии ПЖ составила 77,4%, то при гипертрофии ЛЖ 2 степени она достигает 97% случаев (таблица 1).

Таблица 1. Частота выявления гипертрофии правого желудочка (в %) при различной степени гипертрофии левого желудочка

Гипертрофия левого желудочка	Частота гипертрофии правого желудочка (%)		
	Нет ГПЖ	ГПЖ 1 степень	ГПЖ 2 степень
Количество (n)	71	147	96
ГЛЖ 1	22,6	46,8	30,6
Количество (n)	9	61	230
ГЛЖ 2	3,0	20,3	76,7
Всего (n)	80	208	326
В целом по группе (%)	13,0	33,9	53,1

В таблице 2 представлено распределение частоты выявления гипертрофии ПЖ при различной степени выраженности гипертрофии ЛЖ у мужчин и женщин.

Таблица 2. Частота выявления гипертрофии правого желудочка (в %) при различной степени гипертрофии левого желудочка у лиц разного пола

Гипертрофия левого желудочка		Частота гипертрофии правого желудочка (%)		
		Нет ГПЖ	1 степень ГПЖ	2 степень ГПЖ
мужчины	Количество (n)	33	88	54
	1 степень ГЛЖ	18,8	50,3	30,9
	Количество (n)	4	35	158
	2 степень ГЛЖ	2,0	17,8	80,2
	Всего (n)	37	123	212
	Частота в %	9,9	33,1	57,0
женщины	Количество (n)	38	59	42
	1 степень ГЛЖ	27,3	42,4	30,3
	Количество (n)	5	26	72
	2 степень ГЛЖ	4,9	25,2	69,9
	Всего (n)	43	85	114
	Частота в %	17,8	35,1	47,1

Согласно критерию Pearson Chi-Square (при уровне $p<0,05$) отмечается статистически значимое различие между распределением степени ГЛЖ и степенями

ГПЖ ($df=2$) в целом по группе и отдельно как у мужчин, так и женщин (во всех случаях $p<0,001$).

Толщина стенки ЛЖ при наличии ГПЖ составила 2,2 см, при ее отсутствии – 1,7 см (Q1-Q3: 1,8-2,5 и 1,6-2,0). Толщина стенки ЛЖ в группе мужчин с ГПЖ был больше, по сравнению с женщинами – 2,3 и 2,0 см, соответственно (Q1-Q3: 1,8-2,5 в обеих группах), $p=0,025$; в группе без ГПЖ различий не наблюдалось – 1,7 и 1,7 см, соответственно (Q1-Q3: 1,5-2,0 и 1,6-1,9).

Выявлены определенные половые отличия в частоте развития гипертрофии ПЖ при наличии гипертрофии ЛЖ. У мужчин частота такого сочетания составила в целом по группе 90,1% (при 2 степени ГЛЖ – 98%), у женщин – 82,2% (при 2 степени ГЛЖ – 95,1%).

У мужчин отсутствие гипертрофии ПЖ при наличии гипертрофии ЛЖ обнаружено лишь в каждом десятом случае, а при 2 степени ГЛЖ она не выявлена только в 2% случаев. У женщин отсутствие гипертрофии ПЖ регистрировалось заметно чаще – в целом по группе в 17,8% случаев, а при гипертрофии ЛЖ 2 степени – в 4,9%.

У мужчин при 2 степени гипертрофии ПЖ гипертрофия ЛЖ 2 степени определялась в 2,6 раза чаще, чем гипертрофия ЛЖ 1 степени, а у женщин – в 1,7 раза, что заметно реже, по сравнению с мужчинами.

Таким образом, и у мужчин, и у женщин наблюдается параллельное нарастание гипертрофии обоих желудочков сердца, более выраженное в группе мужчин.

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев изменения ПЖ происходят параллельно увеличению толщины миокарда ЛЖ. Выраженность взаимосвязи ГЛЖ и ГПЖ при АГ заставляет более детально рассмотреть механизмы возникновения этих изменений. Однонаправленные изменения ЛЖ и ПЖ еще раз указывает на единство и целостность организма, и отсутствие автономности в реагировании организма при его функционировании.

Вполне закономерно предположить, что такая тесная взаимосвязь изменений обоих желудочков сердца является одной из важных причин ухудшения прогноза для пациентов с АГ.

Заключение

1. Гипертрофия правого желудочка является частым проявлением АГ. При аутопсии умерших остро от осложнений АГ она выявлена в 87% случаев. ГПЖ 1 степени гипертрофии определена в 33,9% случаев, 2 степень – в 53,1% случаев.

2. Имеются половые различия в частоте развития и выраженности ГПЖ. Нормальная толщина стенки ПЖ достоверно чаще выявляется у женщин (17,8%) по сравнению с мужчинами (9,9%), выраженная гипертрофия ПЖ – у мужчин (57%, среди женщин – у 47,1%).

3. Имеется тесная связь между гипертрофиями обоих желудочков сердца. При наличии гипертрофии ЛЖ в значительной степени случаев (87%) развивается гипертрофия ПЖ. При 1 степени гипертрофии ЛЖ частота развития гипертрофии ПЖ составляет 77,4%, при гипертрофии ЛЖ 2 степени она достигает 97% случаев. У мужчин частота такого сочетания составила в целом по группе 90,1% (при 2 степени ГЛЖ – 98%), у женщин – 82,2% (при 2 степени ГЛЖ – 95,1%).

Список литературы

1. Lorell B. H., Carabello B. A. Left Ventricular Hypertrophy // *Circulation*. 2000. 102 (4). 470-479. DOI: 10.1161/01.cir.102.4.470
2. Basso C., Michaud K., d'Amati G., Banner J., Lucena J., Cunningham K., Leone O., Vink A., van der Wal A.C., Sheppard M. N. Cardiac hypertrophy at autopsy // *Virchows Archiv*. 2021. 479 (1). 79-94. DOI: 10.1007/s00428-021-03038-0
3. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // *Российский кардиологический журнал*. 2016. 8 (136). 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
4. Messerli F. H., Rimoldi S. F., Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update // *JACC Heart Failure*. 2017. 5 (8). 543-551. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.012
5. Tumuklu M. M., Erkorkmaz U., Ocal A. The impact of hypertension and hypertension-related left ventricle hypertrophy on right ventricle function. *Echocardiography*. 2007. 24 (4). 374-384. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2007.00419.x
6. Cicala S., Galderisi M., Caso P., Petrocelli A., D'Errico A., de Divitiis O., Calabrò R. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler // *European Journal of Echocardiography*. 2002. 3 (2). 135-142. DOI: 10.1053/euje.2001.0124
7. Tadic M., Cuspidi C., Pencic B., Jozika L., Celic V. Relationship between right ventricular remodeling and heart rate variability in arterial hypertension // *Journal of Hypertension*. 2015. 33 (5). 1090-1097. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000511
8. Perveen R., Hoque M. N., Ahmed K., Ahmed C. M., Jalil B. A., Parvin T., Osmany D. F., Rashid S., Rashid M. B., Nahar S., Shakil S. S. An Echocardiographic Study of the Right Ventricular Diastolic Function in Systemic Hypertension and Its Relation with the Left Ventricular Homologous Changes // *Mymensingh Medical Journal*. 2018. 27 (3). 596-602.
9. Nunez B. D., Messerli F. H., Amodeo C., Garavaglia G. E., Schmieder R. E., Frohlich E. D. Biventricular cardiac hypertrophy in essential hypertension // *American Heart Journal*. 1987. 114 (4-1). 813-818. DOI: 10.1016/0002-8703(87)90792-7
10. Cuspidi C., Sampieri L., Angioni L., Boselli L., Bragato R., Leonetti G., Zanchetti A. Right ventricular wall thickness and function in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: echo-Doppler study // *Journal Hypertension*. Suppl: official journal of the International society of Hypertension. 1989. 7 (6). S108-S109. DOI: 10.1097/00004872-198900076-00050
11. Kosiński A., Piwko G. M., Kamiński R., Nowicka E., Kaczyńska A., Zajączkowski M., Czerwec K., Gleinert-Rózek M., Karnecki K., Gos T. Arterial hypertension and remodelling of the right ventricle // *Folia Morphologica*. 2022. 81 (2). 336-342. DOI: 10.5603/FM.a2021

12. Фролов В. А., Дроздова Г. А., Риегер П., Благоднаров М. П. Начальные механизмы формирования «гипертонического сердца» // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. 37 (3). 249-252.
13. Корнева В. А., Петровский В. И., Дуданов И. П. Геометрия миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии на фоне стенозирующего церебрального атеросклероза // Клиническая медицина. 2006. 84 (3). 28-31.
14. Pedrinelli R., Canale M. L., Giannini C., Talini E., Dell'Omo G., Di Bello V. Abnormal right ventricular mechanics in early systemic hypertension: a two-dimensional strain imaging study // European Journal of Echocardiography. 2010. 11 (9). 738-742. DOI: 10.1093/ejehocardiography/jeq059
15. Cuspidi C., Negri F., Giudici V., Valerio C., Meani S., Sala C., Esposito A., Masaidi M., Zanchetti A., Mancia G. Prevalence and clinical correlates of right ventricular hypertrophy in essential hypertension // Journal of Hypertension. 2009. 27 (4). 854-860. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328324eda0
16. Mandong B. M., Manasseh A. N., Ugwu B. T. Medicolegal autopsies in North Central Nigeria // East African Medical Journal. 2006. 83 (11). 626-630. DOI: 10.4314/eamj.v83i11.9480
17. Akhiwu W. O., Igbe A. P. Deaths with medicolegal implications in the elderly: experience from Benin City, Nigeria // Asian Journal of Gerontology and Geriatrics. 2011. 6. 35-37.
18. Абрикосов А. И. Основы частной патологической анатомии: учебник. Москва: Медгиз, 1950. 472 с.
19. Хазанов А. Т., Хазанов А. Т., Чалисов И. А. Руководство по секционному курсу. 3-е изд. перераб. и доп. Москва: Медицина, 1984. 176 с.
20. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: руководство. Москва: Медицина, 1990. 384 с.
21. Ji H., Niiranen T. J., Rader F., Henglin M., Kim A., Ebinger J.E., Claggett B., Merz C. N. B., Cheng S. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes // Circulation. 2021. 143 (7). 761-763. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049360

References

1. Laurel B. H., Carabello B.A. Hypertrophy of the left ventricle // Blood circulation. 2000. 102 (4). 470-479. DOI: 10.1161/01.cir.102.4.470
2. Basso C., Michaud K., d'Amati G., Banner J., Lucena J., Cunningham K., Leone O., Vink A., van der Wal A.C., Sheppard M. N. Hypertrophy of the heart during autopsy // Arch. Virchova. 2021. 479 (1). 79-94. DOI: 10.1007/s00428-021-03038-0
3. Fomin I. V. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossiyskoy Federatsii: chto segodnya my znayem i chto dolzhny delat' [Chronic heart failure in Russian federation: what do we know and what to do] // Russian Journal of Cardiology. 2016. 8 (136). 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
4. Messerli F. H., Rimoldi S. F., Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update // JACC Heart Failure. 2017. 5 (8). 543-551. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.012
5. Tumuklu M. M., Erkorkmaz U., Ocal A. The impact of hypertension and hypertension-related left ventricle hypertrophy on right ventricle function. Echocardiography. 2007. 24 (4). 374-384. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2007.00419.x
6. Cicala S., Galderisi M., Caso P., Petrocelli A., D'Errico A., de Divitiis O., Calabrò R. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension:

analysis by pulsed tissue Doppler // *European Journal of Echocardiography*. 2002. 3 (2). 135-142. DOI: 10.1053/euje.2001.0124

7. Tadic M., Cuspidi C., Pencic B., Jozika L., Celic V. Relationship between right ventricular remodeling and heart rate variability in arterial hypertension // *Journal of Hypertension*. 2015. 33 (5). 1090-1097. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000511

8. Perveen R., Hoque M. N., Ahmed K., Ahmed C. M., Jalil B. A., Parvin T., Osmany D. F., Rashid S., Rashid M. B., Nahar S., Shakil S. S. An Echocardiographic Study of the Right Ventricular Diastolic Function in Systemic Hypertension and Its Relation with the Left Ventricular Homologous Changes // *Mymensingh Medical Journal*. 2018. 27 (3). 596-602.

9. Nunez B. D., Messerli F. H., Amodeo C., Garavaglia G. E., Schmieder R. E., Frohlich E. D. Biventricular cardiac hypertrophy in essential hypertension // *American Heart Journal*. 1987. 114 (4-1). 813-818. DOI: 10.1016/0002-8703(87)90792-7

10. Cuspidi C., Sampieri L., Angioni L., Boselli L., Bragato R., Leonetti G., Zanchetti A. Right ventricular wall thickness and function in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: echo-Doppler study // *Journal Hypertension*. Suppl: official journal of the International society of Hypertension. 1989. 7 (6). S108-S109. DOI: 10.1097/00004872-198900076-00050

11. Kosiński A., Piwko G. M., Kamiński R., Nowicka E., Kaczyńska A., Zajackowski M., Czerwiec K., Gleinert-Rożek M., Karnecki K., Gos T. Arterial hypertension and remodelling of the right ventricle // *Folia Morphologica*. 2022. 81 (2). 336-342. DOI: 10.5603/FM.a2021

12. Frolov V. A., Drozdova G. A., Rieger P., Blagonravov M. P. Nachal'nyye mekhanizmy formirovaniya «gipertonicheskogo serdtsa» [The initial mechanisms of the formation of a "hypertensive heart"] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2004. 137 (3). 249-252.

13. Korneva V. A., Petrovsky V. I., Dudanov I. P. Geometriya miokarda levogo zheludochka pri arterial'noy gipertonii na fone stenoziruyushchego tserebral'nogo ateroskleroza [Left ventricular myocardial geometry in arterial hypertension in patients with stenosing cerebral atherosclerosis] // *Clinical Medicine*. 2006. 3. 28-31.

14. Pedrinelli R., Canale M. L., Giannini C., Talini E., Dell'Omo G., Di Bello V. Abnormal right ventricular mechanics in early systemic hypertension: a two-dimensional strain imaging study // *European Journal of Echocardiography*. 2010. 11 (9). 738-742. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq059

15. Cuspidi C., Negri F., Giudici V., Valerio C., Meani S., Sala C., Esposito A., Masaidi M., Zanchetti A., Mancina G. Prevalence and clinical correlates of right ventricular hypertrophy in essential hypertension // *Journal of Hypertension*. 2009. 27 (4). 854-860. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328324eda0

16. Mandong B. M., Manasseh A. N., Ugwu B. T. Medicolegal autopsies in North Central Nigeria // *East African Medical Journal*. 2006. 83 (11). 626-630. DOI: 10.4314/eamj.v83i11.9480

17. Akhiwu W. O., Igbe A. P. Deaths with medicolegal implications in the elderly: experience from Benin City, Nigeria // *Asian Journal of Gerontology and Geriatrics*. 2011. 6. 35-37.

18. Abrikosov A. I. Osnovy chastnoy patologicheskoy anatomii [Fundamentals of private pathological anatomy]: textbook // Moscow: Medgiz, 1950. 472 p.

19. Khazanov A. T., Khazanov A. T., Chalisov I. A. Rukovodstvo po sektionnomu kursu [Guide to the sectional course]. 3rd revised and enlarged edition. Moscow: Medicine, 1984. 176 p.

20. Avtandilov G. G. Meditsinskaya morfometriya [Medical morphometry]. Manual. Moscow: Medicine, 1990. 384 p.

21. Ji H., Niiranen T. J., Rader F., Henglin M., Kim A., Ebinger J.E., Claggett B., Merz C. N. B., Cheng S. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes // Circulation. 2021. 143 (7). 761-763. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049360

Информация об авторах

Вебер Виктор Робертович – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-7854-0849, viktor.veber@novsu.ru

Керимкулова Айман Сайлаубековна – кандидат медицинских наук, профессор, Медицинский университет Астана (Нур-Султан, Республика Казахстан), ORCID: 0000-0001-5894-0749, k-aiman@yandex.kz

Жмайлова Светлана Виктровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7754-5338, svetlana.zhmaylova@novsu.ru

Прошина Лидия Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0791-4353, liidiya.proshina@novsu.ru

Румянцев Егор Евгеньевич – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-4350-5503, egor.rumyantsev@novsu.ru

Атаев Исмаил Абакарович – ассистент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0007-9142-0287, atis83@yandex.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

УДК 616.24-001:578.834.1

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).552-562

Поступила в редакцию / Received 11.09.2024

ГРНТИ 76.29.35+76.03.41

Специальность ВАК 3.3.2

Принята к публикации / Accepted 01.11.2024

Научная статья

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АУТОПСИЙ ЗА 2021-2023 ГГ.

Коган Е. А., Кичигина О. Н., Захария Атир

*Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
(Москва, Россия)*

Аннотация Проблема постковидного синдрома актуальна в связи с высокой заболеваемостью COVID-19, а также со слабой информированностью работников медицинской службы о ее последствиях. Патогенез постковидного синдрома остается до сих пор дискуссионным и требует дальнейших исследований. Целью исследования являлось определение морфологических проявлений патологии легких при постковидном синдроме за 2021-2023 гг. на основе изучения аутопсийного материала. После анализа ретроспективных морфологических исследований 34 аутопсийных случаев с диагнозом постковидного синдрома выявлено, что среди изменений легочной ткани преобладающими процессами были хроническая обструктивная болезнь легких (71%), обычная интерстициальная пневмония (44%), бронхопневмония (26%) и неспецифическая интерстициальная пневмония (24%). Также обращали на себя внимание геморрагические инфаркты (9%). Более редкими были пневмонит гиперчувствительности, саркоидоз и аденокарцинома (по 3%). Стоит отметить, что практически во всех случаях в окружающей легочной ткани были явления васкулита, полнокровие и тромбозы мелких сосудов.

Ключевые слова: *постковидный синдром, обструктивная болезнь легких, обычная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, васкулит*

Для цитирования: Коган Е. А., Кичигина О. Н., Захария Атир. Морфологические проявления патологии легких при постковидном синдроме по результатам аутопсий за 2021-2023 гг. // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 552-562. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).552-562

Research Article

MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF LUNG PATHOLOGY IN POSTCOVID SYNDROME ACCORDING TO THE RESULTS OF AUTOPSIES FOR THE PERIOD 2021-2023

Kogan E. A., Kichigina O. N., Zachariah Atir

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Abstract The problem of postcovid syndrome is relevant due to the high incidence of COVID-19, as well as the lack of awareness of medical professionals about its consequences, the pathogenesis of postcovid syndrome remains controversial and requires further research. The aim of the study was to determine the morphological manifestations of lung pathology in postcovid syndrome in 2021-2023 based on the study of autopsy material. After analyzing retrospective morphological studies of 34 autopsy cases diagnosed with postcovid syndrome, it was revealed that among the changes in lung tissue, chronic obstructive pulmonary disease (71%), common interstitial pneumonia (44%), bronchopneumonia (26%) and nonspecific interstitial pneumonia (24%) were the predominant processes. Hemorrhagic heart attacks also attracted attention (9%). Hypersensitivity pneumonitis, sarcoidosis and adenocarcinoma were more rare (3% each). It is worth noting that in almost all cases, there were phenomena of vasculitis, fullness and thrombosis of small vessels in the surrounding lung tissue.

Keywords: *postcovid syndrome, common interstitial pneumonia, bronchopneumonia, obstructive pulmonary disease, sarcoidosis, adenocarcinoma*

For citation: Kogan E. A., Kichigina O. N., Zachariah Atir. Morphological manifestations of lung pathology in postcovid syndrome according to the results of autopsies for the period 2021-2023 // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 552-562. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).552-562

Введение

После перенесенной инфекции SARS-CoV-2 у 20% людей остаются некоторые симптомы заболевания, на протяжении до 12 недель и более. Такое состояние называется постковидный синдром (Long Covid) [1]. Актуальность проблемы, связанной с постковидным синдромом, объясняется высокой контагиозностью респираторной вирусной SARS-CoV-2-инфекции и ее широким распространением в России и в мире. Немаловажным фактором в развитии данного синдрома является слабая информированность врачей о ее последствиях, следовательно, если и проводятся профилактические мероприятия, направленные против осложнений, то в недостаточном объеме. После прохождения лечения COVID-19, особенно тяжелой формы, у более 20% пациентов сохраняются симптомы разной степени выраженности. Более всего жалоб приходится на поражения органов дыхания и сосудов [2].

В патогенезе постковидного синдрома остаются дискуссионными 5 механизмов, а именно [3]:

1. Прямое повреждение органов пациента в исходе COVID-19.
2. Персистенция вируса и хроническое течение COVID-19.
3. Распространение вируса через микровезикулы.
4. Аутоиммунные реакции.
5. Сочетание различных патогенетических механизмов постковидного синдрома.

Одним из факторов патогенеза постковидного синдрома можно назвать прямое повреждение вирусом тканей органов. Отягощают ситуацию проведение реанимационных мероприятий, наличие некоторых соматических заболеваний у пациентов: сахарный диабет, хроническая венозная недостаточность, артериальная гипертония, бронхиальная астма и прочие [4].

Важным фактором патогенеза можно рассматривать возможность персистенции вируса и/или его белков у некоторых пациентов с иммунодепрессией. Стоит отметить, что похожая ситуация встречается и у пациентов с нормальной иммунной системой [5].

В морфогенезе изменений обсуждается вопрос о том, что вирус поражает стенки сосудов жизненно важных органов: легких, миокарда, почек и других. Из-за проникновения вируса в клетки этих органов, а также иммунного ответа, развивается васкулит. Особую тропность вирус проявляет к эндотелиальным клеткам сосудов,

альвеолоцитам 1 и 2 типов, энтероцитам тонкого кишечника, макрофагам. В перечисленных структурах на поверхности мембран находятся рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), с помощью которых вирус проникает внутрь. Также наблюдается повреждение надпочечников, головного мозга, мочевого пузыря. Что касается органов дыхания, то поражение захватывает эпителиальные клетки гортани, мерцательный цилиндрический эпителий, альвеолярную выстилку. В респираторных отделах легких развивается диффузное альвеолярное повреждение, иногда с развитием респираторного дистресс-синдрома. В тяжелых случаях в легких развивается выраженный альвеолярный геморрагический синдром [6].

По данным литературы антигены вируса и сам вирус могут быть обнаружены в моноцитах периферической крови пациентов и в тканевых макрофагах. Но информация о том, что в этих клетках вирус может реплицироваться пока является предварительной и требует дальнейших научных исследований. Однако, по данным ряда научных работ, в CD4+ лимфоцитах обнаружена способность вируса размножаться [7].

Еще одним механизмом патогенеза поражения легких при постковидном синдроме является возможность распространения вируса через микровезикулы. Предполагается, что он обусловлен персистенцией вируса в клетках. В дальнейшем с помощью микровезикул, содержащих этот вирус, возможно распространение его по организму [5].

Также обсуждается иммунный механизм патогенеза поражения органов при постковидном синдроме. У пациентов, с ранее тяжело перенесенной инфекцией и развившимся постковидным синдромом, наблюдается неадекватный иммунный профиль – увеличение активности врождённого иммунитета с сопутствующим истощением Т-клеток, а также замедленный интерфероновый ответ, сопровождаемый усиленной продукцией цитокинов [8].

Пятым фактором патогенеза развития постковидного синдрома является сочетание перечисленных выше механизмов. В зависимости от преобладания той или иной патологии у пациентов наблюдаются различные симптомы, в том числе и поражение легких.

Целью исследования являлось определение морфологических проявлений патологии легких при постковидном синдроме за 2021-2023 гг. на основе исследования аутопсийного материала.

Материалы и методы

Материалом для ретроспективного морфологического исследования стали 34 аутопсийных случаев с диагнозом постковидного синдрома в клинических больницах Сеченовского университета за 2021-2023 гг. Изучались истории болезни, протоколы вскрытий и микропрепараты легких. Образцы тканей легких забирались по

5 кусочков из каждого легкого. Ткани легких фиксировались и парафинизировались с последующим микроскопическим исследованием окрашенных серийных парафиновых срезов. Использовались гистологические окраски гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Рас-Реакция. Статистическую обработку данных проводили с помощью программных обеспечений Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Результаты

Проведенные аутопсийные исследования позволили охарактеризовать изменения в легких у пациентов отдельно по годам и провести обобщенный анализ за весь изучаемый период (таблица 1, рисунок 1). Стоит отметить, что выделялись основные, преобладающие патологические процессы. Но во всех случаях в окружающей легочной ткани присутствовали признаки поражения эндотелия сосудов в виде васкулитов в разной степени выраженности, очагов кровоизлияний и тромбозов мелких сосудов, а также остаточные явления диффузного альвеолярного поражения.

Таблица 1. Морфологические изменения в легочной ткани за период 2021-2023 гг.

Вариант морфологического поражения легких	Количество случаев	Процентное соотношение
ХОБЛ	24	71%
ОИП	15	44%
Бронхпневмония	9	26%
НИП	8	24%
Полнокровие	7	21%
Геморрагические инфаркты	3	9%
Множественные тромбозы	3	9%
Саркоидоз	1	3%
Пневмонит гиперчувствительности	1	3%
Аденокарцинома немутационная	1	3%

В 2021 году наиболее часто встречающийся патологический процесс в легочной ткани был в виде хронической обструктивной болезни легких. На ее долю пришлось 78% всех случаев. Обычная интерстициальная пневмония развивалась в 56% наблюдений. Бронхопневмония встречалась в 44% случаях. Геморрагические инфаркты и тромботические поражения сосудов составляли по 11% каждый.

При анализе аутопсийного материала за 2022 год у пациентов с постковидным синдромом среди поражений легких преобладало также хроническое обструктивное поражение. Оно составляло 62% от всех наблюдений. В 54% случаев развивалась обычная интерстициальная пневмония, в 31% – в легочной ткани главным изменением была бронхопневмония. Неспецифическая интерстициальная пневмония, тромбозы и геморрагические инфаркты составляли по 15% каждые.

Выраженное полнокровие легочной ткани сопровождало 38% случаев. Стоит отметить, что в 8% развивалась аденокарцинома.

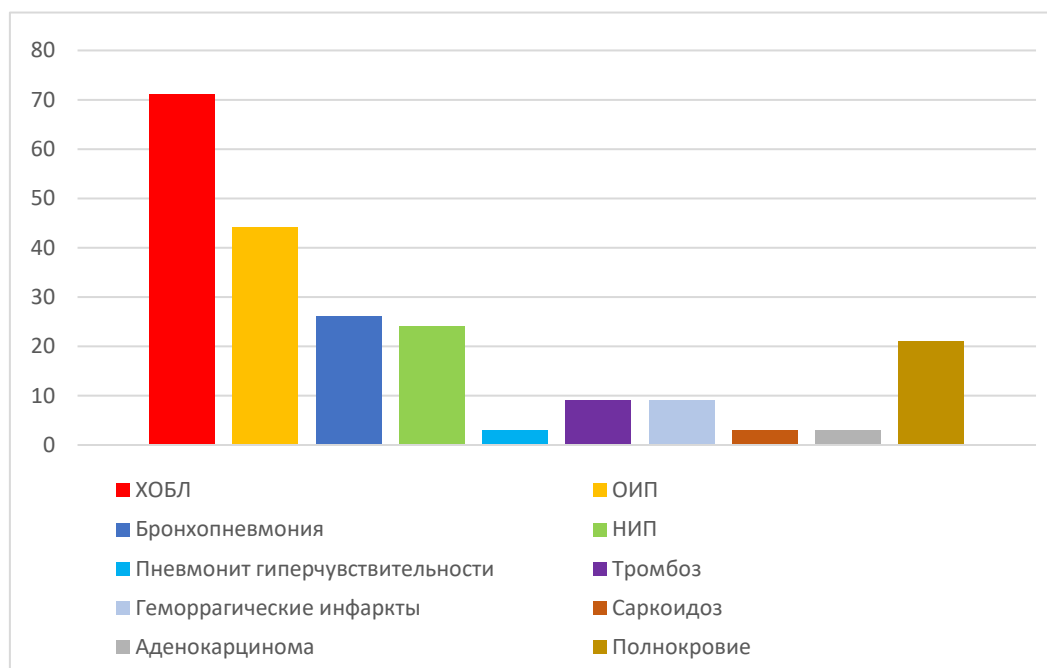


Рисунок 1. Морфологические изменения в легочной ткани, 2021-2023 гг.

Анализ аутопсийного материала за 2023 год показал, что доминирующим процессом в легких оставалось хроническое обструктивное поражение легких – 75%. Неспецифическая интерстициальная пневмония развивалась в 50% случаев, а обычная интерстициальная пневмония встречалась в 25%. Обширное полнокровие легких наблюдали в 16%. Саркоидоз и пневмонит гиперчувствительности развились у 8% пациентов.

При хронической обструктивной болезни легких экссудативное и продуктивное воспаление развивалось в стенках дыхательных путей, в интерстиции легких и в кровеносных сосудах. Активность воспалительного процесса была различной степени выраженности с инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами, тканевыми макрофагами, встречались лимфоциты. Что касается воздухопроводящих путей, то в толще эпителия стенок крупных и мелких бронхов определялся воспалительный инфильтрат, а также в стенках желез и их протоках, что сопровождалось бокаловидно-клеточной гиперплазией, атрофией, плоскоклеточной метаплазией. В подслизистом слое часть желез были в состоянии гипертрофии и гиперплазии. В части хрящевых пластинок обнаруживались дегенеративные изменения и кальциноз. Стенки бронхов утолщенные, окружены прослойками соединительной ткани, некоторые из них деформированы. В эпителии бронхиол наблюдали увеличение бокаловидных клеток, в связи, с чем просвет некоторых из них был обтурирован слизью. Часть бронхиол имела суженный просвет из-за развившихся склеротических изменений, что вызывало расширение

респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и самих альвеол. В ткани легких наиболее частая форма эмфиземы была центрилобулярной с запустеванием капиллярного русла межалвеолярных перегородок. Фиброзные изменения были выражены в разной степени, но практически всегда присутствовали. В стенках артериол наблюдались пролиферация эндотелия сосудов с гипертрофией мышечной оболочки, повреждением внутренней и наружной эластических мембран. Сопутствующие изменения, помимо основного диагноза, были поражения мелких сосудов в виде васкулитов, полнокровие окружающей ткани.

Обычная интерстициальная пневмония характеризовалась преобладанием фиброзных изменений в интерстиции легочной ткани, пролиферацией фибробластов и альвеолоцитов 2 типа. Обращали на себя внимание утолщение межалвеолярных перегородок, в просвете бронхиол и альвеол наблюдали образование грануляционной ткани. Остатки гиалиновых мембран встречались в просвете некоторых альвеол. В эпителии бронхиол – очаги плоскоклеточной метаплазии. Отек в интерстиции легочной ткани совместно с наличием экссудата и гиалиновыми мембранами в просвете альвеол развивался в ряде случаев. Стоит отметить, что в прилежащей ткани наблюдали признаки васкулита, в просвете мелких артериол встречались обтурирующие тромбы (рисунки 1-3).

При бронхопневмониях обращали на себя внимание плотные безвоздушные очаги различных размеров. Данные изменения встречались преимущественно вокруг бронхов и имели очаговый и очагово-сливной характер. Очаги серозно-гнойного экссудата определялись преимущественно в респираторных отделах легочной ткани и в бронхах. Нейтрофильная инфильтрация в этих очагах в редких случаях приводила к формированию абсцессов. Изменения легочной ткани вокруг воспалительного процесса были в виде перифокальной эмфиземы, утолщений стенок кровеносных сосудов, полнокровия, мелкоочаговых кровоизлияний.

Морфологическая картина неспецифической интерстициальной пневмонии заключалась в относительно однородных изменениях, сопровождающихся умеренной воспалительной инфильтрацией межалвеолярных перегородок лимфоцитами. Наряду с небольшой клеточной реакцией преобладали склеротические изменения: в межалвеолярных перегородках накапливался коллаген. На ранних стадиях отмечалось воспаление с участием интерстициальных макрофагов и лимфоцитов, поражение микроциркуляторного русла вплоть до фибриноидного некроза в них. В окружающей ткани обращали на себя внимание поражения сосудов в виде васкулита, местами с периваскулярными кровоизлияниями, формированием тромбов (рисунок 3).

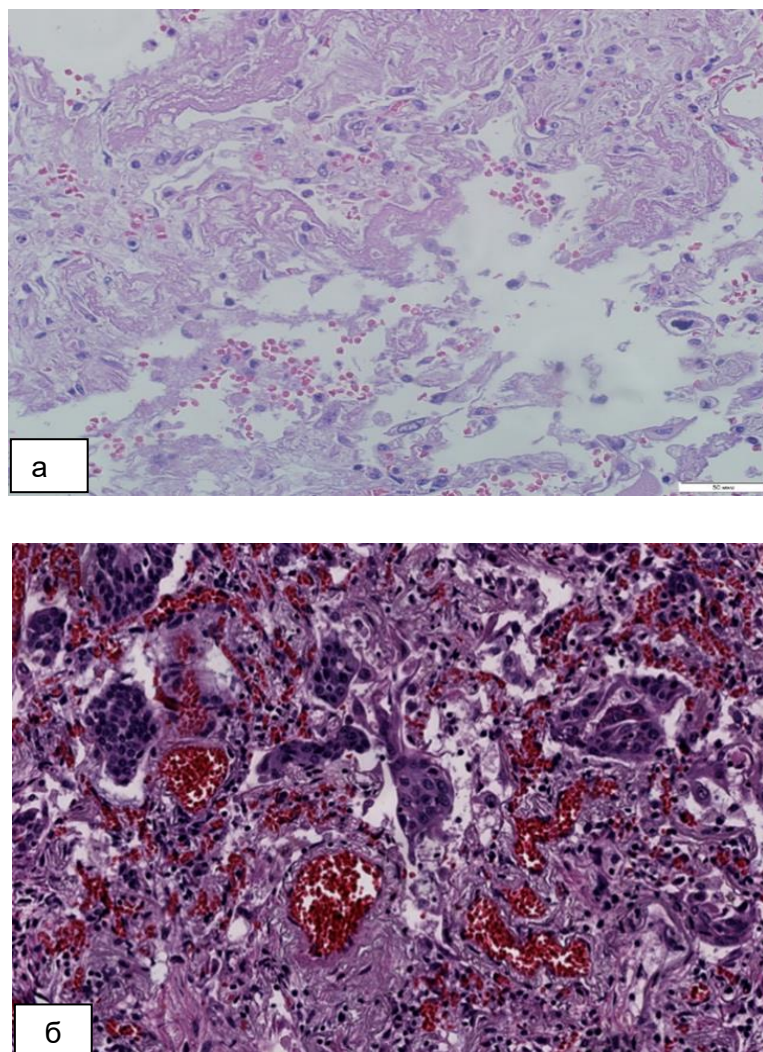


Рисунок 2. Диффузное альвеолярное повреждение (поздняя стадия)
 а – обычная интерстициальная пневмония с очагом диффузного альвеолярного повреждения (поздняя стадия), окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$;
 б – обычная интерстициальная пневмония с фокусами аденоматоза и плоскоклеточной метаплазии. окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

При саркоидозе легких морфологическая картина изменений носила классический характер. Саркоидные гранулемы состояли из макрофагов, эпителиоидных клеток и гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса (клетки моноцитарного происхождения), а также встречались Т-лимфоциты и фибробласты. В ткани легкого выявлялись кальцифицированные тельца Шауманна. Бронхи поражались в виде эндоbronхита. В процесс вовлекалась иногда слизистая оболочка бронха вплоть до обструкции их просветов гранулематозной тканью. Поражение сосудов проявлялось развитием васкулитов, иногда с продуктивной реакцией, развитием отека прилежащей легочной ткани.

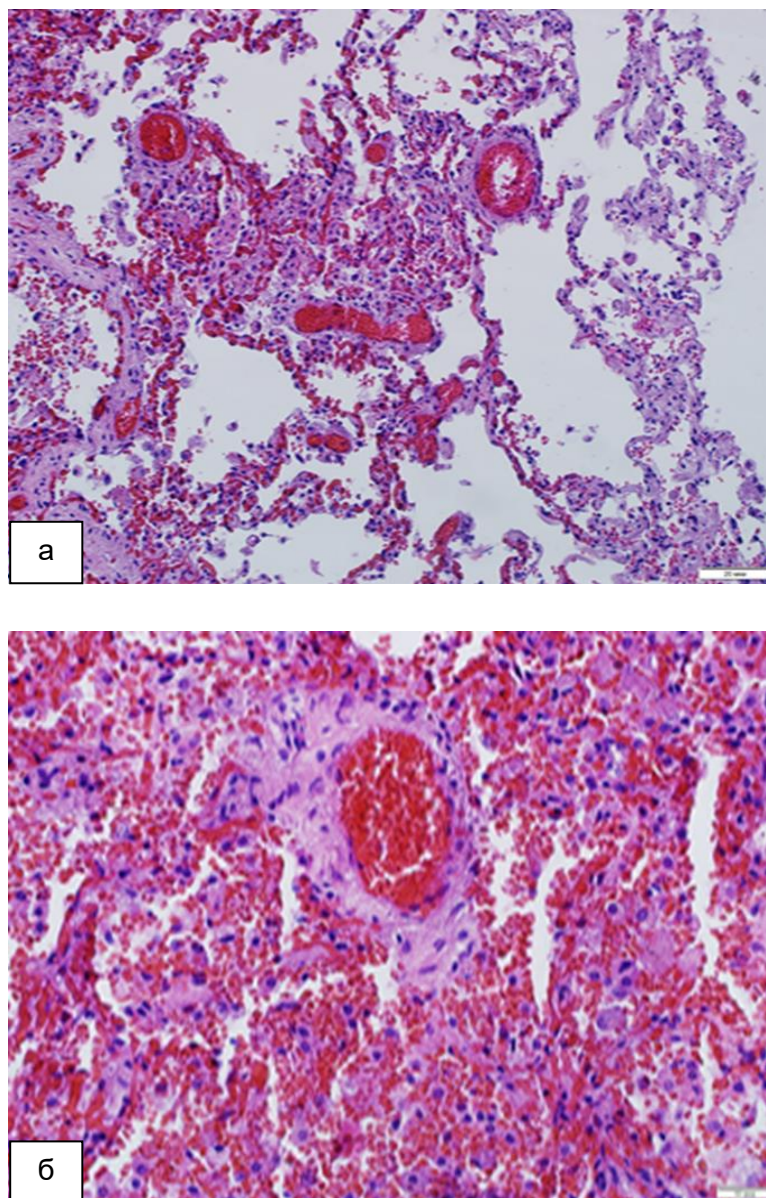


Рисунок 3. Васкулиты, кровоизлияния и тромбозы. Окраска гематоксилином и эозином, рисунок а – х10, рисунок б – х40

Обсуждение

Анализ аутопсийного материала за 2021-2023 гг. патологических изменений легочной ткани у пациентов с постковидным синдромом показал, что преобладающими процессами были хроническая обструктивная болезнь легких (71%), обычная интерстициальная пневмония встречалась в 44% случаев, на долю бронхопневмонии пришлось 26% и неспецифическая интерстициальная пневмония - 24%. Также обращали на себя внимание выраженное полнокровие легочной ткани (21%). Что касается множественных тромбозов и геморрагических инфарктов, то они наблюдались в 9% случаев. Более редкими патологическими процессами были пневмонит гиперчувствительности, саркоидоз и аденокарцинома (по 3%). Стоит

отметить, что практически во всех случаях наблюдали признаки сосудистого поражения в виде васкулита, сопровождающимся периваскулярными кровоизлияниями, тромбозом. В прилежащей легочной ткани встречались остаточные явления диффузного альвеолярного поражения (таблица 1, рисунок 1).

Таким образом, при постковидном синдроме экссудативно-пролиферативное воспаление, ателектазы, геморрагические инфаркты, кровоизлияния, вовлечение альвеолярного эпителия в виде диффузного повреждения и дальнейшего его ремоделирования в легочной ткани являются морфологической основой проявлений данной патологии. Эти изменения могут быть как следствие прямого повреждения вируса легочной ткани, так и опосредованно, через развитие аутоиммунной агрессии. Поражения альвеолоцитов 1 типа и эндотелия сосудов может объясняться аутоиммунным повреждением и антифосфолипидным синдромом. При репликации вируса в клетках могут использоваться фосфолипиды цитоплазматических мембран. Эти структуры в дальнейшем соединяются с белками капсида вируса и могут быть атакованы антителами. Перекрестно эти антитела способны прикрепляться к мембранам клеток альвеол и эндотелию сосудов, приводя к повреждению и воспалению. Развивается выраженный внутриальвеолярный отек, в просвете формируются гиалиновые мембраны в виде полосок разной толщины. Соответствующие морфологические процессы вызывают нарушение аэро-гематического барьера, приводят к дыхательной недостаточности и дальнейшему прогрессированию склеротических изменений на фоне нарастающей гипоксии. Фоновыми процессами в окружающей легочной ткани можно выделить поражение дыхательных путей в виде гиперплазии и гипертрофии желез, повреждение бронхиолярного эпителия, развития в стенках дыхательных путей склеротических изменений. Происходит нарушения муко-цилиарного клиренса, что усугубляет воспалительные реакции, приводит к формированию слизистых пробок в средних и мелких бронхиолах, провоцируя развитие эмфизематозных изменений, гиповентиляции легочной ткани, потери эластических свойств и развитию диффузного склероза. Поражения сосудов в виде васкулитов сопровождаются утолщением базальных мембран, гиалинозом, полнокровием, периваскулярными кровоизлияниями и тромбозом. Столь распространенная патология сосудов может объясняться внедрением вируса в эндотелий сосудов, а также иммуноопосредованным действием (рисунок 3).

Возможно, что вирус распространяется в прилежащей легочной ткани через микровезикулы, и за счет этого вызывает персистенцию инфекции и дальнейшее повреждение. Это объясняет причины того, что вокруг патологических очагов в легких присутствуют васкулиты, полнокровие, остаточные явления диффузного альвеолярного повреждения и разнообразные склеротические изменения.

Учитывая, что развитие легочных и сосудистых осложнений являются наиболее распространенными при постковидном синдроме, что ранняя диагностика

вызывает сложности, а также, что возникает необратимость поражений, стоит говорить о важности своевременной постановке диагноза и назначения соответствующего лечения. Это возможно лишь в случае понимания развития заболевания. На основе литературных данных и проведенного исследования можно сделать выводы, что вопросы патогенеза постковидного синдрома остаются актуальными и дискуссионными, и требуют дальнейших морфологических и иммуногистохимических исследований.

Заключение

После анализа ретроспективных морфологических исследований 34 аутопсийных случаев с диагнозом постковидного синдрома выявлено, что среди изменений легочной ткани преобладающими процессами были хроническая обструктивная болезнь легких (71%), обычная интерстициальная пневмония (44%), бронхопневмонии (26%) и неспецифическая интерстициальная пневмония (24%). Также обращали на себя внимание геморрагические инфаркты (9%). Более редкими были пневмонит гиперчувствительности, саркоидоз и аденокарцинома (по 3%). Стоит отметить, что практически во всех случаях в окружающей легочной ткани были явления васкулита, полнокровие и тромбозы мелких сосудов.

Список литературы

1. Баклаушев В. П., Кулемзин С. В., Горчаков А. А., Лесняк В. Н., Юсубалиева Г. М., Сотникова А. Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. 2020. 11 (1). 7-20. DOI: 10.17816/clinpract26339
2. Хайтович А. Б., Ермачкова П. А. Патогенез COVID-19 // Таврический медико-биологический вестник. 2020. 23 (4). 113-132. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-113-132
3. Коган Е. А., Березовский Ю. С., Проценко Д. Д., Багдасарян Т. Р., Грецов Е. М., Демура С. А., Демяшкин Г. А., Калинин Д. В., Куклева А. Д., Курилина Э. В., Некрасова Т. П., Парамонова Н. Б., Пономарев А. Б., Раденска-Лоповок С. Г., Семенова Л. А., Тертычный А. С. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. 2020. 6 (2). 8-30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
4. Сизова Е. Н., Шмакова Л. Н., Викидякина Е. В. Медицинская экология SARS-CoV-2 (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. 2020. 3 (67). 98-103. DOI: 10.24411/2220-7880-2020-10115
5. Цинзерлинг В. А., Вашукова М. А., Васильева М. В., Исаков А. Н., Луговская Н. А., Наркевич Т. А., Суханова Ю. В., Семенова Н. Ю., Гусев Д. А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии. 2020. 12 (2). 5-11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11
6. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. 9 (4). 13-25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25

7. Sbarigia C., Vardanyan D., Buccini L., Tacconi S., Dini L. SARS-CoV-2 and extracellular vesicles: An intricate interplay in pathogenesis, diagnosis and treatment // *Frontiers in Nanotechnology*. 2022. 4. 987034. DOI: 10.3389/fnano.2022.987034

8. Орлова Е. А., Кондратов И. Г., Огарков О. Б., Колесникова Л. И. Механизмы аутоиммунной патологии постковидного синдрома // *Acta biomedica scientifica*. 2022. 7 (5-1). 62-76. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.8

References

1. Baklaushev V. P., Kulemzin S. V., Gorchakov A. A., Lesnyak V. N., Yusubalieva G. M., Sotnikova A. G. COVID-19. Aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment // *Journal of Clinical Practice*. 2020. 11 (1). 7-20. DOI:10.17816/clinpract26339

2. Khaytovich A. B., Yermachkova P. A. Patogenez COVID-19 // *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*, 23 (4). 113-132. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-113-132

3. Kogan E. A., Berezovsky Yu. S., Protsenko D. D., Bagdasaryan T. R., Gretsov E. M., Demura S. A., Demyashkin G. A., Kalinin D. V., Kukleva A. D., Kurilina E. V., Nekrasova T. P., Paramonova N. B., Ponomarev A. B., Radenska-Lopovok S. G., Semyonova L. A., Tertychny A. S. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2 // *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020. 6 (2). 8-30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30

4. Sizova E. N., Shmakova L. N., Vikidyakina E. V. Medical ecology of SARS-CoV-2 (literature review) // *Medical newsletter of Vyatka*. 2020. 3 (67). 98-103. DOI: 10.24411/2220-7880-2020-10115

5. Tsinzerling V. A., Vashukova M. A., Vasil'eva M. V., Isakov A. N., Lugovskaya N. A., Narkevich T. A., Sukhanova Yu. V., Semenova N. Yu., Gusev D. A. Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19 // *Zhurnal infektologii*. 2020. 12 (2). 5-11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11

6. Yokota Sh., Kuroyva E., Nishioka K. Novel coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storms. For more effective treatments from the viewpoints of an inflammatory pathophysiology perspective. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020. 9(4). 13-25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25

7. Sbarigia C., Vardanyan D., Buccini L., Tacconi S., Dini L. SARS-CoV-2 and extracellular vesicles: An intricate interplay in pathogenesis, diagnosis and treatment // *Frontiers in Nanotechnology*. 2022. 4. 987034. DOI: 10.3389/fnano.2022.987034

8. Orlova E. A., Kondratov I. G., Ogarkov O. B., Kolesnikova L. I. Mechanisms of autoimmune pathology in post-covid syndrome // *Acta biomedica scientifica*. 2022. 7 (5-1). 62-76. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.8

Информация об авторах

Коган Евгения Александровна – доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-1107-3753, kogan_e_a@staff.sechenov.ru

Кичигина Оксана Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0009-0009-0013-3587, kichigina_o_n_1@staff.sechenov.ru

Захария Амир – аспирант, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-6746-2459, zachatirsonnen@gmail.com

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.67:613.98:577.121

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).563-572

Поступила в редакцию / Received 28.10.2024

ГРНТИ 76.29.59+76.29.37

Специальность ВАК 3.3.3

Принята к публикации / Accepted 30.11.2024

Научная статья

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

Максимюк Н. Н., Синильникова А. В., Доссо Лассана, Ховрин П. П.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация Преждевременное старение населения является в настоящее время одной из общемировых проблем. Она привлекает внимание не только специалистов – геронтологов, но и учёных различных отраслей знания – биохимиков, физиологов, психологов, экологов. В статье представлена оценка протекания биохимических метаболических процессов во взаимосвязи с физиологическими функциями и особенностями функционирования вегетативной нервной системы, раскрыты физиолого-биохимические и психоэмоциональные механизмы старения и проанализированы основные различия между процессами, протекающими при физиологическом старении и на фоне преждевременного старения. Проведены исследования состояния силы и выносливости мышц и работоспособности нервной системы. Авторами показана взаимосвязь возникновения преждевременного старения и состояния качества жизни, техногенного загрязнения всех частей биосферы, которое способствует возникновению экологических заболеваний и сокращению продолжительности жизни населения. Проведен краткий анализ состояния этой проблемы в разных странах.

Ключевые слова: биохимические процессы, качество жизни, преждевременное старение, психология старения, физиология старения, экологические факторы

Для цитирования: Максимюк Н. Н., Синильникова А. В., Доссо Лассана, Ховрин П. П. Биохимические и психофизиологические аспекты преждевременного старения // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 563-572. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).563-572

Research Article

BIOCHEMICAL AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS PREMATURE AGING

Maksimiuk N. N., Sinilnikova A. V., Dosso Lassana, Khovrin P. P.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract Currently, premature aging of the population is one of the global problems. It attracts the attention of not only gerontologists, but also scientists from various fields of knowledge – biochemists, physiologists, psychologists and ecologists. The article presents an assessment of the biochemical metabolic processes course in relation to the physiological functions and features of the autonomic nervous system functioning, reveals the physiological, biochemical and psycho-emotional mechanisms of aging and analyzes the main differences between the processes occurring during physiological aging and against the background of premature aging. Studies of the muscle strength and endurance state and the working capacity of the nervous system have been conducted. The authors show the relationship between the occurrence of premature aging and the quality of life state, man-made pollution of all parts of the biosphere, which contributes to the occurrence of environmental diseases and a reduction in life expectancy. A brief analysis of the state of this problem in different countries has been carried out.

Keywords: biochemical processes, quality of life, premature aging, psychology of aging, physiology of aging, environmental factors

For citation: Maksimiuk N. N., Sinilnikova A. V., Dosso Lassana, Khovrin P. P. Biochemical and psychophysiological aspects premature aging // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 563-572. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).563-572

Введение

В соответствии с общепринятым определением старение – это неизбежный, закономерный физиологический процесс, характерной особенностью которого является ограничение адаптационных возможностей организма, приводящих к постепенному развитию возрастных изменений, нередко патологических и на этом фоне происходит сокращение продолжительности жизни и увеличивается вероятность смерти. В процессе физиологического старения происходит постепенное ослабление активности клеток в результате биохимических и биофизических изменений субклеточных структур, приводящих к изменению физико-химического состава клеточного вещества, а также снижению физиолого-биохимических функций организма [1, 2].

Для каждого вида организмов характерной является индивидуальная продолжительность жизни, которая зависит сложного взаимоотношения процессов старения с одной стороны и с другой стороны – процессов, способствующих стабилизации жизнеспособности организма, увеличению продолжительности его жизни. Эти процессы обозначаются термином витакуата (от лат. *vita* – жизнь и *augere* – увеличивать, умножать) [3]. Каждая живая система является саморегулирующейся. Механизмы саморегуляции присущи и человеку как биологическому виду *Homo sapiens*. Благодаря процессам саморегуляции на всех этапах онтогенеза в определённом порядке поддерживается жизнеспособность организма, появляются и исчезают те или другие адаптационные приспособления и механизмы. В то же время по мере роста, развития и формирования организма на каждом этапе онтогенеза появляются элементы старения и угасания. Однако до определенного периода развития они способны находиться в стабилизированном состоянии. Как известно, гомеостаз – это стабилизированное состояние, которое поддерживается постоянством состава крови, лимфы и тканевой (межклеточной) жидкости. После достижения организмом морфологический и особенно физиологической зрелости начинаются процессы снижения активности и постепенного угасания в ряде показателей высшей нервной деятельности, функциях большинства анализаторов, активности эндокринных желёз, умственной и физической работоспособности, включая сократительную активность миокарда [2, 4].

Цель статьи: биохимическая оценка протекания метаболических процессов во взаимосвязи с физиологическими функциями и особенностями функционирования вегетативной нервной системы, при физиологическом старении и преждевременном старении. Теоретической основой нашего исследования послужили научные труды, посвященные вопросам геронтологии и физиологических механизмов старения.

Результаты и обсуждение

В процессе роста и развития организма, а затем постепенного старения протекают зачастую противоречивые процессы – с одной стороны наблюдается прогресс в развитии, выражающийся появлением новых адаптационных механизмов для приспособления к изменяющимся факторам внутренней и внешней среды, а с другой стороны происходит регресс – утрата прежних биохимических и физиологических способностей. Совершенно одинаковый уровень показателей обмена веществ и функции организма в разные возрастные периоды имеет неодинаковое внутреннее обеспечение и характер протекания в разные возрастные периоды [5]. В первую очередь происходит появление и включение в метаболические и функциональные процессы адаптивных механизмов, направленных на поддержание гомеостаза.

На каждом возрастном уровне диапазон приспособлений уменьшается, что в свою очередь приводит к нарушению процессов регуляции гомеостаза. Особенно отчетливо это можно проследить по мере увеличения различных нагрузок, возникающих в процессе жизнедеятельности и оказывающих своё влияние на различные стороны функционирования систем организма. Вследствие постоянного вмешательства во внутреннюю среду организма различных эндо- и экзогенных факторов, в том числе стрессовых происходит постоянное нарушение гомеостаза. Для ликвидации этих состояний в организме вырабатываются и постоянно обновляются механизмы адаптации и регуляции. В данном случае возникает биологический парадокс – факторы, вызывающие стресс, при умеренном проявлении способствуют увеличению продолжительности жизни, так как при их воздействии в организме появляются дополнительные потенциальные возможности для поддержания функциональных способностей организма.

Раскрыт механизм процесса старения, который характеризуется последовательной сменой функционального состояния организма и его потенциальных возможностей. При этом происходит четыре этапа изменения оптимального базального уровня функции. На первом этапе при появлении напряжения этот уровень не изменяется, а происходит повышение потенциальных возможностей организма. Во время второго этапа по мере наступления возрастных изменений включаются механизмы адаптации и регуляции для сохранения базального и потенциального уровня функции. При наступлении третьего этапа по мере появления и нарастания возрастных нарушений начинают возникать ограничения в работе механизмов адаптации и регуляции. На этом фоне базальный уровень функции ещё сохраняется, но происходит снижение её потенциальных возможностей. На четвёртом этапе происходит резкое снижение механизмов адаптации, что приводит к снижению базального уровня функции и возникновению её недостаточности. Данный механизм отражает физиологическое старение [6].

Он изучен на разных биологических видах организмов как в лабораторных, так и в естественных условиях. Для физиологического старения характерным является постепенное, плавное и гармоничное развитие изменений, которые сокращают адаптационные резервы организма и свойственны данному виду. Установлено, что возрастные изменения являются неизбежными в процессе старения. По мнению И. И. Мечникова естественное (физиологическое) старение человека заканчивается его биологической смертью: «Люди должны достигать естественной смерти, то есть момента, когда после продолжительной, нормальной жизни должно наступить прекращение желания жить и инстинктивная потребность смерти» [7].

В большинстве случаев старение современного человека происходит ускоренными темпами, то есть преждевременно. Этому способствуют возрастающее ухудшение экологического состояния всех жизненно важных сред, увеличение количества мегаполисов и количества населения в них, а также с ухудшением качества жизни и повышенной нагрузкой на нервную систему людей. Вопросами исследования закономерностей старения организма занимается геронтология (в дословном переводе наука о старости, старении) и её отрасли: гериатрия, геронтопсихология, социальная геронтология. Геронтология возникла, сформировалась и продолжает развиваться на стыке различных отраслей знания: антропологии, биомедицины, психологии, социологии, экономики [8, 9].

В современных условиях люди подвержены влиянию большого количества факторов, способствующих возникновению стресса. Практически во всех сферах жизни человека как профессиональной, так и личной существуют отрицательные факторы, приводящие к возникновению стрессовых ситуаций. По сути, стрессу подвержены все категории населения: от младшего школьного возраста до глубокой старости. А стресс стал термином для оправдания отрицательных сторон жизни современных людей. Общеизвестно, что стресс оказывает отрицательное влияние не только на психологическое состояние, но и способствует развитию различной соматической патологии практически во всех возрастных группах людей.

На фоне практически постоянного стресса в организме человека происходят изменения, свидетельствующие о преждевременном старении, на всех уровнях: клеточном, тканевом, органном и во всем организме в целом. Врачами было обращено внимание на то, что люди, часто находящиеся в стрессовом состоянии, гораздо чаще и в большей степени подвергаются инфекционным заболеваниям, например, сезонным вирусным инфекциям, гриппу и др. Причина этого была установлена позже: стресс негативно воздействует на иммунную систему организма и повышает его восприимчивость к инфекциям. Защитное и профилактическое действие иммунной системы подавляется стрессом и организм теряет способность защитить себя от вирусов и бактерий [5, 9].

Если проанализировать стадии роста и развития организма, можно установить закономерности, подтверждающие факт преждевременного старения организма на

всех стадиях онтогенеза. Классическим подтверждением процесса старения можно считать сравнение функционирования тимуса (вилочковая железа) и половых желёз. Прекращение деятельности тимуса начинается в подростковом периоде онтогенеза и заканчивается в среднем к 25 годам. У женщин яичники в основном атрофируются в период от 46 до 52 лет, при этом их репродуктивная функция заканчивается. В обоих случаях мы можем говорить об изменении в организме скорости протекания биохимических процессов, физиологических функций и психоэмоционального состояния, особенно у женщин в предклимактерическом и климактерическом периодах. Все эти явления генетически детерминированы, а их проявление зависит от физического развития и психических особенностей людей [9-11].

В процессе развития, а затем старения изменяется скорость метаболических реакций, влияющая на обмен веществ организма в целом. У многих людей с возрастом увеличивается число обменных нарушений с последующим развитием метаболического синдрома, увеличивающего риск преждевременного старения. Появление ожирения по абдоминальному типу, возникновение сахарного диабета, артериальная гипертензия, дислипидемия – это не полный перечень проявлений метаболического синдрома, оказывающего непосредственное влияние на ускоренное появление патологических возрастных изменений и процессов старения. На этом фоне зачастую наблюдается ухудшение когнитивных способностей, а в более пожилом возрасте возникновение болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [12].

Кроме генетической предрасположенности большую роль в развитии процессов преждевременного старения играет образ жизни человека. Такие факторы как гиподинамия, избыточная масса тела, вредные привычки (курение, употребление алкоголя и других токсических веществ), а также неполноценное питание полуфабрикатами и синтетической пищей являются важными предпосылками появления и развития преждевременного старения.

Утверждается, что недостаточная мышечная деятельность является одним из факторов, влияющих на преждевременное старение, так как человек ежегодно теряет 1% мышечной массы с постепенной заменой мышечной ткани на жировую ткань. Особенно это характерно для людей, не занимающихся физической активностью [13, 14].

Нами были проведены исследования функциональных особенностей мышечной ткани – силы и выносливости мышц у 58 студентов 19–20-летнего возраста. С помощью кистевого динамометра определяли максимальную силу мышечного сокращения и величину работоспособности при определенном времени физической нагрузки. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты определения функциональных способностей мышц ($n=54$)

Показатель	Полученные результаты	
	девушки	юноши
Число сжатий динамометра	10	10
Максимальная сила мышечного сокращения, кг	35	50
Минимальная сила мышечного сокращения, кг	12	25
Утомляемость мышц, %	22,1	36,7

Полученные в ходе определения результаты свидетельствуют о значительном разбросе показателей как между группами девушек и юношей, так и внутри групп. По данным измерения всех испытуемых можно разделить на три группы по уровню работоспособности мышц – высокий, средний и слабый. У девушек высокий уровень был у 23%, средний продемонстрировали 34% и низкий уровень оказался преобладающим и составил 43% испытуемых. Среди юношей высокий и средний уровни были одинаковыми и составили по 40% соответственно, низкий уровень оказался у 20%. Большинство испытуемых можно отнести к лицам со склонностью к быстрой утомляемости мышц и снижению уровня работоспособности.

У тех же студентов было проведено определение свойств нервной системы по психомоторным показателям с помощью экспресс-метода – теппинг-теста по Е. П. Ильину [15]. В результате обработки результатов установлено, что у 24% обследованных девушек сильная нервная система, слабая нервная система определена у 37% испытуемых, у 39% нервная система была средне-слабой. По полученным результатам наблюдается сопоставимость данных между показателями работоспособности мышц и работоспособности нервной системы. Аналогичное исследование нервной системы у юношей показало, что у 33% из них нервная система была сильная, у 51 средняя и у 16% слабая. Как правило у лиц с быстрой утомляемостью и низкой работоспособностью мышц была средне-слабая и слабая работоспособность нервной системы. Эти данные свидетельствуют о склонности обследованных лиц к развитию процессов преждевременного старения.

Ранее нами проводились исследования влияния психоэмоционального состояния на состояние здоровья спортсменов-бодибилдеров и показано комплексное воздействие психологических факторов, эмоционального состояния, мышечной нагрузки и поступления питательных веществ на продолжительность жизни [16].

Процессы преждевременного старения органов, систем и организма в целом приводят к снижению продолжительности жизни населения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ежегодно публикует данные медицинской статистики, в которых среди других показателей указываются два уровня продолжительности жизни – средний и ожидаемый. В соответствии с этими данными страны мира можно разделить на четыре группы: 1 – страны с высоким уровнем средней и ожидаемой

продолжительности жизни (более 80 лет), в которых преждевременное старение не входит в число государственных проблем (входит 51 страна, в том числе страны с большим количеством долгожителей: Австралия, Андорра, Гонконг, Люксембург, Сингапур, Швеция, Южная Корея, Япония); 2 – страны со средним и ожидаемым уровнем продолжительности жизни меньше 75 лет (входят все страны СНГ, включая Россию); 3 – страны со средним и ожидаемым уровнем продолжительности жизни от 70 до 60 лет (входят 52 государства); 4 – страны с уровнем продолжительности жизни менее 60 лет (в основном бедные страны Африки). Средняя продолжительность жизни в мире в 2024 году составила 72,9 лет. Наивысший показатель 89,5 лет был в Монако, а самый низкий 53,6 лет в Афганистане. При этом средняя продолжительность женщин – 74,6 лет, мужчин – 71,3 лет. В большинстве стран наблюдается снижение рождаемости и увеличение количества пожилых людей. Как правило в странах с низкой продолжительностью жизни наблюдается неблагоприятное воздействие техногенных экологических факторов, загрязняющих все составные части биосферы, влияющих на ухудшение качества населения. В значительной мере наблюдается взаимосвязь между техногенным загрязнением всех жизненно важных сред и возникновением группы экологических заболеваний, способствующих преждевременному старению и сокращению продолжительности жизни населения [17].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о неоднородности показателя продолжительности жизни населения, которая зависит не только от социально-экономического развития страны, в том числе системы здравоохранения и оказания медицинской помощи населению, но и других факторов: природно-климатических, экологических, генетических, а также от образа жизни людей той или иной страны.

Заключение

Возрастные изменения являются неизбежным следствием процессов старения. Вопросы преждевременного старения необходимо изучать в комплексе всех физиолого-биохимических процессов организма с учетом особенностей их нейрогуморальной регуляции, психотипа, а также условий, качества и образа жизни человека.

Список литературы

1. Подольский А. И., Ермолаева М. В., Шоркина Н. А. Пожилой человек как субъект изучения, поддержки и общения: монография. Москва: Изд. дом Высшей школы экономики, 2022. 175 с.
2. Аскаръянц В., Мухаммадова Д., Эргашов К. Процесс старения в аспекте физиологии // in Library. 2022. 22 (4). 75-81. URL: <https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/17397> (Дата обращения: 24.10.2024).
3. Биология: большой энциклопедический словарь. Москва: Большая российская энциклопедия, 1998. 864 с.

4. Хаззард В. Р. Биология старения // Харрисон Т.Р. Внутренние болезни: в 10 книгах: перевод с английского. Кн. 2: Генетические болезни. Клиническая фармакология и иммунология. Нарушение питания. Опухоли. Гериатрическая медицина. Болезни кожи и крови. Москва: Медицина, 1993. С. 519-537.
5. Пристром М. С. Пристром С. Л., Семененков И. И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2017. 5-6 (28). 40-64. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/starenie-fiziologicheskoe-i-prezhdevremennoe-sovremennyy-vzglyad-na-problemu-1> (Дата обращения: 15.10.2024).
6. Назаренко А. В., Астраханцева И. В., Короткова М. В. Факторы, определяющие качество и продолжительность жизни людей // Теория и практика физической культуры. 2020. 2. 21-23.
7. Мечников И. И. Этюды оптимизма. Москва: Наука, 1964. 340 с.
8. Дорогина О. И., Лебедева Ю. В., Токарская Л. В., Хлыстова Е. В. Геронтопсихология: учебное пособие. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2020. 131 с.
9. Позднякова Н. М., Логинова Н. В. Преждевременное старение как медико-социальная проблема // Современные проблемы науки и образования. 2012. 6. 237. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=7786> (Дата обращения: 25.10.2024).
10. Золотарева Ю. В., Сердюкова О. И., Золотарева У. И. Продолжительность жизни как социально-экономический феномен // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). 2020. 4 (75). 4-9. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.4.75.853
11. Tan Q., Christiansen L., Thomassen M., Kruse T. A., Christensen K. Twins for epigenetic studies of human aging and development // Ageing Research Reviews. 2013. 12 (1). 182-187. DOI: 10.1016/j.arr.2012.06.00
12. Колчев А. И., Шевцов А. В., Ершов Б. Б. Психология болезни и инвалидности: учебное пособие. Санкт-Петербург: Политех-Пресс, 2018. 94 с.
13. Черкашенко П. А., Реппель М. А. Влияние физической активности на продолжительность жизни // Психология, социология и педагогика: электронный журнал. 2023. 3 (93). URL: <https://psychology.snauka.ru/2023/03/8754> (Дата обращения: 10.09.2024).
14. Янченко С. В., Вольский В. В. Как влияет физическая активность на здоровье и продолжительность жизни современного человека // Молодой ученый. 2019. 15 (253). 80-83.
15. Нопин С. В., Корягина Ю. В., Кушнарева Ю. В. Теппинг-тест как показатель эффективности, силы и выносливости нервной системы у спортсменов различных видов спорта // Современные вопросы биомедицины. 2022. 6 (2/19). DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_02_10
16. Салехов С. А., Максимюк Н. Н., Маратова А. М. Особенности метаболизма и психоэмоционального состояния бодибилдеров при снижении веса: монография. Великий Новгород: Изд-во НовГУ, 2013. 144 с.
17. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization, 2024. 86 p. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376869/9789240094703-eng.pdf> (Accessed: 25.09.2024).

References

1. Podolsky A. I., Ermolaeva M. V., Shorkina N. A. Pozhiloy chelovek kak sub'yekt izucheniya, podderzhki i obshcheniya [The Elderly Person as a Subject of Study, Support and Communication]: monograph. Moscow: Publishing house of the Higher School of Economics, 2022.
2. Askaryants V., Mukhammadova D., Ergashov K. Protsess stareniya v aspekte fiziologii [The aging process in terms of physiology] // in Library. 2022. 22 (4). 75-81. URL: <https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/17397> (Accessed: 10.24.2024).
3. Biology: a large encyclopedic dictionary. Moscow: Great Russian Encyclopedia, 2001. 864 p.
4. Hazzard W. R. Biologiya stareniya [Biology of aging] / Harrison T. R. Internal Medicine: in 10 books: translation from English. Book 2: Genetic diseases. Clinical pharmacology and immunology. Nutritional disorders. Tumors. Geriatric medicine. Diseases of the skin and blood. Moscow: Medicine, 1993. P. 519-537.
5. Pristrom M. S. Pristrom S. L., Semenkov I. I. Starenie fiziologicheskoye i prezhddevremennoye. Sovremennyy vzglyad na problemu [Physiological and early aging. Modern view of the problem] // International reviews: clinical practice and health. 2017. 5-6 (28). 40-64. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/starenie-fiziologicheskoe-i-prezhdevremennoe-sovremennyy-vzglyad-na-problemu-1> (Accessed: 15.10.2024).
6. Nazarenko A. V., Astrakhantseva I. V., Korotkova M. V. Faktory, opredelyayushchiye kachestvo i prodolzhitel'nost' zhizni lyudey [Factors determining human life quality and expectancy] // Theory and Practice of Physical Culture. 2020. 2. 21-23.
7. Mechnikov I. I. Etyudy optimizma [Etudes of optimism]. Moscow: Nauka, 1964. 340 p.
8. Dorogina O. I., Lebedeva Yu. V., Tokarskaya L. V., Khlystova E. V. Gerontopsikhologiya [Gerontopsychology]: a textbook. Yekaterinburg: Ural University Publ., 2020. 131 p.
9. Pozdnyakova N. M., Loginova N. V. Prezhddevremennoye starenie kak mediko-sotsial'naya problema [The early ageing as a socio-medical problem] // Modern problems of science and education. 2012. 6. 237. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=7786> (Accessed: 25.10.2024).
10. Zolotareva Yu. V., Serdyukova O. I., Zolotareva U. I. Prodolzhitel'nost' zhizni kak sotsial'no-ekonomicheskyy fenomen [Life expectancy as a socio-economic phenomenon] // Eurasian Union of Scientists (EUS). 2020. 4 (75). 4-9. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.4.75.853
11. Tan Q., Christiansen L., Thomassen M., Kruse T. A., Christensen K. Twins for epigenetic studies of human aging and development // Ageing Research Reviews. 2013. 12 (1). 182-187. DOI: 10.1016/j.arr.2012.06.00
12. Kolchev A. I. Psikhologiya bolezni i invalidnosti [Psychology painful and disability]: textbook. St. Petersburg: Polytechnic Press, 2018. 94 p.
13. Cherkashenko P. A., Reppel M. A. Vliyaniye fizicheskoy aktivnosti na prodolzhitel'nost' zhizni [The influence of physical activity on life expectancy] // Electronic scientific & practical journal "Psychology, sociology and pedagogy". 2023. 3 (93). URL: <https://psychology.snauka.ru/2023/03/8754> (Accessed: 09.10.2024).
14. Yanchenko S. V., Volsky V. V. Kak vliyayet fizicheskaya aktivnost' na zdorov'ye i prodolzhitel'nost' zhizni sovremennogo cheloveka [How physical activity affects the health and life expectancy of a modern person] // Molodoy uchenyy. 2019. 15 (253). 80-83.
15. Nopin S. V., Koryagina Yu. V., Kushnareva Yu. V. Tepping-test kak pokazatel' effektivnosti, sily i vynoslivosti nervnoy sistemy u sportsmenov razlichnykh vidov

sporta [Tapping test as an indicator of efficiency, strength and endurance of the nervous system in athletes of different sports] // Modern Issues of Biomedicine. 2022. 6 (2/19). DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_02_10

16. Salekhov S. A., Maksimyyuk N. N., Maratova A. M. Osobennosti metabolizma i psikhoemotsional'nogo sostoyaniya bodibilderov pri snizhenii vesa [Features of metabolism and psycho-emotional state of bodybuilders during weight loss]: monograph. Veliky Novgorod: NovSU Publ., 2013. 144 p.

17. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization, 2024. 86 p. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376869/9789240094703-eng.pdf> (Accessed: 25.09.2024).

Информация об авторах

Максимюк Николай Несторович – доктор биологических наук, профессор, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-6634-7638, nm93@yandex.ru

Синильникова Анна Витальевна – аспирант, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0005-5487-2896, s83442@std.novsu.ru

Доссо Лассана – аспирант, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0007-5471-2627, s232656@std.novsu.ru

Ховрин Павел Павлович – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0007-3343-6686, s258822@std.novsu.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.831-005.1:616.831-005.4

ГРНТИ 76.29.51

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).573-585

Специальность ВАК 3.3.3

Поступила в редакцию / Received 07.07.2024

Принята к публикации / Accepted 25.08.2024

Научная статья

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Осиков М. В.^{1,2}, Шеломенцев А. В.^{1,3}, Шишкова Ю. С.¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия)

² Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия)

³ Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн (Челябинск, Россия)

Аннотация В статье проводится анализ данных о перспективных подходах терапии ишемического инсульта, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2019-2024 гг. Продемонстрировано, что микробиота кишечника усиливает нейропротекцию посредством нейрональных путей, подавляет воспаление, активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Анализ представленных данных позволяет полагать, что микробиота кишечника может служить новой терапевтической мишенью в лечении ишемического инсульта. Авторы констатируют, что мелатонин является перспективной терапевтической молекулой в лечении ишемического инсульта. Мелатонин способен ингибировать окислительный стресс. Мелатонин тормозит нейровоспаление в ишемизированной ткани головного мозга путем подавления пути SIRT1, ингибирования фенотипической поляризации микроглии до M2, снижения синтеза провоспалительных цитокинов. Авторы отметили, что мелатонин является активным участником нейрогенеза в зоне ишемического повреждения через активацию MT1 и MT2 рецепторов, а также прямого активирующего влияния на кальмодулинкиназу 2 типа. В анализе отражена роль стволовых клеток. Стволовые клетки, в частности нейронные клетки-предшественники человека, способны восстанавливать утраченную нервную ткань посредством высокого нейрорегенераторного потенциала, формируют синаптические связи с интактными нейронами головного мозга. Стволовые клетки костного мозга обладают выраженной миграционной способностью, что позволяет доставлять их в очаг ишемического повреждения мозга путем внутривенного введения; мезенхимальные стволовые клетки помимо высокого пролиферативного потенциала модулируют нейровоспаление посредством синтеза противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, кишечная микробиота, мелатонин, стволовые клетки

Для цитирования: Осиков М. В., Шеломенцев А. В., Шишкова Ю. С. Перспективные подходы к терапии ишемического инсульта // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 573-585. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).573-585

Research Article

PROMISING APPROACHES TO ISCHEMIC STROKE THERAPY

Osikov M. V.^{1,2}, Shelomentsev A. V.^{1,3}, Shishkova Yu. S.¹

¹ South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital (Chelyabinsk, Russia)

³ Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans (Chelyabinsk, Russia)

Abstract The article analyzes data on promising approaches to the treatment of ischemic stroke (IS) presented in peer-reviewed sources indexed in the Pubmed and Russian Science Citation Index databases for the period 2019–2024. It has been demonstrated that the intestinal microbiota enhances neuroprotection through neuronal pathways, suppresses inflammation, and the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Analysis of the presented data suggests that the intestinal microbiota can serve as a new therapeutic

target in the treatment of ischemic stroke. The authors state that melatonin is a promising therapeutic molecule in the treatment of IS. Melatonin is able to inhibit oxidative stress. Melatonin inhibits neuroinflammation in ischemic brain tissue by suppressing the SIRT1 pathway, inhibiting the phenotypic polarization of microglia to M2, and reducing the synthesis of proinflammatory cytokines. The authors noted that melatonin is an active participant in neurogenesis in the ischemic injury zone through activation of MT1 and MT2 receptors, as well as direct activating effect on calmodulin kinase type 2. The analysis reflects the role of stem cells. Stem cells, in particular human neural progenitor cells, are able to restore lost nervous tissue through high neuroregenerative potential, form synaptic connections with intact neurons of the brain. Bone marrow stem cells have a pronounced migration capacity, which allows them to be delivered to the site of ischemic brain damage by intravenous administration; mesenchymal stem cells, in addition to high proliferative potential, modulate neuroinflammation through the synthesis of anti-inflammatory cytokines.

Keywords: *ischemic stroke, gut microbiota, melatonin, stem cells*

For citation: Osikov M. V., Shelomentsev A. V., Shishkova Yu. S. Promising approaches to ischemic stroke therapy // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 573-585. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).573-585

Введение

В настоящее время инсульт занимает второе место среди причин смертности и третье место среди причин инвалидизации населения в мире [1]. В 2019 году в Российской Федерации зарегистрировано 435,2 тыс. случаев инсульта, экономическое бремя инсульта составило более 490 млрд рублей. В течение первого года после эпизода острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) умирают 30% пациентов [2].

Патогенез ишемического инсульта (ИИ) включает нейровоспаление, каскад патобиохимических реакций, таких как глутаматергическая эксайтотоксичность и окислительный стресс. Глюкозная и кислородная депривация нервной ткани приводит к дисфункции Na^+/K^+ -АТФ зависимых каналов, высвобождению потенциально токсичных концентраций возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат), активации постсинаптических рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), потенциалзависимого (L-типа) и квискалатного (Q) рецепторов. Активация рецепторного аппарата нейронов индуцирует усиленный приток Ca^{2+} внутрь клеток, приводя к деполяризации митохондрий, активации цитозольной фосфолипазы A_2 , катализу арахидоновой кислоты циклооксигеназой 2 типа и активации NADPH-оксидазы, вызывая индукцию оксидативного стресса. Избыточная продукция активных форм кислорода (АФК) приводит к прямому окислительному повреждению липидов, активации полимераза-1 нейронов (PAR), накоплению полимеров, которые связываются с факторами индуцирующими апоптоз (AIF) и инициируют каспаза-независимый путь апоптоза нейронов. АФК, молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs), способствуют фенотипической поляризации микроглии до M2, синтезу провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин- 1β (IL- 1β), фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α). Провоспалительные цитокины индуцируют секрецию молекул клеточной адгезии, таких как ICAM-1 и селектины, на поверхности эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера, обеспечивая эмиграцию

нейтрофилов, моноцитов и вторичное повреждение ишемизированной нервной ткани [3-7].

Основными патогенетическими подходами терапии ИИ является реканализация, включающая внутривенный и внутриаартериальный тромболизис, тромбэкстракцию, а также нейропротекция, с целью сохранения и восстановления структуры и функции нейронов в очаге ишемического повреждения [7, 8]. Эффективность и общая безопасность данных методов лечения ограничена: реканализация имеет узкое терапевтическое окно в пределах 4-5 часов и высокий риск геморрагической трансформации очага ишемического повреждения [9]. В настоящее время известно более 100 нейропротекторов, направленных на прерывание ишемического каскада, индукцию нейрогенеза и синаптогенеза в участке ишемического повреждения, но большая часть исследований выполнена на экспериментальных животных, их применение ограничено низкой проницаемостью гематоэнцефалического барьера, отсутствием доказательной базы, скудными представлениями о фармакокинетике [7]. В последнее время при лечении ИИ внимание уделяется клеточной терапии, включая использование стволовых клеток, генно-модифицированных стволовых клеток, поляризованных клеток с выраженным регенеративным потенциалом. Данный подход обеспечивает замещение утраченной нервной ткани в подострый период ИИ посредством сверхэкспрессии и трансфекции генов факторов роста в нервной ткани, таких как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эритропоэтина (EPO) [10, 11]. Данный метод имеет ограничения, включая трудности в идентификации клеток-предшественников нейронов, низкую выживаемость клеток в зоне ишемического повреждения, недостаточную дифференцировку в нейрональные клетки и высокий риск неопластической трансформации [12, 13]. Активно изучается роль системы «микробиота-кишечник-головной мозг» в патогенезе ишемического инсульта. ИИ может приводить к дисфункции кишечника, включая нарушение перильстатики, дисбиоз и энтеропатогенный сепсис [14, 15]. Восстановление поврежденного энтерального барьера в острую стадию ИИ путем трансплантации стволовых клеток в слизистую оболочку кишечника, а также коррекция дисбиоза путем комбинированного применения диетического питания, антибиотиков, пробиотиков и трансплантации фекальной флоры предотвращает развитие эндотоксемии и вторичных инфекций, улучшает исход ИИ [16, 17]. Часть исследований сосредоточена на изучении мелатонина (MT), как потенциального эндогенного нейропротектора, обладающего высокой антиоксидантной активностью, бактериостатическим эффектом, проникающей способностью в нервную ткань за счет липофильности, а также низким риском побочных эффектов. Продemonстрировано, что MT восстанавливает целостность и функцию гематоэнцефалического барьера, подавляет нейровоспаление, влияет на

таксономический состав микробиоты кишечника, что свидетельствует о способности потенцировать эндогенные механизмы восстановления и возможности применения в терапии ИИ [18-20].

Цель работы: провести критический анализ данных о перспективных подходах терапии ИИ, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2019-2024 гг.

Потенциальная роль оси «микробиота – кишечник – головной мозг» в терапии ИИ

Ряд многочисленных исследований подтверждает наличие тесной взаимосвязи между головным мозгом и кишечной микробиотой, которая опосредованная нейронными, нейрогуморальными и иммунными механизмами, являясь потенциальной мишенью для улучшения исходов ИИ [15, 16]. Кишечная микробиота способна оказывать влияние на очаг ишемического повреждения через активацию парасимпатической и снижение активности симпатической нервной системы посредством собственных метаболитов, в частности короткоцепочечных жирных кислот (SCFA). В модели культивируемых клеток кишечника продемонстрировано, что SCFA бактериального происхождения распознаются энтероэндокринными клетками, что приводит к кальций-зависимому высвобождению серотонина (5-HT) из энтероэндокринных клеток, который может связываться с рецептором серотонина 3 типа (5HT3R) окончаний блуждающего нерва, с дальнейшей передачей импульса в продолговатый мозг, усиливая синтез ацетихолина, который, связываясь с $\alpha 7$ -субъединицей никотинового рецептора, снижает фенотипическую поляризацию микроглии, проницаемость гематоэнцефалического барьера посредством экспрессии генов белков плотного соединения, таких как клаудин-5 [14, 21]. Кроме того, кишечная микробиота регулирует активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при ИИ через активацию энтеральной нервной системы посредством синтеза 5-HT, что в свою очередь приводит к усиленной экспрессии факторов роста в зоне ишемического повреждения, в частности BDNF, а также снижает синтез кортизола. В исследовании на стерильных мышах продемонстрировано, что добавление пробиотика существенно снижает концентрацию кортикостерона в крови в сравнении с контрольной группой [14, 22].

Продemonстрировано что, кишечная микробиота является ключевым регулятором иммунных клеток в патогенезе ИИ. В модели ИИ на мышах выявлено, что трансплантация фекальной микробиоты (FMT) увеличивает содержание Treg в нервной ткани, усиливает синтез IL-10, что приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-17, снижает активацию микроглии посредством ингибирования пути STAT3/NF- κ B [23]. Метаболиты кишечной микробиоты оказывают влияние на функциональное состояние нейронов очага

повреждения, микробные SCFA, в частности бутират, подавляет нейровоспаление [24]. Бутират натрия, вырабатываемый бактериями, преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), ингибирует гистондеацетилазу, снижает окислительный стресс в головном мозге, повышает уровень экспрессии нейпротектора IGF-1, снижает уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке, что в конечном итоге эффективно уменьшает площадь и интенсивность повреждения нервной ткани после ИИ [24].

Потенциальная роль мелатонина в терапии ИИ

Мелатонин (МТ) – это индоламин, синтезируемый из аминокислоты триптофана в эпифизе, кишечнике, сетчатке, коже и др. органах и тканях [20]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано плеiotропное действие МТ на организм, включая антиоксидантную защиту, противовоспалительный, антиапоптотический и др. эффекты [20]. МТ может выступать в роли нейпротектора при ИИ за счет нивелирования оксидативного стресса, нейровоспаления, увеличения выживаемости нейронов в зоне пенумбры и снижения постишемической потери нейронов в зоне повреждения через МТ-зависимые и МТ-независимые рецепторы, которые представлены как на мембране, так и в ядре нейронов [19, 25, 26].

Немногочисленные доклинические исследования продемонстрировали, что МТ обладает выраженной антиоксидантной активностью [25]. Антиоксидантные эффекты МТ опосредованы его прямым связыванием с активными формами кислорода (АФК) в клетке, потенцировании синтеза факторов антиоксидантной защиты. Метаболиты МТ, такие как циклический – 3 – гидроксимелатонин, N(1)-ацетил-N(2)-формил-5-метоксикинурамин, N1-ацетил-5-метоксикинурамин также обладают антиоксидантной активностью, что обуславливает формирование «мелатонинового антиоксидантного каскада» в зоне ишемического повреждения головного мозга [18]. Прямое связывание МТ с АФК опосредовано его индольной частью, которая обладает высокой резонансной стабильностью и очень низким барьером энергетической активации свободнорадикальных реакций, а также метоксамидными боковыми цепями, которые участвуют в формировании нового пятичленного кольца после взаимодействия МТ с АФК. Связывание МТ со свободными радикалами приводит к переносу электрона или атома водорода с МТ на АФК, вызывая детоксификацию свободнорадикального окисления. В ряде исследований продемонстрировано, что МТ усиливает экспрессию генов антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза (GP), через активацию ядерных рецепторов RORα, повышая концентрацию восстановленного глутатиона в нейронах, который через тиоловый остаток цистеина приводит к буферизации перекисей [27].

В модели ИИ на мышах продемонстрировано, что МТ ограничивает нейровоспаление в очаге повреждения посредством подавления фенотипической

поляризации микроглии до M2 путем ингибирования пути SIRT1 и STAT3 [28]. В другом исследовании показано, что МТ снижает секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6) путем подавления синтеза NF-κB через ингибирование пути PI3K-Akt [29]. Данные доклинических исследований позволяют рассматривать МТ как нейротрофический фактор, способный принимать участие в процессах нейропластичности головного мозга: в исследовании на новорожденных мышцах установлено, что МТ стимулирует пролиферацию и усиливает выживаемость клеток-предшественников нейронов в зубчатой извилине гиппокампа [30]. В другом исследовании показано, что МТ усиливал пролиферацию нейронов в субвентрикулярной зоне взрослых мышей после ИИ [18]. Ряд исследований отражают активное участие МТ в дендритеогенезе, а также аксоногенезе: в исследовании на мышцах линии Balb/C введение МТ внутрибрюшинно на протяжении 14 дней после ИИ увеличивало количество и объем супрапиримидных и инфрапиримидных мшистых волокон гранулярных нейронов в зубчатой извилине. Нейротрофический механизм МТ опосредован MT1 и MT2 рецепторами, что приводит к их демиризации и фосфорилированию внутриклеточных доменов, активируя тем самым белок Galpha, вызывая усиленный синтез инозитолатрифосфата и диацилглицерина, которые активируют факторы транскрипции, участвующие в пролиферации и дифференцировке нейронов [18; 26; 30]. В другом исследовании продемонстрировано, что МТ благодаря липофильности может проникать через цитоплазматическую мембрану клетки, связываясь и формируя комплекс с кальмодулином нейронов, который активирует кальмодулинкиназу 2 типа (CaMKII), приводя к активации факторов транскрипции дендритеогенеза [1, 31].

Потенциальная роль стволовых клеток в терапии ИИ

Терапия ИИ на основе стволовых клеток обладает выраженным потенциалом нейропротекции и нейрорегенерации. Стволовые клетки, предназначенные для лечения ИИ, можно разделить на три подтипа: нейронные клетки-предшественники человека (hNPC), стволовые клетки костного мозга (BMSC) и мезенхимальные стволовые клетки (MCS). В последние годы наиболее актуальным является изучение hNPC, получаемых из переднего мозга плода человека с дальнейшим культивированием в условиях *invitro*, так как они обладают наибольшей нейрорегенераторной способностью [10]. В модели ИИ на крысах показано, что трансплантированные hNPC в очаг ишемического повреждения головного мозга способны дифференцироваться в нейроны, олигодентроциты, астроциты, формируя зрелую нервную ткань. С помощью электрофизиологических методов удалось установить, что hNPC формируют синаптические связи с нервной тканью хозяина, что способствовало восстановлению неврологического дефицита [10, 32]. В клиническом исследовании отмечено улучшение показателей неврологического

дефицита по шкалам NIHSS, Эшворта и индекса Бартелеау пациентов через 6 месяцев после перенесенного ИИ в условиях стереотаксической имплантации в очаг повреждения клеток линии CTX0E03, выращенных на основе hNPC, что свидетельствует о перспективности данного метода лечения в поздний период ИИ. В доклинических исследованиях широко изучалась нейропротективная роль BMSC в лечении ИИ [33]. Продemonстрировано, что помимо свойств нейропротекции и нейрорегенерации BMSC обладают высоким миграционным потенциалом. В модели ИИ на крысах в течение 72 ч после индукции острой ишемии головного мозга путем внутривенной инъекции вводилась культура клеток BMSC, что приводило к уменьшению площади очага ишемического повреждения, при этом восстановление неврологического дефицита было минимальным. В другом исследовании продемонстрировано, что MCS способны синтезировать противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10, IFN- β , которые в свою очередь подавляют фенотипическую поляризацию микроглии до M2, снижая синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6), снижая интенсивность нейровоспаления в очаге повреждения [34].

Заключение

Таким образом, микробиота кишечника может служить новой терапевтической мишенью в лечении ИИ, усиливать нейропротекцию посредством нейрональных путей, представленных блуждающим нервом и холинергической системой головного мозга, подавлять воспаление, активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; посредством серотонина кишечная микробиота индуцирует синтез факторов роста, а также иммунные и метаболические пути, включая Treg, синтез про- и противовоспалительных цитокинов, включая SCFA, в частности бутират. МТ является перспективной терапевтической молекулой в лечении ИИ, способный ингибировать оксидативный стресс посредством прямого или посредством своих метаболитов связывания АФК, усиления экспрессии генов антиоксидантных ферментов. МТ подавляет нейровоспаление в ишемизированной ткани головного мозга путем подавления пути SIRT1, ингибирования фенотипической поляризации микроглии до M2, снижения синтеза провоспалительных цитокинов. МТ является активным участником нейрогенеза в зоне ишемического повреждения через активацию MT1 и MT2 рецепторов, а также прямого активирующего влияния на кальмодулинкиназу 2 типа. Стволовые клетки hNPC способны восстанавливать утраченную нервную ткань посредством высокого нейрорегенераторного потенциала, формируют синаптические связи с интактными нейронами головного мозга; BMSC обладают выраженной миграционной способностью, что позволяет доставлять их в очаг ишемического повреждения путем внутривенного введения; MCS помимо высокого пролиферативного потенциала модулируют нейровоспаление посредством синтеза противовоспалительных цитокинов.

Список литературы

1. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R. L., Hacke W., Fisher M., Pandian J., Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 // *International Journal of Stroke*. 2022. 17 (1). 18-29. DOI: 10.1177/17474930211065917
2. Игнатьева В. И., Вознюк И. А., Шамалов Н. А., Резник А. В., Виницкий А. А., Деркач Е. В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023. 123 (8. 2). 5-15. DOI: 10.17116/jnevro20231230825
3. An H., Zhou B., Ji X. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2021. 41 (12). 3157-3170. DOI: 10.1177/0271678X211046992
4. Cao Y., Yue X., Jia M., Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke // *Heliyon*. 2023. 9 (2). e17986. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17986
5. Candelario-Jalil E., Dijkhuizen R. M., Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities // *Stroke*. 2022. 53 (5). 1473-1486. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.036946
6. Jayaraj R. L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F. Y., Rosenberg G. A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke // *Journal of Neuroinflammation*. 2019. 16 (1). 142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2
7. Paul S., Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies // *Experimental Neurology*. 2021. 335 (2). 113518. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113518
8. Kharitonova T. V., Melo T. P., Andersen G., Egido J. A., Castillo J., Wahlgren N. Importance of cerebral artery recanalization in patients with stroke with and without neurological improvement after intravenous thrombolysis // *Stroke*. 2013. 44 (9). 2513-2528. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000048
9. Barthels D., Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2018. 1866 (4). 165260. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.09.012
10. Zhou G., Wang Y., Gao S., Fu X., Cao Y., Peng Y., Zhuang J., Hu J., Shao A., Wang L. Potential Mechanisms and Perspectives in Ischemic Stroke Treatment Using Stem Cell Therapies // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. 9. 646927. DOI: 10.3389/fcell.2021.646927
11. Damasceno P. K. F., de Santana T. A., Santos G. C., Orge I. D., Silva D. N., Albuquerque J. F., Golinelli G., Grisendi G., Pinelli M., Ribeiro dos Santos R., Dominici M., Soares M. B. P. Genetic engineering as a strategy to improve the therapeutic efficacy of mesenchymal stem/stromal cells in regenerative medicine // *Frontiers in cell and development biology*. 2020. 8. 737-750. DOI: 10.3389/fcell.2020.00737
12. Go V., Bowley B. G. E., Pessina M. A., Zhang Z. G., Chopp M., Finklestein S. P., Rosene D. L., Medalla M., Buller B., Moore T. L. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells reduce microglial-mediated neuroinflammation after cortical injury in aged Rhesus monkeys // *Geroscience*. 2020. 42 (1). 1-17. DOI: 10.1007/s11357-019-00115-w
13. Rascón-Ramírez F. J., Esteban-García N., Barcia J. A., Trondin A., Nombela C., Sánchez-Sánchez-Rojas L. Are We Ready for Cell Therapy to Treat Stroke?

- // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. 9. 621645. DOI: 10.3389/fcell.2021.621645
14. Honarpisheh P, Bryan R. M., McCullough L. D. Aging Microbiota-Gut-Brain Axis in Stroke Risk and Outcome // *Circulation Research*. 2022. 130 (8). 1112-1144. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319983
 15. Yuan B., Lu X.J., Wu Q. Gut Microbiota and Acute Central Nervous System Injury: A New Target for Therapeutic Intervention // *Frontiers in Immunology*. 2020. 12. 800796. DOI: 10.3389/fimmu.2021.800796
 16. Long J., Wang J., Li Y., Chen S. Gut microbiota in ischemic stroke: Where we stand and challenges ahead // *Frontiers in Nutrition*. 2022. 9. 008514. DOI: 10.3389/fnut.2022.1008514
 17. Wang J., Liu X., Li Q. Interventional strategies for ischemic stroke based on the modulation of the gut microbiota // *Frontiers in Neuroscience*. 2023. 17. 1158057. DOI: 10.3389/fnins.2023.1158057
 18. Kılıç E., Çağlayan B., Caglar Beker M. Physiological and pharmacological roles of melatonin in the pathophysiological components of cellular injury after ischemic stroke // *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020. 50 (SI-2). 1655-1664. DOI: 10.3906/sag-2008-32
 19. Liu L., Cao Q., Gao W., Li B., Xia Z., Zhao B. Melatonin protects against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in diabetic mice by ameliorating mitochondrial impairments: involvement of the Akt-SIRT3-SOD2 signaling pathway // *Aging (Albany NY)*. 2021. 13 (12). 16105-16123. DOI: 10.18632/aging.203137
 20. Melatonin mediates mucosal immune cells, microbial metabolism, and rhythm crosstalk: A therapeutic target to reduce intestinal inflammation // *Medicine Research Reviews*. 2020. 40 (8). 606-632. DOI: 10.1002/med.21628
 21. Fülling C., Dinan T. G., Cryan J. F. Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus... // *Neuron*. 2019. 101 (6). 998-1002. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.02.008
 22. Obata Y., Castaño Á., Boeing S., Bon-Frauches A. C., Fung C., Fallesen T., de Agüero M. G., Yilmaz B., Lopes R., Huseynova A., Horswell S., Maradana M. R., Boesmans W., Berghe P. V., Murray A. J., Stockinger B., Macpherson A. J. Vassilis Pachnis V. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology // *Nature*. 2020. 578 (7794). 284-289. DOI: 10.1038/s41586-020-1975-8
 23. Rusch J. A., Layden B. T., Dugas L. R. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Frontiers in Endocrinology*. 2023. 14. 1130689. DOI: 10.3389/fendo.2023.1130689
 24. Zhang Y., Yang H., Li S., Li W, Wang Y. Consumption of coffee and tea and risk of developing stroke, dementia, and poststroke dementia: A cohort study in the UK Biobank. *PLOS // Medicine*. 2021. 18 (11). e1003830. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003830
 25. Ling L., Alattar A., Tan Z., Shah F.A., Ali T., Alshaman R., Koh P.O., Li S. A Potent Antioxidant Endogenous Neurohormone Melatonin, Rescued MCAO by Attenuating Oxidative Stress-Associated Neuroinflammation // *Frontiers in Pharmacology*. 2020. 21. 1220. DOI: 10.3389/fphar.2020.01220
 26. Suofu Y., Jauhari A., Nirmala E. S., Mullins W. A., Wang X., Li F., Carlisle D. L., Friedlander R. M. Neuronal melatonin type 1 receptor overexpression promotes M2 microglia polarization in cerebral ischemia/reperfusion-induced injury // *Neuroscience Letters*. 2023. 795. 137043. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.137043

27. Tozihi M., Shademan B., Yousefi H., Avci C. B., Nourazarian A., Dehghan G. Melatonin: a promising neuroprotective agent for cerebral ischemia-reperfusion injury // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023. 15. 1227513. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1227513
28. Liu Z. J., Ran Y. Y., Qie S. Y., Gong W. J., Gao F. H., Ding Z. T., Xi J. N. Melatonin protects against ischemic stroke by modulating microglia/macrophage polarization toward anti-inflammatory phenotype through STAT3 pathway // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2019. 25 (12). 1353-1362. DOI: 10.1111/cns.13261
29. Merlo S., Luaces J. P., Spampinato S. F., Toro-Urrego N., Caruso G. I., D'Amico F., Capani F., Sortino M. A. SIRT1 mediates melatonin's effects on microglial activation in hypoxia: in vitro and in vivo evidence // *Biomolecules*. 2020. 10 (3). 364. DOI: 10.3390/biom10030364
30. Sadanandan N., Cozene B., Cho J., Park Y. J., Saft M., Gonzales-Portillo B., Borlongan C. V. Melatonin-A Potent Therapeutic for Stroke and Stroke-Related Dementia // *Antioxidants (Basel)*. 2020. (8). 672. DOI: 10.3390/antiox9080672
31. Wongprayoon P., Govitrapong P. Melatonin receptor as a drug target for neuroprotection // *Current Molecular Pharmacology*. 2020. 14 (2). 150-164. DOI: 10.2174/1874467213666200421160835
32. Spellicy S. E., Stice, S. L. Tissue and stem cell sourced extracellular vesicle communications with microglia // *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020. 17 (2). 357-368. DOI: 10.1007/s12015-020-10011-y
33. Hatakeyama M., Ninomiya I., Otsu Y., Omae K., Kimura Y., Onodera O., Fukushima M., Shimohata T., Kanazawa M. Cell therapies under clinical trials and polarized cell therapies in pre-clinical studies to treat ischemic stroke and neurological diseases: a literature review // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. 21 (17). 6194. DOI: 10.3390/ijms21176194
34. Sotomayor-Sobrino M. A., Ochoa-Aguila, A., Méndez-Cuest L. A., Gómez-Acevedo C. Neuroimmunological interactions in stroke // *Neurologia*. 2019. 34 (5). 326-335. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.08.003

References

1. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R. L., Hacke W., Fisher M., Pandian J., Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 // *International Journal of Stroke*. 2022. 17 (1). 18-29. DOI: 10.1177/17474930211065917
2. Ignatyeva V. I., Voznyuk I. A., Shamalov N. A., Reznik A. V., Vinitskiy A. A., Derkach E. V. Sotsial'no-ekonomicheskoe bremyainsul'ta v Rossiiskoi Federatsii [Social and economic burden of stroke in Russian Federation] // *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov. Special issues*. 2023. 123 (8.2). 5-15. DOI: 10.17116/jnevro20231230825
3. An H., Zhou B., Ji X. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2021. 41 (12). 3157-3170. DOI: 10.1177/0271678X211046992
4. Cao Y., Yue X., Jia M., Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke // *Heliyon*. 2023. 9 (2). e17986. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17986
5. Candelario-Jalil E., Dijkhuizen R. M., Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities // *Stroke*. 2022. 53 (5). 1473-1486. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.036946

6. Jayaraj R. L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F. Y., Rosenberg G. A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke // *Journal of Neuroinflammation*. 2019. 16 (1). 142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2
7. Paul S., Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies // *Experimental Neurology*. 2021. 335 (2). 113518. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113518
8. Kharitonova T. V., Melo T. P., Andersen G., Egido J. A., Castillo J., Wahlgren N. Importance of cerebral artery recanalization in patients with stroke with and without neurological improvement after intravenous thrombolysis // *Stroke*. 2013. 44 (9). 2513-2528. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000048
9. Barthels D., Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2018. 1866 (4). 165260. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.09.012
10. Zhou G., Wang Y., Gao S., Fu X., Cao Y., Peng Y., Zhuang J., Hu J., Shao A., Wang L. Potential Mechanisms and Perspectives in Ischemic Stroke Treatment Using Stem Cell Therapies // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. 9. 646927. DOI: 10.3389/fcell.2021.646927
11. Damasceno P. K. F., de Santana T. A., Santos G. C., Orge I. D., Silva D. N., Albuquerque J. F., Golinelli G., Grisendi G., Pinelli M., Ribeiro dos Santos R., Dominici M., Soares M. B. P. Genetic engineering as a strategy to improve the therapeutic efficacy of mesenchymal stem/stromal cells in regenerative medicine // *Frontiers in cell and development biology*. 2020. 8. 737-750. DOI: 10.3389/fcell.2020.00737
12. Go V., Bowley B. G. E., Pessina M. A., Zhang Z. G., Chopp M., Finklestein S. P., Rosene D. L., Medalla M., Buller B., Moore T. L. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells reduce microglial-mediated neuroinflammation after cortical injury in aged Rhesus monkeys // *Geroscience*. 2020. 42 (1). 1-17. DOI: 10.1007/s11357-019-00115-w
13. Rascón-Ramírez F. J., Esteban-García N., Barcia J. A., Trondin A., Nombela C., Sánchez-Sánchez-Rojas L. Are We Ready for Cell Therapy to Treat Stroke? // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. 9. 621645. DOI: 10.3389/fcell.2021.621645
14. Honarpisheh P, Bryan R. M., McCullough L. D. Aging Microbiota-Gut-Brain Axis in Stroke Risk and Outcome // *Circulation Research*. 2022. 130 (8). 1112-1144. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319983
15. Yuan B., Lu X.J., Wu Q. Gut Microbiota and Acute Central Nervous System Injury: A New Target for Therapeutic Intervention // *Frontiers in Immunology*. 2020. 12. 800796. DOI: 10.3389/fimmu.2021.800796
16. Long J., Wang J., Li Y., Chen S. Gut microbiota in ischemic stroke: Where we stand and challenges ahead // *Frontiers in Nutrition*. 2022. 9. 008514. DOI: 10.3389/fnut.2022.1008514
17. Wang J., Liu X., Li Q. Interventional strategies for ischemic stroke based on the modulation of the gut microbiota // *Frontiers in Neuroscience*. 2023. 17. 1158057. DOI: 10.3389/fnins.2023.1158057
18. Kılıç E., Çağlayan B., Caglar Beker M. Physiological and pharmacological roles of melatonin in the pathophysiological components of cellular injury after ischemic stroke // *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020. 50 (SI-2). 1655-1664. DOI: 10.3906/sag-2008-32
19. Liu L., Cao Q., Gao W., Li B., Xia Z., Zhao B. Melatonin protects against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in diabetic mice by ameliorating mitochondrial

impairments: involvement of the Akt-SIRT3-SOD2 signaling pathway // *Aging* (Albany NY). 2021. 13 (12). 16105-16123. DOI: 10.18632/aging.203137

20. Melatonin mediates mucosal immune cells, microbial metabolism, and rhythm crosstalk: A therapeutic target to reduce intestinal inflammation // *Medicine Research Reviews*. 2020. 40 (8). 606-632. DOI: 10.1002/med.21628

21. Fülling C., Dinan T. G., Cryan J. F. Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus... // *Neuron*. 2019. 101 (6). 998-1002. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.02.008

22. Obata Y., Castaño Á., Boeing S., Bon-Frauches A. C., Fung C., Fallesen T., de Agüero M. G., Yilmaz B., Lopes R., Huseynova A., Horswell S., Maradana M. R., Boesmans W., Berghe P. V., Murray A. J., Stockinger B., Macpherson A. J. Vassilis Pachnis V. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology // *Nature*. 2020. 578 (7794). 284-289. DOI: 10.1038/s41586-020-1975-8

23. Rusch J. A., Layden B. T., Dugas L. R. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Frontiers in Endocrinology*. 2023. 14. 1130689. DOI: 10.3389/fendo.2023.1130689

24. Zhang Y., Yang H., Li S., Li W, Wang Y. Consumption of coffee and tea and risk of developing stroke, dementia, and poststroke dementia: A cohort study in the UK Biobank. *PLOS // Medicine*. 2021. 18 (11). e1003830. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003830

25. Ling L., Alattar A., Tan Z., Shah F.A., Ali T., Alshaman R., Koh P.O., Li S. A Potent Antioxidant Endogenous Neurohormone Melatonin, Rescued MCAO by Attenuating Oxidative Stress-Associated Neuroinflammation // *Frontiers in Pharmacology*. 2020. 21. 1220. DOI: 10.3389/fphar.2020.01220

26. Suofu Y., Jauhari A., Nirmala E. S., Mullins W. A., Wang X., Li F., Carlisle D. L., Friedlander R. M. Neuronal melatonin type 1 receptor overexpression promotes M2 microglia polarization in cerebral ischemia/reperfusion-induced injury // *Neuroscience Letters*. 2023. 795. 137043. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.137043

27. Tozihi M., Shademan B., Yousefi H., Avci C. B., Nourazarian A., Dehghan G. Melatonin: a promising neuroprotective agent for cerebral ischemia-reperfusion injury // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023. 15. 1227513. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1227513

28. Liu Z. J., Ran Y. Y., Qie S. Y., Gong W. J., Gao F. H., Ding Z. T., Xi J. N. Melatonin protects against ischemic stroke by modulating microglia/macrophage polarization toward anti-inflammatory phenotype through STAT3 pathway // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2019. 25 (12). 1353-1362. DOI: 10.1111/cns.13261

29. Merlo S., Luaces J. P., Spampinato S. F., Toro-Urrego N., Caruso G. I., D'Amico F., Capani F., Sortino M. A. SIRT1 mediates melatonin's effects on microglial activation in hypoxia: in vitro and in vivo evidence // *Biomolecules*. 2020. 10 (3). 364. DOI: 10.3390/biom10030364

30. Sadanandan N., Cozene B., Cho J., Park Y. J., Saft M., Gonzales-Portillo B., Borlongan C. V. Melatonin-A Potent Therapeutic for Stroke and Stroke-Related Dementia // *Antioxidants* (Basel). 2020. (8). 672. DOI: 10.3390/antiox9080672

31. Wongprayoon P., Govitrapong P. Melatonin receptor as a drug target for neuroprotection // *Current Molecular Pharmacology*. 2020. 14 (2). 150-164. DOI: 10.2174/1874467213666200421160835

32. Spellicy S. E., Stice, S. L. Tissue and stem cell sourced extracellular vesicle communications with microglia // *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020. 17 (2). 357-368. DOI: 10.1007/s12015-020-10011-y

33. Hatakeyama M., Ninomiya I., Otsu Y., Omae K., Kimura Y., Onodera O., Fukushima M., Shimohata T., Kanazawa M. Cell therapies under clinical trials and polarized cell therapies in pre-clinical studies to treat ischemic stroke and neurological diseases: a literature review // International Journal of Molecular Sciences. 2020. 21 (17). 6194. DOI: 10.3390/ijms21176194

34. Sotomayor-Sobrinho M. A., Ochoa-Aguila, A., Méndez-Cuest L. A., Gómez-Acevedo C. Neuroimmunological interactions in stroke // Neurologia. 2019. 34 (5). 326-335. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.08.003

Информация об авторах

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-6487-9083, prof.osikov@yandex.ru

Шеломенцев Алексей Викторович – ассистент, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн (Россия, Челябинск), ORCID: 0009-0002-1710-3922, avschelomenzew18@mail.ru

Шишкова Юлия Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-8678-6267, shishkova_yulia@mail.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.32:633.88

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).586-594

Поступила в редакцию / Received 26.09.2024

ГРНТИ 68.35.43+76.31.33

Специальность ВАК 3.3.6

Принята к публикации / Accepted 08.11.2024

Научная статья

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ MELILÓTUS OFFICINÁLIS L. PALL. В МЕДИЦИНЕ

Абдушаева К. А., Абдушаева Я. М.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация В настоящее время отмечается спрос у населения на фитопрепараты, основанные на растительном сырье, так как большинство лекарственных растений содержат помимо витаминов различные биологически-активные вещества. Большинство фитопрепаратов зарекомендовали себя как безопасное лекарственное средство и малотоксичное по сравнению с химическими.

Melilotus officinalis (L.) Pall. представляет большой интерес для фармакологической промышленности во многих странах. В качестве лекарственного сырья используются сушеные верхние части растений донника. В листьях и стеблях содержится больше всего кумарина, кумаровой кислоты, дикумарола, мелилотины, эфирного масла и слизи. Кроме того, в растении обнаружены витамины С и В₄, сапонины, каротин, токоферол, белок, клетчатка, дубильные вещества, цимарин, смолы, флавоноиды, минералы, сахара, жироподобные вещества. Согласно литературным данным, препараты, полученные на основе кумарина, успокаивают центральную нервную систему, купируют судороги, снижают артериальное давление, улучшают кровоснабжение миокарда, головного мозга, органов брюшной полости, уменьшают отечность, купируют воспалительный процесс. Благодаря сложному составу биологически активных веществ растение донника лекарственного используется при очень широком перечне заболеваний центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и иммунной систем, при болезнях желудочно-кишечного тракта, в мочеполовой женской и мужской сферах, при ревматизме, артрозе, артрите и в гомеопатии.

Изучен химический состав донника в зависимости от фаз развития растений, что имеет большое практическое значение для поиска безопасных, эффективных, малотоксичных лекарственных средств. Литературные данные по изменению химического состава в динамике еще недостаточно изучены и не дают возможности правильно заготавливать растительное сырье. Следует отметить, что все исследования по этому вопросу относятся, главным образом, к доннику лекарственному второго года жизни.

Ключевые слова: лекарственные растения, биологически-активные вещества, сапонины, каротин, токоферол, белок, клетчатка

Для цитирования: Абдушаева К. А., Абдушаева Я. М. Использование *Melilotus officinalis* L. Pall. в медицине // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 586-594. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).586-594

Research Article

USE OF MELILÓTUS OFFICINÁLIS L. PALL. IN MEDICINE

Abdushaeva K. A., Abdushaeva Ya. M.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract Currently, there is a demand among the population for herbal remedies based on plant materials, since most medicinal plants contain various biologically active substances in addition to vitamins. Most herbal remedies have proven themselves to be safe and low toxic compared to chemical ones.

Melilotus officinalis (L.) Pall. is of great interest to the pharmacological industry in many countries. Dried upper parts of sweet clover plants are used as medicinal raw materials. The leaves and stems contain the most coumarin, coumaric acid, dicoumarol, melilotin, essential oil and mucus. In addition, vitamins C and B₄, saponins, carotene, tocopherol, protein, fiber, tannins, cymarin, resins, flavonoids, minerals, sugars, fat-like substances were found in the plant. According to literature data, remedies obtained based on coumarin calm

the central nervous system, stop convulsions, reduce blood pressure, improve blood supply to the myocardium, brain, abdominal organs, reduce swelling and stop the inflammatory process.

Due to the complex composition of biologically active substances, the plant of sweet clover is used for a very wide range of diseases of the central nervous, cardiovascular, respiratory, endocrine and immune systems, for diseases of the gastrointestinal tract, in the genitourinary female and male spheres, for rheumatism, arthrosis, arthritis and in homeopathy.

The chemical composition of sweet clover has been studied depending on the phases of plant development, which is of great practical importance for the search for safe, effective, low-toxic drugs. Literary data on changes in the chemical composition in dynamics have not yet been sufficiently studied, and do not allow the correct procurement of plant raw materials. It should be noted that all studies on this issue relate mainly to sweet clover of the second year of life.

Keywords: *medicinal plants, herbal remedies, biologically active substances, saponins, carotene, tocopherol, protein, fiber*

For citation: Abdushaeva K. A., Abdushaeva Ya. M. Use of *Melilotus officinalis* L. Pall. in medicine // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 586-594. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).586-594

Введение

Листья и цветы донника желтого (лекарственного) *Melilotus officinalis* L. Pall., человек широко использовал в народной медицине во многих странах мира. Плиний и Гален отмечали использование донника при воспалениях, язвах, опухолях в качестве вяжущего и смягчительного средства для наружного и внутреннего применения. Гиппократ рекомендовал применять цветки донника наружно при септических язвах. В энциклопедии траволечения описано наружное применение донника в качестве болеутоляющего средства при желудочной, головной боли и микозе.

В 70-х годах XX века широко применяли донник в качестве вяжущего средства при язвах и ревматизме, для внутреннего применения в качестве диуретического средства, при варикозах, тромботических поражениях, геморрое, ножных язвах и в травяных подушках [1].

В. Г. Купеев и др.; И. А. Сычев и др., отмечают, что в современной народной медицине настой травы донника лекарственного применяют при стенокардии, тромбозе коронарных сосудов, бронхитах, бронхиальной астме, болях в области сердца, воспалении яичников, скудных и болезненных менструациях, отеках, циститах [2, 3]. П. С. Чиков, обобщая сведения о лекарственных растениях, описывает донник как успокаивающее средство при бессоннице и мигрени, как спазмолитическое средство, при метеоризме [1]. Также применяют настой травы от кашля и болей в животе, смесь с цветками мать-и-мачехи, травы манжетки, пьют поровну - при воспалении яичников. Трава донника лекарственного обладает молокогонным средством - ее рекомендуют кормящим матерям.

Фитотерапия в 21 веке интенсивно развивается и спрос на препараты неизменно растет. Продолжительное применение растительных препаратов имеет ряд преимуществ в целях профилактики на ранних стадиях заболеваний – поддерживается лечебный эффект и снижаются его побочные явления.

В условиях Северо-Западного региона широко распространен донник белый и желтый (лекарственный), которые являются перспективным сырьем для создания фитопрепаратов [4, 5]. Родовое название происходит от греческого «melilotos»: «meli» – мед, «lotos» в период цветения имеет характерный сладкий запах и привлекает пчел [6].

Надземная часть растений донника содержит кумарины, фенольные соединения, флавоноиды, дубильные вещества, производные пурина, азотистые основания, каротиноиды, жироподобные вещества, белок, эфирное масло, макро- и микроэлементы. Г. П. Яковлев, установил, что кумарины – одна из групп биологически активных соединений травы донника (*Herba Meliloti*) [7].

У донника имеется большое разнообразие фармакологических свойств, однако на аптечном рынке отсутствуют препараты на его основе и растение не включено в отечественную фармакопею [8]. Фитохимическое исследование растений донника актуально в наши дни, так как представляет интерес изучения его с целью использования в качестве растительного сырья для фармакологической промышленности.

Цель работы: изучить химический состав дикорастущих растений донника, произрастающего в условиях Новгородской области и дальнейшее использование его для создания фитопрепаратов.

Возникла необходимость оптимизировать аналитические методы контроля и усовершенствовать требования к качеству растительного сырья. Применяемая в Европейской фармакопее методика определения кумарина методом ВЭЖХ недостаточно объективна, поскольку не учитывается содержание в растительном сырье гликозид кумарина (мелилотозид), обладающего биологической активностью, аналогичной кумарину [9, 10].

Объекты и методы исследования

Объектом исследования являлась воздушно-сухая масса растений донника белого и желтого. Для заготовки растительного сырья срезали хорошо облиственные тонкостебельные верхушки и боковые побеги длиной около 30 см в фазе начала бутонизации и в единичное и полное цветение растений (рисунок 1).

Сбор сырья проводили в сухую погоду около 10 часов утра, во время отсутствия утренней росы, поскольку влажное сырье темнеет, и могут происходить процессы самосогревания. Сушку производили воздушно-теневым способом при температуре от 22 до 24°C. Качество воздушно сухой массы определяли по ломкости побегов. Качество пересушенного сырья снижается в результате осыпания листочков.

По методике «Общие методы анализа лекарственного растительного сырья» определяли следующие показатели в %: влажность СВ, общая зола, зола, нерастворимая в растворе 10% хлористоводородной кислоты, органические и минеральные примеси, экстрактивные вещества.

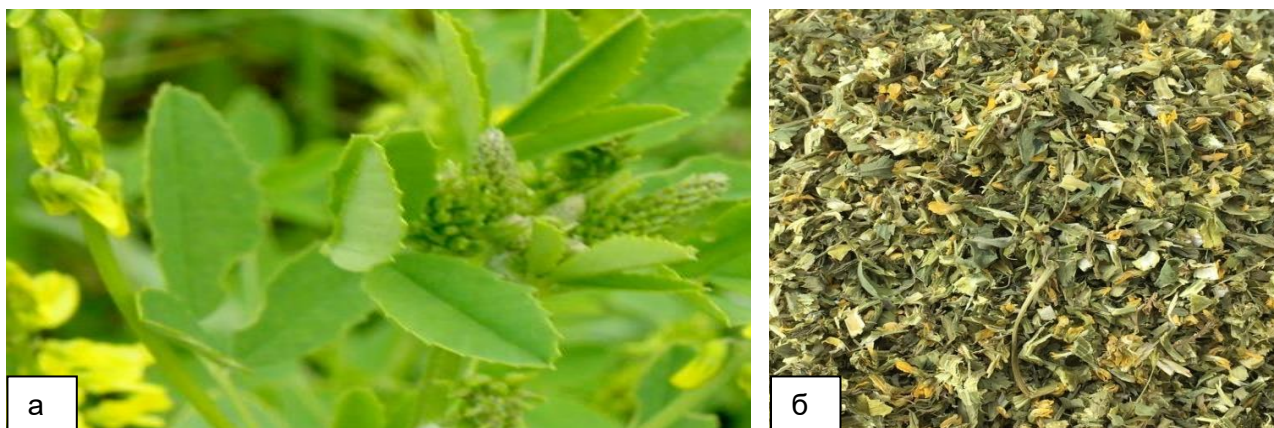


Рисунок 1. Сырье растений донника для заготовки: а - сырая масса; б - воздушно сухая масса

По общепринятым методикам С. А. Минина и др., А. В. Симонян и др. идентифицируют кумарины по характерной флюоресценции в УФ свете или их проявляют хромогенными реактивами [11-13]. В качестве проявляющих реактивов применяли 1% спиртовой раствор хлорида алюминия, 10% раствор щелочи или пары аммиака.

Результаты исследования

Изучение химического состава донника в зависимости от фаз развития растений имеет большое практическое значение, дающее рекомендации для правильного его использования. Литературные данные по изменению химического состава в динамике еще недостаточно изучены, и не дают возможность правильно заготавливать растительное сырье. Следует отметить, что все исследования по этому вопросу относятся, главным образом, к доннику второго года жизни.

Нами установлено, что происходит резкое изменение его химического состава, и особенно это отмечалось в первую половину вегетации, до начала цветения.

Химический состав растений подвержен значительным колебаниям и изменяется в зависимости от вида, мест произрастания и фазы вегетации. Растения донника в ранние фазы вегетации содержат не только полноценный белок и витамины, но в небольших количествах клетчатку, где мало лигнина, благодаря чему она хорошо переваривается (таблица 1).

Все белки имеют высокий молекулярный вес и обладают коллоидными свойствами. Они имеют различную растворимость в воде – от практически нерастворимого кератина до высоко растворимого альбумина. Свободных аминокислот особенно много в зеленой массе растений на ранних стадиях вегетации.

По мере роста растений практически у всех видов донника происходит одревеснение нижней части главного побега, что приводит к опаданию листьев и уменьшению процента облиственности в целом. Существует прямая зависимость

между содержанием белка и облиственностью растения; количество клетчатки изменяется мало, так же, как и золы. В побегах первого порядка с возрастом растения сильно уменьшается количество белка и увеличивается содержание клетчатки. В период полного цветения безазотистые экстрактивные вещества остаются почти без изменения, содержание же клетчатки сильно увеличивается. Этот характер изменчивости веществ в доннике в процессе его развития подтверждается и всеми последующими работами для различных видов донника [5, 14].

Так же установлено, что соотношение листьев и стеблей в процессе развития растения сильно меняется в сторону уменьшения соотношения листьев к стеблям.

Огрубления стеблей донника происходит между фазой бутонизации и началом цветения. Отсюда следует практический вывод, что лучшим временем для уборки донника является фаза до появления цветочных почек или момент их появления, и как крайность можно допускать развитие бутонов.

В группу биологически активных соединений растений донника входит кумарин. Содержание кумарина в растительном сырье по разным источникам варьирует от 0,3 до 0,9% [6]. Растения донника содержат от 0,5 до 0,9% мелилотозид (бета-глюкозид цис-о-кумаровой кислоты), который гидролизует до кумарина и обладает соответствующей активностью. Суммарное содержание свободного и связанного кумарина в растительном сырье составляет от 0,4 до 1,5% [6].

Кумарин, находящийся в растениях донника, так же как и другие выше перечисленные вещества, подвержен изменениям по фазам вегетации. В ранний период развития растений донника (ветвление), когда облиственность побегов выше 60%, тогда содержится небольшое количество кумарина, а в фазу единичного цветения его содержание увеличивается. Минимальное количество кумарина отмечено в фазу полной спелости семян (таблица 2).

Анализируя, динамику накопления кумарина нами установлено, что больше всего кумарин накапливается в листьях (фаза полного цветения), где происходит энергичный синтез веществ. Образуясь в листьях, кумарин распространяется по всем частям растения. Листья составляют примерно одну треть всего растения к моменту начала цветения растений донника.

Кумарины обладают антикоагулянтными свойствами [2]. Дикумарол был предложен как препарат для профилактики и лечения тромбозов и тромбофлебитов. Он впервые был обнаружен в старом лежалом сене, в котором много было донника. На основе дикумарола получены синтетические препараты, обладающие более высокими антикоагулянтными свойствами. Ряд кумаринов стимулируют ЦНС, проявляют антимикробное, противогрибковое действие, некоторую противоопухолевую активность, снимают спазмы гладкой мускулатуры [15], обладают мочегонными, желчегонными и гипотензивными свойствами, понижают свертываемость крови, что помогает при лечении тромбофлебитов, сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Таблица 1. Динамика веществ в доннике во второй год жизни, % на сухое вещество

Фаза развития	Гигроскопическая вода	Белок	Жир	Безазотистые экстрактивные вещества	Клетчатка	Зола
Донник желтый						
Бутонизация	7,56	21,11	3,04	40,12	24,43	9,09
Единичное цветение	7,44	19,47	3,11	39,45	29,24	8,82
Полное цветение	6,72	15,55	2,94	40,21	30,43	7,16
Начало созревания семян	5,84	12,41	2,23	40,24	32,58	5,64
Донник белый						
Бутонизация	7,68	20,23	3,07	40,09	24,54	9,18
Единичное цветение	7,54	16,88	3,08	39,87	28,33	8,69
Полное цветение	6,89	15,79	2,88	40,46	31,09	7,05
Начало созревания семян	5,74	12,01	2,41	40,69	32,76	5,31

Таблица 2. Содержание кумарина в растениях донника желтого, %

Фаза развития	Облиственность, %	Содержание кумарина		
		Листья	Стебли	Все растение
Ветвление (весеннее отрастание)	63,4	0,44	0,51	0,48
Бутонизация	58,4	0,56	0,42	0,54
Единичное цветение	53,7	0,77	0,39	0,47
Полное цветение	45,3	0,82	0,23	0,32
Молочная зрелость семян	42,6	0,43	0,14	0,23
Полная спелость семян	23,8	0,49	0,07	0,18

Заключение

Таким образом, кумарины характеризуются разнообразным действием на организм человека, однако широкого использования в медицине они не получили из-за отсутствия оптимальных лекарственных форм, создание которых затруднено плохой растворимостью кумаринов в воде. Поэтому дальнейшее исследование кумарина и его производных у растений донника и создание препаратов на их основе является перспективным.

Список литературы

1. Бубенчикова В. Н., Дроздова И. Л. Изучение состава фенольных соединений донника лекарственного методом ВЭЖХ // Химико-фармацевтический журнал. 2004. 38 (4). 24-25. DOI: 10.30906/0023-1134-2004-38-4-24-25
2. Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения РФ. 13-е издание. Москва, 2015. Т. 2. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol2/>, Т. 3. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol3/> (Дата обращения: 22.08.2024).

3. Дикорастущие лекарственные растения России: сбор, сушка, подготовка сырья: сборник инструкций / составители: Н. И. Сидельников, Л. Н. Зайко, А. В. Быков, Н. Б. Фадеев. Москва: ВИЛАР, 2015. С. 92-94.
4. Есбатыр А. Е., Корулькин Д. Ю. Выделение кумаринов для использования в фармацевтической промышленности // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2016. 4. 320-322.
5. Ефремов А. А., Зыкова И. Д., Целуковская М. М. Компонентный состав биологически активных веществ донника лекарственного // Химия растительного сырья. 2012. 3. 111-114.
6. Купеев В. Г., Купеев, Е. В., Тимошина Н. А. Клиническая эффективность и теоретическая обоснованность лазерофореза в лечении сердечно-сосудистых патологий // Современные проблемы науки и образования. 2006. 5. 93-96.
7. Минина С. А., Каухова И. Е. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 559 с.
8. Невидомова Е. В., Невидомова М. А., Невидомов А. М. Ценопопуляция донника лекарственного (*Melilotus officinalis* L.) в антропогенно нарушенных ассоциациях Нижегородского мегаполиса // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015. 12. 18-23.
9. Симонян А. В., Саламатов А. А., Покровская Ю. С., Аванесян А. А. Использование нингидриновой реакции для количественного определения α -аминокислот в различных объектах: методические рекомендации. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2007. 106 с.
10. Сычев И. А., Смирнов В. М., Подколзин Г. В. Действие полисахаридов донника желтого на систему кроветворения в норме и при патологии // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2007. 1 (1). 50-58.
11. Чиков П.С. Лекарственные растения. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина, 2002. 496 с.
12. Яковлев Г. П. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения: учебное пособие. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2010. 863 с.
13. Abdushaeva Ya. M., Shtro O. V., Vetkina A. V. Vegetable resources monitoring as the regions raw material base effective management tool // European Proceedings of Social and Behavioural Sciences. 2019. 77. 407-413. DOI: 10.15405/epsbs.2019.12.05.49
14. Suhail A. M., Mohtasheem M., Azhar I., Ahmed S. W., Bano H. Chemical constituents from *Melilotus officinalis* // Basic and Applied Sciences. 2008. 4 (2). 89-94.
15. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba: Assessment report for the development of community monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the list/ Doc. Ref. EMEA/HMPC354183/2007. London, 2008. 38 p.

References

1. Bubenchikova, V. N., Drozdova I. L. Study of the composition of phenolic compounds of sweet clover by HPLC [Izucheniye sostava fenol'nykh soyedineniy donnika lekarstvennogo metodom VEZHKH] // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2004. 38 (4). 24-25.
2. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. 13 ed. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. Vol. 2 URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol2/> Vol. 3 URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol3/> (Accessed: 22.08.2024).
3. Dikorastushchiye lekarstvennyye rasteniya Rossii: sbor, sushka, podgotovka syr'ya: sbornik instruktsiy [Wild medicinal plants of Russia: collection, drying, preparation

of raw materials. Collection of instructions] / compiled by: N. I. Sidelnikov, L. N. Zaiko, A. V. Bykov, N. B. Fadeev. Moscow: VILAR, 2015. P. 92-94.

4. Esbatyr A. E., Korulkin D. Yu. Vydeleniye kumarinov dlya ispol'zovaniya v farmatsevticheskoy promyshlennosti [Isolation of coumarins for use in the pharmaceutical industry] // Newsletter of KazNMU. 2016. 4. 328-330.

5. Efremov A. A., Zykova I. D., Tselukovskaya M. M. Komponentnyy sostav biologicheskii aktivnykh veshchestv donnika lekarstvennogo [Component composition of biologically active substances of sweet clover] // Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 2012. 3. 111-114.

6. Kupeev V. G., Kupeev, E. V., Timoshina N. A. Klinicheskaya effektivnost' i teoreticheskaya obosnovannost' lazeroforeza v lechenii serdechno-sosudistyykh patologiy [Clinical efficacy and theoretical validity of laser phoresis in the treatment of cardiovascular pathologies] // Modern problems of science and education. 2006. 5. 93-96.

7. Minina S. A., Kaukhova I. E. Khimiya i tekhnologiya fitopreparatov: uchebnoye posobiye [Chemistry and technology of herbal preparations]. 2nd ed., revised. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 559 p.

8. Nevidomova E. V., Nevidomova M. A., Nevidomov A. M. Tsenopopulyatsiya donnika lekarstvennogo (*Melilotus officinalis* L.) v antropogenno narushennykh assotsiatsiyakh Nizhegorodskogo megapolisa [Cenopopulation of sweet clover (*Melilotus officinalis* L.) in anthropogenically disturbed associations of the Nizhny Novgorod megalopolis]. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2015. 12. 18-23.

9. Simonyan A. V., Salamatov A. A., Pokrovskaya Yu. S., Avanesyan A. A. Ispol'zovaniye ningidrinovoy reaktsii dlya kolichestvennogo opredeleniya α -aminokislot v razlichnykh ob'yektakh: metodicheskiye rekomendatsii [Using the ninhydrin reaction for the quantitative determination of α -amino acids in various objects: methodical recommendations]. Volgograd, 2007. 106 p.

10. Sychev I. A., Smirnov V. M., Podkolzin G. V. Deystviye polisakharidov donnika zheltogo na sistemu krovetvoreniya v norme i pri patologii [The effect of yellow sweet clover polysaccharides on the hematopoietic system in norm and pathology] // I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2007. 1 (1). 50-58.

11. Chikov P. S. Lekarstvennyye rasteniya [Medicinal plants]. 4th ed., revised and enlarged. Moscow: Medicine, 2002. 496 p.

12. Yakovlev G. P. Farmakognoziya. Lekarstvennoye syr'ye rastitel'nogo i zhivotnogo proiskhozhdeniya: uchebnoye posobiye [Pharmacognosy. Medicinal raw materials of plant and animal origin: a tutorial]. St. Petersburg: SpetsLit, 2010. 863 p.

13. Abdushaeva Ya. M., Shtro O. V., Vetkina A. V. Vegetable resources monitoring as the regions raw material base effective management tool // European Proceedings of Social and Behavioural Sciences. 2019. 77. 407-413. DOI: 10.15405/epsbs.2019.12.05.49

14. Suhail A. M., Mohtasheem M., Azhar I., Ahmed S. W., Bano H. Chemical constituents from *Melilotus officinalis* // Basic and Applied Sciences. 2008. 4 (2). 89-94.

15. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba: Assessment report for the development of community monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the list/ Doc. Ref. EMEA/HMPC354183/2007. London, 2008. 38 p.

Информация об авторах

Абдушаева Ксения Алексеевна – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0005-0543-0143, yaroslava-66@mail.ru

Абдушаева Ярослава Михайловна – доктор биологических наук, доцент, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID 0000-0003-2350-3658, yaroslava-66@mail.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.2:614.27:616.211

ГРНТИ 76.31.33+76.29.54

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).595-608

Специальность ВАК 3.3.3

Поступила в редакцию / Received 30.09.2024

Принята к публикации / Accepted 31.10.2024

Научная статья

ТОПИЧЕСКИЕ НАЗАЛЬНЫЕ ДЕКОНГЕСТАНТЫ: АССОРТИМЕНТ И АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Антропова Г. А., Егорова Е. С.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация Проблема распространенности заболеваний верхних дыхательных путей, в том числе острого и хронического риносинусита, требует наличия своевременной качественной медицинской и фармацевтической помощи. Деконгестанты являются основой терапии риносинуситов. Представлены результаты изучения ассортимента адреномиметиков (код R01AA). Набор сосудосуживающих назальных лекарственных препаратов характеризуется широтой ассортимента, на фармацевтическом рынке представлено 15 международных непатентованных наименований и их комбинаций. Для облегчения дыхания пациенты часто самостоятельно применяют безрецептурные сосудосуживающие средства в виде различных лекарственных форм, при этом важным является своевременная помощь фармацевтического работника. При выборе препарата для лечения острого и хронического ринита одним из основополагающих факторов является длительность терапевтического действия и отсутствие побочных явлений. Применением всего дважды в сутки объясняются лидирующие позиции оксиметазолина среди современных деконгестантов. В статье показаны процессы значительного увеличения выпуска оксиметазолина в разнообразных лекарственных формах. Фармацевтический рынок имеет достаточный ассортимент деконгестантов в виде современных лекарственных форм.

Ключевые слова: *ассортимент лекарственных средств, деконгестанты, хронический риносинусит, ринит, адреномиметики, государственный реестр лекарственных средств, фармацевтический рынок*

Для цитирования: Антропова Г. А., Егорова Е. С. Топические назальные деконгестанты: ассортимент и аспекты применения // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 595-608. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).595-608

Research Article

TOPICAL NASAL DECONGESTANTS: RANGE AND APPLICATION ASPECTS

Antropova G. A., Egorova E. S.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract The problem of the prevalence of upper respiratory tract diseases, including acute and chronic rhinosinusitis, requires timely, high-quality medical and pharmaceutical care. Decongestants are the basis of rhinosinusitis therapy. The results of studying the range of adrenomimetics (code R01AA) are presented. The set of vasoconstrictive nasal medication is characterized by a wide range, 15 international nonproprietary names (INN) and their combinations are represented on the pharmaceutical market. To facilitate breathing, patients often independently use over-the-counter vasoconstrictors in the form of various dosage forms, while timely assistance from a pharmaceutical worker is important. When choosing a drug for the treatment of acute and chronic rhinitis, one of the fundamental factors is the duration of the therapeutic effect and the absence of side effects. Oxymetazoline's leading position among modern decongestants is explained by its use only twice a day. The article shows the processes of a significant increase in the release of oxymetazoline in various dosage forms. The pharmaceutical market has a sufficient range of decongestants in the form of modern dosage forms.

Keywords: *range of medicines, decongestants, chronic rhinosinusitis, rhinitis, adrenomimetics, State Register of Medicines, pharmaceutical market*

For citation: Antropova G. A., Egorova E. S. Topical nasal decongestants: range and application aspects // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 595-608. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).595-608

Введение

Болезни органов дыхания различной этиологии и патогенеза относятся к группе высоко распространенных заболеваний в Российской Федерации [1]. В период с 2000 года по 2021 год относительное увеличение заболеваемости составило 28,3% [2]. Проблема распространенности патологии верхних дыхательных путей, в том числе носа и околоносовых пазух, рассматривалась рядом авторов. Актуальные данные по годовой распространенности от 5% до 15%, а также рекомендации по оказанию помощи при остром и хроническом риносинусите представлены в руководстве EPOS 2020 – Европейском согласительном документе по риносинуситу и назальным полипам [3].

Проведенные исследования подтверждают роль слизистой оболочки полости носа в формировании активного противовирусного ответа на внедрение инфекции. Появление воспаления с включением эпителиальных клеток полости носа вызывает повреждение клеток [4]. Возникает отек слизистой оболочки, застойные явления, повышенная продукция слизи, что приводит к блокаде соустьев пазух, и развитию поствирусного или бактериального риносинусита.

Острый синусит в РФ ежегодно переносят свыше 10 млн. человек [5], при этом часть населения, минуя врача, обращается за помощью в аптеки. В структуре заболеваний ЛОР – стационаров синусит составляет от 15 до 40% [5]. В детской практике несвоевременное лечение ринита, синусита, аденоидита часто приводят к хронизации процесса, внутриглазничным и внутричерепным осложнениям, сепсису [6].

Хронический риносинусит, при котором симптомы проявляются свыше 12 недель [3], поражает от 5 до 12% населения, вызывая потерю трудоспособности, что отрицательно воздействует на экономику [7]. По обобщенным данным об эпидемиологии хронического риносинусита [8], показатель его распространенности остается довольно высоким и составляет примерно 5%, из которых 30% приходится на хронический полипозный риносинусит [9].

Хронический риносинусит развивается под влиянием как внешних (инфекционный фактор, окружающая среда, аллергены, травмы), так и внутренних факторов (аутоиммунный фактор, пороки развития челюстно-лицевой области, сопутствующие состояния: бронхиальная астма, ожирение и др.) [10].

Риносинусит, особенно хронический, приводит к ухудшению качества жизни пациента, а также вызывает значительные расходы здравоохранения на его лечение [11].

Системный анализ публикаций, проведенный Лазаревой Л. с коллегами, показал наличие воздействия коморбидных проявлений назальной обструкции, а

также инфекционных агентов, токсинов при хроническом риносинусите на центральные отделы головного мозга с формированием латентного нейровоспаления, проявляющегося различными когнитивными расстройствами, как легкими, так и выраженными (болезнь Альцгеймера) [12].

Для облегчения дыхания пациенты вынуждены часто прибегать к применению сосудосуживающих средств в виде различных лекарственных форм (капли, спреи). В ежедневной практике оториноларинголога местные деконгестанты короткого действия являются часто назначаемыми препаратами (диагностические процедуры, лечебные цели).

При длительном применении лекарственных препаратов (ЛП), при нерациональном использовании, возникают различные нежелательные реакции, могут развиваться местные и системные побочные эффекты. К тому же, деконгестанты, в основном, относятся к препаратам безрецептурного отпуска, что позволяет пациентам использовать их самостоятельно, не всегда правильно, без назначения врача или рекомендаций фармацевтического работника. Для пациентов более доступными являются аптеки и фармацевтические специалисты, которые могут способствовать эффективным мерам ответственного самолечения населения, что имеет важные последствия для здоровья и экономики в целом.

Цель исследования: рассмотреть позиции топических назальных ЛП, а именно, альфа-адреномиметиков на фармацевтическом рынке, разрешенных к медицинскому применению в РФ, изучить наличие в ассортименте фармацевтических компаний линейки препаратов, позволяющих получить конкурентное преимущество; а также определить роль фармацевтической помощи при оказании консультирования пациентов при выборе деконгестантов. Исследовать структуру ассортимента и провести мониторинг оборота лекарственных средств (ЛС), содержащих деконгестанты, на примере оксиметазолина на российском фармацевтическом рынке.

Материалы и методы

Для проведения данного исследования использованы ситуационный и описательно-аналитический методы; проведен контент-анализ официальных источников информации: Государственный реестр ЛС; Регистр ЛС России; а также публикаций с использованием баз данных: PubMed, Russian Science Citation Index, Springer, Scopus, Scientific Research, Crossref, eLibrary.

Результаты исследования и их обсуждение

К лекарственным средствам (ЛС) деконгестантов и других препаратов для местного применения в соответствии с анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификацией (код R01A) относится большая группа препаратов: R01AA – Адреномиметики; R01AB – Адреномиметики в комбинации с другими препаратами

(исключая кортикостероиды); R01AC – Противоаллергические препараты; R01AD – Кортикостероиды; R01AX – Прочие препараты для местного применения при заболеваниях носа [13]. Местное действие, а иногда и системное фармакотерапевтическое действие (кальцитонин и десмопрессин) обеспечивает интраназальный путь введения ЛС [14]. Интраназальный путь введения позволяет быстро и локально устранить отек полости носа, предотвратить осложнения (гайморит, отит и другие) при остром риносинусите.

Для лечения риносинусита применяются различные ЛС, их комбинации, фитотерапия и процедуры (промывание, упражнения). По уровню доказательности использование деконгестантов (пероральные/назальные) по лечению острого вирусного риносинусита относится к уровню LA по системе GRADE (Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций) — метода оценки достоверности научных данных в сфере здравоохранения [15]. По рекомендациям GRADE данные свидетельствуют о том, что многократное использование деконгестантов может оказывать небольшое положительное влияние на объективные показатели заложенности носа у взрослых с простудой, не увеличивают риск нежелательных явлений у взрослых в краткосрочной перспективе. При лечении острого поствирусного риносинусита у взрослых уровень доказательности LB, так как таких исследований не проводилось; но, назальные деконгестанты могут быть эффективны для улучшения мукоцилиарного клиренса на протяжении всей острой фазы заболевания [3, 7].

В группу деконгестантов в соответствии с АТХ классификацией под кодом R01AA включены адреномиметики в назальной форме. Представленный на российском рынке набор сосудосуживающих назальных ЛП довольно широк. В АТХ-классификации они представлены пятнадцатью МНН и их комбинациями. Контент-анализ информационной базы государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) показал, что зарегистрированы препараты по 6 МНН: фенилэфрин (R01AA04), оксиметазолин (R01AA05), ксилометазолин (R01AA07), нафазолин (R01AA08), трамазолин (R01AA09) и туаминогептан (R01AA11). Такие как циклопентамин (R01AA01), эфедрин (R01AA02), тетризолин (R01AA06), метизолин (R01AA10), феноксазолин (R01AA12), тимазолин (R01AA13), эпинефрин (R01AA14) и инданазолин (R01AA15) на российском фармацевтическом рынке не представлены и не имеют зарегистрированных торговых наименований (ТН).

Монопрепараты α 1-адреномиметика фенилэфрина представлены под четырьмя ТН, безусловным флагманом в данной группе является назол бэби. Гораздо чаще фенилэфрин встречается в комбинированных препаратах: зарегистрировано 15 ТН. Его сочетание с антагонистом H1-гистаминовых рецепторов диметинденом входит в ассортиментный портфель таких российских фармкомпаний как АО «Хелеон Рус», ООО «Герта», ООО «Гротекс», АО «Вертекс».

Комбинация дексаметазон+неомицин+полимиксин В+фенилэфрин зарегистрирована под 2 ТН: полидекса с фенилэфрином и синусэфрин. В отличии от всех других назальных адреномиметиков, являющихся ОТС-препаратами, такое сочетание относится к Rx-отпуску.

Нафазолин, несмотря на значительные нежелательные реакции и очевидные ограничения при использовании, до сих пор удерживает свои позиции на фармацевтическом рынке. Он представлен 15 ТН, наиболее популярны среди которых нафтизин и санорин.

Наибольшим количеством ТН отличается ксилометазолин. Зарегистрировано 44 монокомпонентных препарата без учёта лекарственной формы, дозировки и фасовки и 16 комбинированных средств с ксилометазолином. Держателем регистрационного удостоверения (РУ) и производителем в подавляющем большинстве случаев являются отечественные фармацевтические компании.

При выборе препарата для лечения острого и хронического ринита одним из основополагающих факторов является длительность терапевтического действия. У ксилометазолина она составляет 6-8 часов, при этом частота дневного применения – 3-4 раза. Более продолжительный эффект характерен для оксиметазолина – до 12 часов, его достаточно инстиллировать дважды в сутки [16]. Этим во многом объясняются его лидирующие позиции среди современных деконгестантов.

Оксиметазолин на фармацевтическом рынке представлен 36 ТН. Как и в случае с другими МНН отдаётся предпочтение двум лекарственным формам: спрей назальный (дозированный) и капли назальные. Спрей удобен при использовании, уменьшает риск передозировки, равномерно распределяет препарат и даёт более быстрый эффект. Капли подходят для детей раннего возраста, так как в этом возрасте применение спреев ограничено. Также капли рекомендуют при гайморите, синусите, пожилым и людям с психическими заболеваниями.

Отечественные фармацевтические компании ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика», ООО «Вест», ОАО «Марбиофарм», ООО «Випс-мед», ООО «Герта», АО «ПФК Обновление» и ООО «Женел РД» зарегистрировали исчерпывающий ряд дозировок оксиметазолина для всех возрастных групп пациентов: 0,01% раствор – для детей от 0 до 1 года, 0,025% – для детей от 1 года до 6 лет; 0,05% – для детей старше 6 лет и взрослых (таблица 1). Большинство производителей выпускают оксиметазолин по 5, 10, 15 и 20 мл. Принимая во внимание ограничение длительности использования данных средств, препарат в фасовке по 5 мл вполне должен обеспечить один курс лечения.

Для значительной части ТН держателем РУ и производителем является одна и та же организация. Исключения составляют викс синекс, оксилаин рино, отривин экспресс, ранкоф рино, снупик и некоторые другие препараты (таблица 1).

Таблица 1. Препараты оксиметазолина (R01AA05) по состоянию на октябрь 2024 года (по данным Государственного реестра лекарственных средств)

Торговое наименование	Держатель (владелец) РУЛП	Производитель	Лекарственная форма назальная	Дозировка	Фасовка, мл
Викс Синекс	ООО «Проктер энд Гэмбл Дистрибуторская Компания, Россия	Тева Чешские Предприятия с.р.о., Чешская республика	спрей	25 мкг/доза	15
Назоспрей	ЗАО «Лекко», Россия		спрей	0,05%	15
Несопин	ОАО «Синтез», Россия		спрей	0,05%	10, 20
Нокспрей	СП «Сперко Украина», Украина		спрей	0,05%	20
Оксилайн Рино	ООО «Стмфарм», Россия	ТОО «Досфарм», Казахстан	спрей	0,05% 0,025%	10, 15
Оксиметазолин	ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика», Россия		капли	0,05% 0,025% 0,01%	10, 15, 20, 25
Окиметазолин	ООО «Вест», Россия	ОАО «Самара-медпром», Россия	капли	0,05% 0,025% 0,01%	10, 15, 20, 25
Оксиметазолин	ООО «ЮжФарм», Россия		спрей	0,05%	10, 15, 20
Оксиметазолин	ООО «Микфетин», Россия	ООО «Тульская фарм. фабрика» ООО «Випс-мед» ООО «ЮжФарм»	спрей	0,025% 0,05%	10, 15, 20
Оксиметазолин	ОАО «Марбиофарм», Россия		капли	0,01% 0,025% 0,05%	5, 10, 15
Оксиметазолин	ООО «Випс-мед», Россия		капли	0,01% 0,025% 0,05%	5, 10, 15
Оксифлурин НС	ООО «Оксифлу-рин», Россия	ООО «Тульская фарм. фабрика» ООО «Випс-мед» ООО «ЮжФарм»	спрей	0,025% 0,05%	10, 15, 20
Оксифрин герта	ООО «Герта», Россия	ООО «Гротекс», Россия	спрей	11, 25; 22,5 мкг/доза	10, 15
Оксифрин	ООО «Гротекс», Россия		капли	0,01%	5
Отривин Экспресс	АО «Хелеон Рус», Россия	Хелеон КХ САРЛ, Швейцария	спрей спрей с ароматом ментола	35 мкг/доза	10
Ранкоф Рино	ООО «Герта», Россия	ООО «Гротекс», Россия	капли	0,01% 0,025% 0,05%	5, 10
Риксинт рино	ООО «Герта», Россия	ООО «Гротекс», Россия	капли	0,01% 0,025%	5, 10

Торговое наименование	Держатель (владелец) РУЛП	Производитель	Лекарственная форма назальная	Дозировка	Фасовка, мл
				0,05%	
Ринделит окси	АО «ПФК Обновление», Россия		капли	0,01%	1
				0,025%	2, 10
				0,05%	10
			спрей	22,5 мкг/доза	10, 15
Снуппик	ШТАДА Арцнай-миттель АГ, Германия	Хеомомонт Д.О.О., Черногория	капли	0,01%	5
Солназол	ООО «Женел РД», Россия	ОАО «Самара-медпром», Россия	капли	0,01%	10, 15, 20, 25
				0,025%	
				0,05%	
Флюстоприно	АО «ПРОФИТ МЕДИКА», Россия	ООО «Тульская фарм. фабрика» ООО «Випс-мед» ООО «ЮжФарм»	спрей	0,025%	10, 15, 20
				0,05%	
Сопиоксим кап	АО «Усолье-Сибирский химфармзавод», Россия		капли	0,01%	10
				0,025%	
				0,05%	
Сопиоксим С	АО «Усолье-Сибирский химфармзавод», Россия		спрей	0,025%	15
				0,05%	

Препараты оксиметазолина относятся к весьма мобильному сегменту рынка. Только в течение последнего года было приостановлено действие РУ на три препарата: риксинт назаль, риноргол рино и риалор рино. При этом в 2024 году получили РУ на оксиметазолин нордум и оксиметазолин АВВА.

Высокая конкуренция на рынке деконгестантов приводит к необходимости применения различных механизмов привлечения покупателей и формирования у них приверженности именно к своему препарату. Наличие в ассортименте фармацевтической компании линейки препаратов позволяет получить конкурентное преимущество. В номенклатуре оксиметазолинов можно выделить 5 товарных линеек: африны, називины, назолы, риноксилы и риностыпы. Длины товарных линеек невелики и составляют 2-3 позиции (таблица 2).

Страна-производитель спреев африн – Канада, при этом держателем РУ является Байер Консьюмер (Швейцария). Африны выпускаются в одной дозировке (0,05%) и в одной фасовке (15 мл). Позиции в линейке спреев африн отличаются составом вспомогательных веществ. Африн представлен классическим составом без дополнительных компонентов. Африн экстро содержит ментол, камфору и цинеол, которые вызывают ощущение охлаждения слизистой носа. В состав африна увлажняющего входит глицерол, способствующий удержанию влаги, что помогает обеспечить увлажнение сухой слизистой носа.

Средства називин широко представлены на российском рынке. Большой ряд дозировок и наличие различных лекарственных форм позволяют подобрать препарат для любого возраста. Називин зарегистрирован в двух лекарственных формах: спрей назальный и капли назальные. Линейка Називин Сенситив не содержит бензалкония хлорид, что способствует снижению риска побочных реакций.

Таблица 2. Товарные линейки оксиметазолина по состоянию на октябрь 2024 года (по данным Государственного реестра лекарственных средств)

Торговое наименование	Держатель (владелец) РУЛП	Производитель	Лекарственная форма назальная	Дозировка	Фасовка, мл
Африн	Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария	Делфарм Монреаль Инк., Канада	спрей	0,05%	15
Африн увлажняющий			спрей	0,05%	
Африн экстро			спрей	0,05%	
Називин	Пи энд Жи Хелс Джермани ГмбХ, Германия	Софаримекс-Индустрия Кимика э Фармасуэтика С.А., Португалия	спрей	22,5 мкг/доза	10
			капли	0,01%	5
				0,025%	10
				0,01%	
Називин Сенситив	Пи энд Жи Хелс Джермани ГмбХ, Германия	Фамар Хелс Кеа Сервисез Мадрид С.А.У., Испания	спрей	11,25;22,5 мкг/доза	10
			капли	0,01%	5
Назол	АО «Байер», Россия	Институт де Ангели С.р.Л., Италия	спрей	0,025 мг/доза	10
Назол Адванс			спрей		
Риноксил ментол	КП «Флумед-фарм» ООО, Молдова	КП «Флумед-фарм» ООО, Молдова	спрей	0,05%	10
Риноксил окси			капли	0,01%	5
				0,025%	10
				0,05%	
Риноксил плюс		спрей	0,05%	15	
Риностоп Экстра	АО «Отисифарм», Россия	ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия	капли	0,01%	5, 10, 15
				0,025%	
				0,05%	
			спрей	0,025%	15
				0,05%	
Риностоп Экстра с ментолом и эвкалиптом	АО «Отисифарм», Россия	ОАО «Фармстандарт-Лексредства»	спрей	22,5 мкг/доза	10, 15

АО «Байер» (Россия) владеет РУ на препараты назол и назол адванс. Они выпускаются в форме спрея назального 0,025 мг/доза – 10 мл. Препараты отличаются составом вспомогательных компонентов. Назол адванс содержит ментол, эвкалипitol и камфору, что позволяет усилить противоотечное и противовоспалительное действие.

Линейка риноксила молдавской компании ООО «Flumed-Farm» представлена тремя позициями. Риноксил окси и риноксил плюс – это классический состав вспомогательных компонентов в разных лекарственных формах, капли и спрей

соответственно. Риноксил ментол содержит расширенный перечень ингредиентов, дополнительно в препарат включены ментол, камфара и эвкалиптовое масло.

Линейка риностоп российской фармацевтической компании АО «Отисифарм» отличаются не только составом вспомогательных компонентов, но и действующими веществами. Препараты Риностоп и Риностоп Двойная помощь содержат ксилометазолин. Оксиметазолин указан как действующее вещество в препаратах Риностоп Экстра и Риностоп Экстра с ментолом и эвкалиптом.

В ежедневной ЛОР-практике деконгестанты короткого действия являются часто назначаемыми ЛП, что нередко приводит к развитию нежелательных реакций [17]. Для снижения побочных эффектов следует применять деконгестанты более длительного действия, таким препаратом может быть оксиметазолин, также нужно не превышать длительность курсов лечения.

Таким образом, широкий ассортимент деконгестантов предполагает необходимость профессиональной помощи аптечных специалистов при выборе сосудосуживающих средств. Самостоятельный выбор пациентом безрецептурного препарата для облегчения симптомов риносинусита не всегда оптимален и требует активного вмешательства со стороны фармацевтического работника и своевременного направления к врачу при необходимости из-за сходства симптомов заболеваний и важности своевременной диагностики возникновения хронического риносинусита, аллергического или полипозного, а также возможного развития осложнений.

Заключение

Ассортиментная политика России направлена на обеспечение доступности и качества ЛС для разных групп населения, тем более таких высоко распространенных заболеваний, как риносинуситы.

Дифференциальная диагностика ринитов в условиях консультирования в аптеке предполагает, что:

- сходство симптомов при развитии простудных заболеваний требует усовершенствования принципов фармацевтического консультирования пациентов, разработки компьютеризированных алгоритмов выбора необходимых ЛП при консультировании пациентов с риносинуситом;
- фармацевтический работник может выступать связующим звеном между первичной (терапевтической) и вторичной медицинской помощью (специализированной), а также способствовать большей вовлеченности пациента к своевременному лечению;
- ответственное самолечение пациента может быть выгодным с экономической точки зрения, так как уменьшается нагрузка на медицинские организации, но некоторые безрецептурные ЛП требуют оказания фармацевтической помощи;

– учитывая положительную роль фармацевтических специалистов в обеспечении доступности необходимых средств, важным является внедрение образовательных программ для повышения осведомленности сотрудников аптек и соблюдения ими международных руководящих принципов.

Список литературы

1. Антонов Н. С., Сахарова Г. М., Русакова Л. И., Салагай О. О. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания среди населения Российской Федерации в 2010-2022 гг. // Медицина. 2023. 11 (3). 11-17. DOI: 10.29234/2308-9113-2023-11-3-1-17
2. Заболеваемость населения Российской Федерации по основным классам болезней // Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (Дата обращения: 02.09.2024).
3. Европейский согласительный документ по риносинуситу и назальным полипам. EPOS 2020. URL: <https://ms-mag.ru/epos/?ysclid=m2kxweid9f654267073> (Дата обращения: 02.09.2024).
4. Шиленкова В. В., Шиленков К. А. EPOS-2020. Что нового? // Российская ринология. 2020. 28 (2). 94-100. DOI: 10.17116/rosrino20202802194
5. Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В.П. Пальчуна. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1024 с.
6. Варвянская А. В., Лопатин А. С. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов // Российская ринология. 2015. 23 (4). 50-56. DOI: 10.17116/rosrino201523450-56
7. Fokkens W. J., Lund V. J., Hopkins C., Hellings P. W., Kern R., Reitsma S., Toppila-Salmi S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J., Alobid I., Terezinha Anselmo-Lima W., Bachert C., Baroody F., von Buchwald C., Cervin A., Cohen N., Constantinidis J., De Gabor L., Desrosiers M., Diamant Z., Douglas R. G., Gevaert P.H, Hafner A., Harvey R. J., Joos G. F., Kalogjera L., Knill A., Kocks J. H., Landis B. N., Limpens J., Lebeer S., Lourenco O., Meco C., Matricardi P. M., O'Mahony L., Philpott C. M., Ryan D., Schlosser R., Senior B., Smith T. L., Teeling T., Tomazic P. V., Wang D. Y., Wang D., Zhang L., Agius A. M., Ahlstrom-Emanuelsson C., Alabri R., Albu S., Alhabash S., Aleksic A., Aloulah M., Al-Qudah M., Alsaleh S., Baban M. A., Baudoin T., Balvers T., Battaglia P., Bedoya J. D., Beule A., Bofares K. M., Braverman I., Brozek-Madry E., Richard B., Callejas C., Carrie S., Caulley L., Chussi D., de Corso E., Coste A., Hadi U. El., Elfarouk A., Eloy P. H., Farrokhi S., Felisati G., Ferrari M. D., Fishchuk R., Grayson W., Goncalves P. M., Grdinic B., Grgic V., Hamizan A. W., Heinichen J. V., Husain S., Ping T. I., Ivaska J., Jakimovska F., Jovancevic L., Kakande E., Kamel R., Karpischenko S., Kariyawasam H. H., Kawauchi H., Kjeldsen A., Klimek L., Krzeski A., Kopacheva-Barsova G., Kim S. W., Lal D., Letort J. J., Lopatin A., Mahdjoubi A., Mesbahi A., Netkovski J., Nyenbue Tshipukane D., Obando-Valverde A., Okano M., Onerci M., Ong Y. K., Orlandi R., Otori N., Ouenoughy K., Ozkan M., Peric A., Plzak J., Prokopakis E., Prepageran N., Psaltis A., Pugin B., Raftopoulos M., Rombaux P., Riechelmann H., Sahtout S., Sarafoleanu C.-C., Searyoh K., Rhee C.-S., Shi J., Shkoukani M., Shukuryan A. K., Sicak M., Smyth D., Sindvongs K., Soklic Kosak T., Stjarne P., Sutikno B., Steinsvag S., Tantilipikorn P., Thanaviratananich S., Tran T., Urbancic J., Valiulius A., Vasquez de Aparicio C., Vicheva D., Virkkula P. M., Vicente G., Voegels R., Wagenmann M. M., Wardani R. S., Welge-Lussen A., Witterick I., Wright E., Zabolotniy D., Zsolt B., Zwetsloot C. P. European Position Paper on Rhinosinusitis

- and Nasal Polyps 2020 // *Rhinology*. 2020. 58 (S29). 461-464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
8. Кривопапов А. А., Мороз Н. В., Артюшкин С. А., Шамкина П. А., Захарова Г. П. Оценка распространенности хронического риносинусита // *Российская оториноларингология*. 2022. 21 (5). 91-98. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-5-91-98
9. Sedaghat A. R., Kuan E. C., Scadding G. K. Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis: Prevalence and Risk Factors // *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2022. 10 (6). 1395-1403. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.01.016
10. Шамкина П. А., Кривопапов А. А., Рязанцев С. В., Шнайдер Н. А., Гайдуков С. С., Шарданов З. Н. Эпидемиология хронических риносинуситов // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. 3. 188. DOI: 10.17513/spno.28891
11. Orlandi R. R., Kingdom T. T., Hwang P. H., Smith T. L., Alt J. A., Baroody F. M., Batra P. S., Bernal-Sprekelsen M., Bhattacharyya N., Chandra R. K., Chiu A., Citardi M. J., Cohen N. A., DelGaudio J., Desrosiers M., Dhong H.-J., Douglas R., Ferguson B., Fokkens W. J., Georgalas C., Goldberg A., Gosepath J., Hamilos D. L., Han J. K., Harvey R., Hellings P., Hopkins C., Jankowski R., Javer A. R., Kern R., Kountakis S., Kowalski M. L., Lane A., Lanza D. C., Lebowitz R., Lee H.-M., Lin S. Y., Lund V., Luong A., Mann W., Marple B. F., McMains K. C., Metson R., Naclerio R., Nayak J. V., Otori N., Palmer J. N., Parikh S. R., Passali D., Peters A., Piccirillo J., Poetker D. M., Psaltis A. J., Ramadan H. H., Ramakrishnan V. R., Riechelmann H., Roh H.-J., Rudmik L., Sacks R., Schlosser R. J., Senior B. A., Sindwani R., Stankiewicz J. A., Stewart M., Tan B. K., Toskala E., Voegels R., Wang D. Y., Weitzel E. K., Wise S., Woodworth B. A., Wormald P.-J., Wright E. D., Zhou B., Kennedy D. W. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis // *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2016. 6 (S1). S22-S209. DOI: 10.1002/alr.21695
12. Лазарева Л. А., Элизбарян И. С., Косенко В. Г. Патогенетические и клиничко-функциональные параллели формирования когнитивных расстройств при хронических риносинуситах // *Российская оториноларингология*. 2023. 22 (4). 81-89. DOI: 10.18692/1810-4800-2023-4-81-89
13. Безопасность лекарственных препаратов. Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. 2024. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Дата обращения: 02.09.2024).
14. Маркс Д., Биркхофф М., Вильямс Г. Интраназальное введение лекарств – интересное прошлое и замечательное будущее // *Фармацевтические технологии и упаковки*. 2015. 5. 70-77.
15. Iorio A., Spencer F. A., Falavigna M., Alba C., Lang E., Burnand B., McGinn T., Hayden J., Williams K., Shea B., Wolff R., Kuipers T., Perel P., Vandvik P.O., Glasziou P., Schunemann H., Guyatt G. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients // *British Medical Journal (BMJ)*. 2015. 350 (16-7). h870. DOI: 10.1136/bmj.h870
16. Тулупов Д. А., Федотов Ф. А., Карпова Е. П., Грабовская В. А. Современные аспекты применения назальных сосудосуживающих и вспомогательных препаратов в педиатрической практике // *Медицинский Совет*. 2018. 2. 114-117. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-114-117
17. Кривопапов А. А., Рязанцев С. В., Миронова Е. Ю., Коркмазов А. М., Корнова Н. В. Краткая история адrenomиметиков и улучшенные комбинации в лечении заболеваний верхних дыхательных путей // *Российская оториноларингология*. 2024. 23 (2). 101-110. DOI: 10.18692/1810-4800-2024-2-101-110

References

1. Antonov N. S., Saxarova G. M., Rusakova L. I., Salagay O. O. Dinamika zabolevayemosti boleznyami organov dykhaniya sredi naseleniya Rossiyskoy Federatsii v 2010-2022 gg. [Dynamics of the Incidence of Respiratory Diseases Among the Population of the Russian Federation in 2010-2022] // *Medicina*. 2023. 11 (3). 1-17. DOI: 10.29234/2308-9113-2023-11-3-1-17
2. Zabolevayemost' naseleniya Rossiyskoy Federatsii po osnovnym klassam bolezney. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki, Oficial'naya statistika, Zdravooohranenie. [Morbidity of the population of the Russian Federation by main classes of diseases // Federal State Statistics Service, Official statistics, Healthcare]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (Accessed: 02.09.2024).
3. Yevropeyskiy soglasitel'nyy dokument po rinosinusu i nazal'nym polipam [European consensus document on rhinosinusitis and nasal polyps]. EPOS 2020. URL: <https://ms-mag.ru/epos/?ysclid=m2kxweid9f654267073> (Accessed: 02.09.2024).
4. Shilenkova V. V., Shilenkov K. A. EPOS-2020. Chto novogo? [EPOS-2020. What's new?] // *Rossiyskaya Rinologiya (Russian Rhinology)*. 2020. 28 (2). 94-100. DOI: 10.17116/rosrino20202802194
5. Otorinolaringologiya: natsional'noye rukovodstvo [Otolaryngology: national guidelines] / edited by V.P. Palchun. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 1024 p.
6. Varvyanskaya A. V., Lopatin A. S. Topicheskiye nazal'nyye dekonjestanty: sravnitel'naya kharakteristika i obzor pobochnykh effektiv [Topical decongestants in otorhinolaryngologist practice] // *Rossiyskaya Rinologiya (Russian Rhinology)*. 2015. 23 (4). 50-56. DOI: 10.17116/rosrino201523450-56
7. Fokkens W. J., Lund V. J., Hopkins C., Hellings P. W., Kern R., Reitsma S., Toppila-Salmi S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J., Alobid I., Terezinha Anselmo-Lima W., Bachert C., Baroody F., von Buchwald C., Cervin A., Cohen N., Constantinidis J., De Gabory L., Desrosiers M., Diamant Z., Douglas R. G., Gevaert P. H., Hafner A., Harvey R. J., Joos G. F., Kalogjera L., Knill A., Kocks J. H., Landis B. N., Limpens J., Lebeer S., Lourenco O., Meco C., Matricardi P. M., O'Mahony L., Philpott C. M., Ryan D., Schlosser R., Senior B., Smith T. L., Teeling T., Tomazic P. V., Wang D. Y., Wang D., Zhang L., Agius A. M., Ahlstrom-Emanuelsson C., Alabri R., Albu S., Alhabash S., Aleksic A., Aloulah M., Al-Qudah M., Alsaleh S., Baban M. A., Baudoin T., Balvers T., Battaglia P., Bedoya J. D., Beule A., Bofares K. M., Braverman I., Brozek-Madry E., Richard B., Callejas C., Carrie S., Caulley L., Chussi D., de Corso E., Coste A., Hadi U. El., Elfarouk A., Eloy P. H., Farrokhi S., Felisati G., Ferrari M. D., Fishchuk R., Grayson W., Goncalves P. M., Grdinic B., Grgic V., Hamizan A. W., Heinichen J. V., Husain S., Ping T. I., Ivaska J., Jakimovska F., Jovancevic L., Kakande E., Kamel R., Karpischenko S., Kariyawasam H. H., Kawauchi H., Kjeldsen A., Klimek L., Krzeski A., Kopacheva-Barsova G., Kim S. W., Lal D., Letort J. J., Lopatin A., Mahdjoubi A., Mesbahi A., Netkovski J., Nyenbue Tshipukane D., Obando-Valverde A., Okano M., Onerci M., Ong Y. K., Orlandi R., Otori N., Ouennoughy K., Ozkan M., Peric A., Plzak J., Prokopakis E., Prepageran N., Psaltis A., Pugin B., Raftopoulos M., Rombaux P., Riechelmann H., Sahtout S., Sarafoleanu C.-C., Searyoh K., Rhee C.-S., Shi J., Shkoukani M., Shukuryan A. K., Sicak M., Smyth D., Sindvongs K., Soklic Kosak T., Stjarne P., Sutikno B., Steinsvag S., Tantilipikorn P., Thanaviratananich S., Tran T., Urbancic J., Valiulius A., Vasquez de Aparicio C., Vicheva D., Virkkula P. M., Vicente G., Voegels R., Wagenmann M. M., Wardani R. S., Welge-Lussen A., Witterick I., Wright E., Zabolotniy D., Zsolt B., Zwetsloot C. P. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // *Rhinology*. 2020. 58 (S29). 461-464. DOI: 10.4193/Rhin20.600

8. Krivopalov A. A., Moroz N. V., Artyushkin S. A., Shamkina P. A., Zakharova G. P. Otsenka rasprostranennosti khronicheskogo rinosinusita [Assessment of prevalence of chronic rhinosinusitis] // Russian Otorhinolaryngology. 2022. 21 (5). 91-98. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-5-91-98
9. Sedaghat A. R., Kuan E. C., Scadding G. K. Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis: Prevalence and Risk Factors // The journal of allergy and clinical immunology. In practice. 2022. 10 (6).1395-1403. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.01.016
10. Shamkina P. A., Krivopalov A. A., Ryazantsev S. W., Schneider N. A., Gaydukov S. S., Shardanov Z. N. Epidemiologiya khronicheskikh rinosinitov [Epidemiology of chronic rhinosinusitis] // Modern problems of science and education. 2019. 3. DOI: 10.17513/spno.28891
11. Orlandi R. R., Kingdom T. T., Hwang P. H., Smith T. L., Alt J. A., Baroody F. M., Batra P. S., Bernal-Sprekelsen M., Bhattacharyya N., Chandra R. K., Chiu A., Citardi M. J., Cohen N. A., DelGaudio J., Desrosiers M., Dhong H.-J., Douglas R., Ferguson B., Fokkens W. J., Georgalas C., Goldberg A., Gosepath J., Hamilos D. L., Han J. K., Harvey R., Hellings P., Hopkins C., Jankowski R., Javer A. R., Kern R., Kountakis S., Kowalski M. L., Lane A., Lanza D. C., Lebowitz R., Lee H.-M., Lin S. Y., Lund V., Luong A., Mann W., Marple B. F., McMains K. C., Metson R., Naclerio R., Nayak J. V., Otori N., Palmer J. N., Parikh S. R., Passali D., Peters A., Piccirillo J., Poetker D. M., Psaltis A. J., Ramadan H. H., Ramakrishnan V. R., Riechelmann H., Roh H.-J., Rudmik L., Sacks R., Schlosser R. J., Senior B. A., Sindwani R., Stankiewicz J. A., Stewart M., Tan B. K., Toskala E., Voegels R., Wang D. Y., Weitzel E. K., Wise S., Woodworth B. A., Wormald P.-J., Wright E. D., Zhou B., Kennedy D. W. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis // International Forum of Allergy and Rhinology. 2016. 6 (S1). S22-S209. DOI: 10.1002/alr.21695
12. Lazareva L. A., Elizbaryan I. S., Kosenko V. G. Patogeneticheskiye i kliniko-funktsional'nyye paralleli formirovaniya kognitivnykh rasstroystv pri khronicheskikh rinosinitakh [Pathogenetic and clinical-functional parallels of formation of cognitive disorders in chronic rhinosinusitis] // Russian Otorhinolaryngology. 2023. 22(4). 81-89. DOI: 10.18692/1810-4800-2023-4-81-89
13. Bezopasnost' lekarstvennykh preparatov. Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv [Safety of medicinal products. State register of medicinal products]: official website. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Accessed: 02.09.2024).
14. Marks D., Birkkhoff M., Vil'yams G. Intranazal'noye vvedeniye lekarstv – interesnoye proshloye i zamechatel'noye budushcheye [Intranasal drug delivery – an interesting past and a bright future] // Pharmaceutical technologies and packaging. 2015. 5. 70-77.
15. Iorio A., Spencer F. A., Falavigna M., Alba C., Lang E., Burnand B., McGinn T., Hayden J., Williams K., Shea B., Wolff R., Kujpers T., Perel P., Vandvik P. O., Glasziou P., Schunemann H., Guyatt G. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients // British Medical Journal (BMJ). 2015. 350 (16-7). h870. DOI: 10.1136/bmj.h870
16. Tulupov D. A., Fedotov F. A., Karpova E. P., Grabovskaya V. A. Sovremennyye aspekty primeneniya nazal'nykh sosudosuzhivayushchikh i vspomogatel'nykh preparatov v pediatricheskoy praktike [Current aspects of use of nasal vasoconstrictors and adjunctive agents in pediatric practice] // Medical Council. 2018. 2. 114-117. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-114-117

17. Krivopalov A. A., Ryazantsev S. V., Mironova E. Yu., Korkmazov A. M., Kornova N. V. Kratkaya istoriya adrenomimetikov i uluchshennyye kombinatsii v lechenii zabolevaniy verkhnikh dykhatel'nykh putey [A brief history of adrenergic drugs and improved combinations in the treatment of upper respiratory tract diseases] // Russian Otorhinolaryngology. 2024. 23 (2). 101-110. DOI: 10.18692/1810-4800-2024-2-101-110

Информация об авторах

Антропова Галина Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-1317-7513, ime-farm@yandex.ru

Егорова Евгения Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-1454-8184, eugeniya.egorova@novsu.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616-08:615.035.3

ГРНТИ 76.31.33+76.35.45

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).609-617

Специальность ВАК 3.3.6

Поступила в редакцию / Received 08.10.2024

Принята к публикации / Accepted 22.11.2024

Научная статья

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРАКТИКИ САМОЛЕЧЕНИЯ И НЕМОТИВИРОВАННЫХ ПОКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И БАДОВ КЛИЕНТАМИ АПТЕК Г. КРАСНОЯРСКА

Галактионова М. Ю.¹, Тихонова Н. В.², Иванова Н. В.¹, Немцова Н. М.¹

¹Псковский государственный университет (Псков, Россия)

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого
(Красноярск, Россия)

Аннотация В статье представлено исследование практики самолечения и немотивированных покупок лекарственных средств и БАДов клиентами аптек г. Красноярск. Проведенный анализ выявил высокую долю лиц, занимающихся практикой самолечением - 78,5%, была определена крайне низкая медицинская грамотность клиентов в части приобретения и мотивации выбора лекарственных препаратов и биологически активных добавок. Заявленные проблемы указывают на наличие потребности в повышении уровня медицинской грамотности и здравоохранительной культуры населения. В связи с этим были определены современные подходы в сопровождении пациента для формирования мотивации «ответственного самолечения». Отмеченные проблемы указывают на наличие потребности в повышении информированности клиентов аптек г. Красноярск в отношении возможных негативных последствиях самолечения, а также на необходимость повышения уровня здравоохранительной культуры населения.

Ключевые слова: ответственное самолечение, медицинская грамотность, лекарственные препараты, биологически активные добавки

Для цитирования: Галактионова М. Ю., Тихонова Н. В., Иванова Н. В., Немцова Н. М. Исследование практики самолечения и немотивированных покупок лекарственных средств и БАДов клиентами аптек г. Красноярск // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 609-617. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).609-617

Research Article

A STUDY OF THE PRACTICE OF SELF-MEDICATION AND UNMOTIVATED PURCHASES OF MEDICINES AND DIETARY SUPPLEMENTS BY CUSTOMERS OF PHARMACIES IN KRASNOYARSK

Galaktionova M. Y.¹, Tikhonova N. V.², Ivanova N. V.¹, Nemtsova N. M.¹

¹Pskov State University (Pskov, Russia)

²Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasensky (Krasnoyarsk, Russia)

Abstract The article presents a study of the practice of self-medication and unmotivated purchases of medicines and dietary supplements by customers of pharmacies in Krasnoyarsk. The analysis revealed a high proportion of people who practice self-medication – 78,5%, and extremely low medical literacy of clients in terms of purchasing and motivating the choice of medicines and dietary supplements was determined. The stated problems indicate the need to increase the level of medical literacy and health culture of the population. In this regard, modern approaches have been identified to accompany the patient to form the motivation for "responsible self-medication". The noted problems indicate the need to raise awareness among the customers of pharmacies in Krasnoyarsk regarding the possible negative consequences of self-medication, as well as the need to increase the level of public health culture.

Keywords: *responsible self-medication, medical literacy, medicines, dietary supplements*

For citation: Galaktionova M. Y., Tikhonova N. V., Ivanova N. V., Nemtsova N. M. A study of the practice of self-medication and unmotivated purchases of medicines and dietary supplements by customers of pharmacies in Krasnoyarsk // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 609-617. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).609-617

Введение

В настоящее время перед системой медико-санитарной помощи стоят новые современные задачи, одной из которых является возможность влияния на психическое и физическое здоровье людей путем формирования медицинской грамотности в вопросах повседневной жизнедеятельности. Согласно Указа Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» приоритетной политикой государства является увеличение продолжительности и качества жизни населения. Особое внимание уделено формированию активного долголетия [1-3]. В связи с этим изучение факторов, влияющих на здоровье и формирование медицинской грамотности в области ответственного самолечения, здорового образа жизни имеют особое значение.

Необходимо отметить, что низкая медицинская грамотность – это мировая проблема. По данным Всемирной организации здравоохранения, более одной трети населения мира имеют ограниченную медицинскую грамотность, что в условиях частой практики самолечения способствует ухудшению здоровья населения. Медицинская грамотность представляет собой когнитивные и социальные навыки, которые определяют мотивацию и способность индивидуумов к получению доступа, пониманию и использованию информации таким образом, который будет способствовать поддержанию и укреплению здоровья.

По определению Всемирной организации здравоохранения, «самолечение — это разумное применение самим пациентом лекарственных средств, находящихся в свободной продаже, в целях профилактики или лечения лёгких расстройств здоровья до оказания профессиональной врачебной помощи». В документах ВОЗ подчёркивается, что самолечение может быть использовано лишь при ограниченном числе незначительных недомоганий [4].

Проблема самолечения и низкая медицинская грамотность в настоящее время достаточно актуальна. Грамотность в вопросах здоровья – это уровень владения человеком навыками и знаниями, необходимыми для понимания информации, связанной со здоровьем [5].

В настоящее время наблюдается беспрецедентная доступность медицинской информации в интернет-пространстве. Пациенты в обход прямого обращения к врачу пытаются самостоятельно выставить себе диагноз и назначить лечение, опираясь на не всегда достоверный информационный материал сети Интернет, советы блогеров, биохакеров или своего окружения. При этом отсутствие у

населения достаточного уровня медицинской грамотности приводит к немотивированному приобретению и потреблению лекарственных средств, следовательно, и к ухудшению состояния здоровья. Этому же способствует практически бесконтрольный отпуск медицинских препаратов в аптеках нашей страны, что становится одной из главных причин глобального учащения самолечения в современной России.

Как указывалось выше, медицинская грамотность населения – это уровень знаний и навыков человека, позволяющих ему не только понимать информацию о состоянии здоровья, но и способность поддерживать его, разбираться в причинах появления тех или иных заболеваний, а также уметь оказывать себе первую необходимую помощь. Следовательно, недостаточная грамотность здоровья – это препятствие для понимания диагноза, назначений врача для больных с любым диагнозом, но особенно с хроническими патологиями, что приводит к обострениям, риску неправильного лечения и большому количеству предотвратимых госпитализаций [5].

Особую актуальность, как в отечественной, так и в зарубежной медицине, в настоящее время, приобретают аспекты внедрения «ответственного самолечения» на основе формирования медицинской грамотности. Следовательно, изучение системы рационального использования лекарств населением и исследование проблем потребления лекарственных препаратов представляют большую практическую значимость.

Исследование общего уровня медицинской грамотности россиян в 2023 г. по результатам исследования Центрального института организации и информатизации здравоохранения и Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактики медицины по заказу Минздрава РФ показало, что общий уровень медицинской грамотности россиян в среднем составляет 67,2 балла (из 100 возможных) и оставляет желать лучшего. Участниками исследования стали 2 627 человек старше 18 лет, их выборка соответствовала половозрастной структуре населения России [6].

Аналитический обзор медицинской грамотности взрослого населения Красноярского края по вопросам здорового образа жизни и профилактики заболеваний (2016-2020 гг.) среди 768 жителей 15 городов и 29 сельских районов Красноярского края в возрасте от 18 до 65 лет показал, что 48,8-49,2 % опрошенных имели проблемный уровень грамотности, особенно мужчины, среди которых 82,8 % были с проблемным и неадекватным уровнем. Среди возрастных групп достаточный уровень медицинской грамотности был только у женщин 18-34-летнего возраста (33,4-34,0 балла). У лиц с более высоким уровнем образования и доходов индекс медико-санитарной грамотности выше. При этом за период 2016-2020 гг. в целом повысился общий уровень медицинской грамотности [7].

Практика самолечения российского населения по данным Международного центра экономики, управления и политики в области здоровья НИУ ВШЭ в Санкт-Петербурге в рамках проекта Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения в промежутке между 2006 и 2019 годами жителей крупных городов и менее крупных поселений, в котором приняли участие около 10 тысяч респондентов, показала, что в 60% случаев россияне лечатся самостоятельно. Это объясняется доступностью лекарств в российских аптеках. При этом пациент может сходить на прием в поликлинику один раз, а потом несколько лет пить лекарства по той схеме, которую ему посоветовал врач [8, 9].

Цель исследования: анализ проблемы самолечения и немотивированных покупок лекарственных средств и биологически активных добавок на базе аптек г. Красноярск.

Материалы и методы

Для достижения цели были проведена оценка проблемы самолечения и немотивированных покупок лекарственных средств и биологически активных добавок на базе аптек г. Красноярск и разработаны практические рекомендации по улучшению грамотности в вопросах здоровья в рамках ответственного самолечения.

Использованы методы: аналитический, статистический (логического анализа), социологический (интервьюирование). Исследование было проведено на базе двух аптек Центрального района г. Красноярск – аптека «Эвалар», ул. Красная площадь, 3А; «Дешевая аптека», Ленина, 110. Объект исследования – клиенты аптек (покупатели) (n=200) в возрастном диапазоне от 18 лет до 70 лет. Анкетирование включало в себя, кроме общепринятых данных, следующие основные пункты:

- род деятельности покупателя,
- цель его обращения в аптеку,
- группы приобретенных им препаратов,
- мотивация формирования потребности в покупке данного препарата,
- источник информации,
- навык поиска достоверной информации о лекарственных средствах с помощью ресурсов сети Интернет,
- степень доверия клиентов сотрудникам аптек,
- формат рекламы лекарственных средств, витаминов и биологически активных добавок, вызвавший доверие.

В работе использованы методы описательной статистики с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что 78,5% опрошенных клиентов аптек предпочитает справляться с болезнью самостоятельно, лечатся в домашних условиях, используют народные средства и самостоятельно приобретают лекарственные препараты и биологически активные добавки в аптечной сети. Неотъемлемой составляющей качества жизни являются показатели здоровья, однако значительная опрошенных клиентов аптек на начальных этапах заболевания предпочитает обращаться за советом по лечению к знакомым, друзьям, интернет-источникам, а не к докторам в поликлиники, что является крайне негативным показателем в связи с тем, что непрофессиональный медицинский совет может нанести существенный вред здоровью. Применение лекарственных препаратов без назначения врача может оказать негативное влияние и на дальнейшее квалифицированное лечение, его эффективность и приводить к возникновению осложнений [11].

Проведена оценка приобретения лекарственных препаратов из групп сердечных, НПВС, спазмолитиков, седативных, при болезнях ЖКТ, комбинированные оральные контрацептивы, лекарственных препаратов для лечения мочеполовой системы, антибиотиков, в том числе инъекционных. Практически все вышеперечисленные лекарственные препараты 46% клиентов приобрели без назначения врача. Тем не менее, определены самые высокие показатели самостоятельного приобретения препаратов, которые принадлежат антибиотикам – 58% и биологически активным добавкам/витаминам – 83% клиентов. Приобретая лекарственные препараты без назначения врача, клиенты затруднились назвать конкретные препараты, ориентируясь на консультацию аптечного сотрудника на момент покупки препарата. Кроме того, они отметили, что дозировка и курсы применения лекарства для достижения эффективного желаемого результата определяют самостоятельно по инструкции.

Структура мотивационных установок при покупке лекарственных препаратов этих групп без назначения врача представлена таким образом: «убедительная» информация из сети Интернет – 41% клиентов, совет сотрудника аптеки – 23%, реклама – 16%, совет друзей – 20% опрошенных.

Из общего числа обследуемых 4,3% клиентов самостоятельно без обращения к врачу поменяли лекарственные препараты для лечения гипертонической болезни, 2,5% добавили в свой ежедневный прием низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, 4,3% периодически самостоятельно применяют препараты для лечения циститов.

Особую тревогу вызывает тот факт, что клиенты продолжают пренебрегать походом к врачу и назначают лечение самостоятельно, предпочитая найти информацию о болезни в сети Интернет (41%), при этом практически все опрошенные руководствуется недостоверной информацией по первым ссылкам и форумам, либо просят совета у близких и доверяют рекламе (37,5%).

Заключение

Выявлена крайне низкая медицинская грамотность клиентов аптек г. Красноярска. Отмеченные проблемы указывают на наличие потребности в повышении информированности клиентов аптек г. Красноярска в отношении возможных негативных последствиях самолечения, а также на необходимость повышения уровня здравоохранительной культуры населения.

Для решения проблемы самолечения и связанной с ней низкой медицинской грамотности необходимо создать интерактивный доступ «Фармацевтическое консультирование» на сайтах амбулаторно-поликлинических учреждений и учреждений аптечной сети, который будет информировать целевую аудиторию по вопросам медицинской грамотности, изменениях в законодательстве здравоохранения, о способах оздоровления, о принципах рационального применения лекарственных препаратов и биологически активных добавок, а также отвечать на вопросы, интересующих пациентов [12, 13]. Кроме того, целесообразно внедрить «Школы ответственного самолечения» в поликлиники с целью проведения слаженной, направленной на пациента работы врачей в рамках санитарного просвещения и важности грамотного осознанного отношения к своему здоровью. В данных Школах формирование медицинской грамотности достигается путем внедрения в работу врача первичного звена современных мотивационных подходов к психолого-образовательному сопровождению пациента.

Повышение медицинской грамотности граждан возможно с помощью разработанного медицинскими работниками мобильного приложения, предлагающий в зависимости от индивидуальной ситуации пользователя, верный список безопасных препаратов с дозировками и правилами приёма или рекомендацией по незамедлительному обращению к врачу.

Также необходимо сформировать ответственное отношение провизоров, аптечных специалистов к общению с клиентами в рамках фармацевтического консультирования.

На основании выше изложенного представляется, что такие пути совершенствования грамотности населения по безопасному применению лекарственных средств и биологически активных добавок будут эффективны в части решения вопросов улучшения здоровья граждан, повышения их социального благополучия, создания условий для повышения продолжительности их активной жизни.

Список литературы

1. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» // Министерство внутренних дел Российской Федерации: официальный сайт. URL: <https://mvd.consultant.ru/documents/1056500> (Дата обращения: 20.07.2024).

2. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утвержден президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16) // КонсультантПлюс: URL: <https://iktport.ru/documents/medical/zdrav.pdf> (Дата обращения: 20.07.2024).
3. Березовская Т. Н. Национальный проект «Здравоохранение» как инструмент улучшения качества жизни граждан России // Россия: тенденции и перспективы развития. 2021. 16-2. 639-641.
4. Сырцова Л. Е., Абросимова Ю. Е., Лопатина М. Е. Грамотность в вопросах здоровья: содержание понятия // Профилактическая медицина. 2016. 19 (2). 58-63. DOI: 10.17116/profmed201619258-63
5. Лагуткина Т. П., Лоскутова Е. Е., Дорофеева В. В., Косова И. В., Теодорович А. А. Фармацевтическое консультирование как одно из средств реализации концепции грамотности здоровья // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020. 22 (1). 62-69. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-62-69
6. Шелегова Д. А., Лопатина М. В., Чигрина В. П., Самофалов Д. А., Медведев В. А., Тюфилин Д. С., Концевая А. Н., Деев И. А., Драпкина О. М., Кобякова О. С. Оценка грамотности населения в вопросах здоровья, включая навигационную грамотность. Москва, 2023. URL: https://mednet.ru/images/materials/statistika/2023/med_gr_v6.pdf (Дата обращения: 20.07.2024). DOI: 10.21045/978-5-94116-106-5-2023
7. Вяткина Н. А. Уровень медицинской грамотности российских пациентов в оценке врачей // Сибирские исторические исследования. 2019. 4. 162-129. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-meditsinskoy-gramotnosti-rossiyskih-patsientov-v-otsenke-vrachey> (Дата обращения: 19.12.2023). DOI: 10.17223/2312461X/26/8
8. Кубзина Е. Р. Самолечение – вред или польза? // Бюллетень медицинских интернет-конференций, 2014. 5. 860. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/samolechenie-vred-ili-polza> (Дата обращения: 19.12.2023).
9. Покида А. Н., Зыбуновская Н. В. Практика самолечения российского населения в современных условиях // Здоровье населения и среда обитания-ЗНИСО. 2023. 31 (2). 15-26. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-2-15-26
10. Антропова Г. А., Оконенко Т. И., Прошина Л. Г. Необходимость проведения фармацевтического консультирования в системе обращения лекарственных средств // Вестник Новгородского государственного университета. 2022. 1 (126). 75-80. DOI: 10.34680/2076-8052.2022.1(126).75-80
11. Лагуткина Т. П., Лоскутова Е. Е., Дорофеева В. В., Косова И. В. Фармацевтическое консультирование как одно из средств реализации концепции грамотности здоровья // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020. 22 (1). 62-69. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-62-69
12. Оконенко Т. И., Егорова Е. С., Хруцкий А. К., Антропова Г. А. Правовые основы информирования больных по правилам применения лекарственных препаратов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021. 23 (6). 107-112. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-6-107-112
13. Соболева М. С., Лоскутова Е. Е., Косова И. В., Амелина И. В. Проблемы фармацевтического консультирования и пути их решения: стандартизация, обучение, адаптация информации // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2020. 29 (3). 11-18. DOI: 10.34907/JPQAI.2020.20.16.011

References

1. Ukaz Prezidenta Rossiyskoy Federatsii ot 7 maya 2018 g № 204 «O natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiyskoy Federatsii na period do 2024 goda» [Decree of the President of the Russian Federation No. 204 dated May 7, 2018 "On National goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024"] // The Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation. URL: <https://mvd.consultant.ru/documents/1056500> (Accessed: 20.07.2024).
2. Pasport natsional'nogo proyekta «Zdravookhraneniye» (utverzhden prezidiumom Soveta pri Prezidente Rossiyskoy Federatsii po strategicheskomu razvitiyu i natsional'nym proyektam, protokol ot 24 dekabrya 2018 g. № 16) Passport of the national Healthcare project (approved by the Presidium of the Presidential Council for Strategic Development and National Projects, Protocol No. 16 dated December 24, 2018). URL: <https://iktport.ru/documents/medical/zdrav.pdf> (Accessed: 20.07.2024).
3. Berezovskaya T. N. Natsional'nyy projekt «Zdravookhraneniye kak instrument uluchsheniya kachestva zhizni grazhdan Rossii [National project "Healthcare as a tool for improving the quality of life of Russian citizens] // Russia: Trends and prospects of development. 2021.16-2. 639-641.
4. Syrtsova L. E., Abrosimova Yu. E., Lopatina M. V. Gramotnost' v voprosakh zdorov'ya: sodержaniye ponyatiya [Health literacy: the content of the concept] // Russian Journal of Preventive Medicine. 2016. 19 (2). 58-63. DOI: 10.17116/profmed201619258-63
5. Lagutkina T. P., Loskutova E. E., Dorofeeva V. V., Kosova I. V., Teodorovich A. A. Farmatsevticheskoye konsul'tirovaniye kak odno iz sredstv realizatsii kontseptsii gramotnosti zdorov'ya [Medication counseling as a means of implementing the concept of health literacy] // Medical & pharmaceutical journal "Pulse". 2020. 22 (1). 62-69. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-62-69
6. Shelegova D. A., Lopatina M. V., Chigrina V. P., Samofalov D. A., Medvedev V. A., Tyufin D. S., Kontseva A. N., Deev I. A., Drapkina O. M., Kobyakova O. S. Otsenka gramotnosti naseleniya v voprosakh zdorov'ya, vklyuchaya navigatsionnuyu gramotnost' [Assessment of public literacy in health issues, including navigation literacy]. Moscow, 2023. URL: https://mednet.ru/images/materials/statistika/2023/med_gr_v6.pdf (Accessed: 20.07.2024). DOI: 10.21045/978-5-94116-106-5-2023
7. Vyatkina N. A. Uroven' meditsinskoy gramotnosti rossiyskikh patsiyentov v otsenke vrachey [Health literacy among patients in Russia as assessed by Russian physicians] // Siberian Historical Research. 2019. 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-meditsinskoy-gramotnosti-rossiyskih-patsientov-v-otsenke-vrachey> (Accessed: 12.19.2023). DOI: 10.17223/2312461X/26/8
8. Kubzina E. R. Samolecheniye – vred ili pol'za? [Self-medication - harm or benefit?] // Bulletin of Medical Internet Conferences. 2014. 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/samolechenie-vred-ili-polza> (Accessed: 12.19.2023).
9. Pokida A. N., Zybunovskaya N. V. Praktika samolecheniya rossiyskogo naseleniya v sovremennykh usloviyakh [Current self-medication practices among the russian population] // Public Health and Life Environment – PH&LE. 2023. 31 (2). 15-26. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-2-15-26
10. Antropova G. A., Okonenko T. I., Proshina L. G. Neobkhodimost' provedeniya farmatsevticheskogo konsul'tirovaniya v sisteme obrashcheniya lekarstvennykh sredstv [The need for carrying out pharmaceutical consulting in the drug circulation system] // Vestnik NovSU. 2022. 1 (126). 75-80. DOI: 10.34680/2076-8052.2022.1(126).75-80

11. Lagutkina T. P., Loskutova E. E., Dorofeeva V. V., Kosova I. V., Teodorovich A. A. Farmatsevticheskoye konsul'tirovaniye kak odno iz sredstv realizatsii kontseptsii gramotnosti zdorov'ya [Medication counseling as a means of implementing the concept of health literacy] // Medical & pharmaceutical journal "Pulse". 2020. 22 (1). 62-69. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-62-69

12. Okonenko T. I., Egorova E. S., Khrutsky A. K., Antropova G. A. Pravovyye osnovy informirovaniya bol'nykh po pravilam primeneniya lekarstvennykh preparatov [Legal basis for informing patients about the rules for the use of medicines] // Medical & pharmaceutical journal "Pulse". 2021. 23 (6). 107-112. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-6-107-112

13. Soboleva M. S., Loskutova E. E., Kosova I. V., Amelina I. V. Problemy farmatsevticheskogo konsul'tirovaniya i puti ikh resheniya: standartizatsiya, obucheniye, adaptatsiya informatsii [Problems of pharmaceutical consultations and ways to solve them: standardization, training, adaptation of information] // Journal of pharmaceuticals quality assurance issue. 2020. 3 (29). 11-18. DOI: 10.34907/JPQAI.2020.20.16.011

Информация об авторах

Галактионова Марина Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0000-0001-7437-0512, myugal@mail.ru

Тихонова Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия), ORCID: 0000-0002-0014-2581, nvt24@mail.ru

Иванова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0000-0001-8238-9491, zdravuniver@inbox.ru

Немцова Нина Михайловна – старший преподаватель, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0009-0005-0059-4755, vmn50@yandex.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.23:578.834.1:616.24-002.5

ГРНТИ 76.29.35+76.29.53+34.25.42

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).618-624

Специальность ВАК 3.3.6

Поступила в редакцию / Received 16.09.2024

Принята к публикации / Accepted 25.10.2024

Научная статья

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ГЛУТОКСИМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА И НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Карпов А. В.^{1,2}, Гудзь П. А.^{1,2}, Труфанова Е. Д.¹

¹ *Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)*

² *Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии
(Великий Новгород, Россия)*

Аннотация В статье рассматривается проблема сочетанной инфекции туберкулеза и новой коронавирусной инфекции в условиях пандемии. Поиск эффективных средств для лечения больных туберкулезом и новой коронавирусной инфекции, а также профилактика осложнений данных заболеваний является приоритетным для врачей фтизиатров и инфекционистов. Фармакологический класс регуляторов внутренних защитных систем организма, согласно их фармакологической активности, относятся к антибиотическим адъювантам. Представителем данного класса является отечественный препарат Глутоксим. Основными фармакологическими эффектами данного препарата являются усиление антимикробной терапии, в том числе повышение доступности микроорганизма (возбудителя заболевания) к действию лекарственных препаратов и в дальнейшем, преодоление лекарственной устойчивости микроорганизмов, а также устранение дисбаланса редокс-гомеостаза. В статье показана эффективность Глутоксима в лечении больных туберкулезом и новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: *туберкулез, коронавирусная инфекция, редокс-гомеостаз, дисбаланс, адъювант*

Для цитирования: Карпов А. В., Гудзь П. А., Труфанова Е. Д. Применение препарата Глутоксим в комплексном лечении сочетанной инфекции туберкулеза и новой коронавирусной инфекции // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 618-624. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).618-624

Research Article

USE OF THE GLUTOXIM DRUG IN THE COMPLEX TREATMENT OF COMBINED INFECTION OF TUBERCULOSIS AND NEW CORONAVIRUS INFECTION

Karpov A. V.^{1,2}, Gudz P. A.^{1,2}, Trufanova E. D.¹

¹ *Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)*

² *Novgorod Clinical Specialized Center for Phthisiopulmonology (Veliky Novgorod, Russia)*

Abstract The article discusses the problem of combined infection of tuberculosis and new coronavirus infection during the pandemic. The search for effective means for the treatment of patients with tuberculosis and new coronavirus infection, as well as the prevention of complications of these diseases is a priority for phthisiologists and infectious disease specialists. The class of regulators of the body's internal defense systems, according to their pharmacological activity, belong to antibiotic adjuvants. A representative of this class is the domestic Glutoxim drug. The main pharmacological effects of this drug are the antimicrobial therapy enhancement, including increasing the availability of the microorganism (pathogen) to the action of drugs and, subsequently, overcoming the drug resistance of microorganisms, as well as eliminating the imbalance of redox homeostasis. The article shows the effectiveness of Glutoxim in the treatment of patients with tuberculosis and new coronavirus infection.

Keywords: *tuberculosis, coronavirus infection, redox homeostasis, imbalance, adjuvant*

For citation: Karpov A. V., Gudz P. A., Trufanova E. D. Use of the glutoxim drug in the complex treatment of combined infection of tuberculosis and new coronavirus infection // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 618-624. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).618-624

Введение

В конце декабря 2019 года в Китае в городе Ухане случилось событие, ставшее причиной самой значимой пандемии начала 21 века. Оно было связано с распространением нового вируса SARS-Cov-2, который вызвал заболевание, получившее официальное название COVID-19 [1].

Пандемия COVID-19 вызвала колоссальные последствия, как в области здравоохранения, так и в социально-экономической сфере страны, но при этом не сделала менее актуальным самое древнее хроническое инфекционное заболевание, которое существует с человечеством более тысячи лет, а именно туберкулез. Он также, как и COVID-19, инфицирует преимущественно органы дыхания, и это создает условия для взаимно отягощающего влияния этих заболеваний на организм человека.

В настоящее время вопрос, касающийся сопутствующего протекания коронавирусной инфекции туберкулеза, до сих пор волнует клиницистов, подтверждением чего является большое количество работ, опубликованных по этой теме [2]. Новое заболевание оказало заметное влияние на глобальную уязвимость и восприимчивость к туберкулезу, не только за счет общего сокращения доступа к медицинской помощи и роста бедности, но и за счет глобальной иммуносупрессии вызванной как самой коронавирусной инфекцией, так и иммуносупрессивными препаратами, направленными на ее лечение [3]. До сих пор обсуждаются вопросы различия и сходства этих двух заболеваний, их иммунологические особенности, тонкости диагностики, клинические характеристики и эпидемические последствия для общественного здравоохранения в целом. Вскоре были найдены сходства между клеточным иммунным ответом на палочку Коха и вирус SARS-Cov-2, которые заключаются в преобладании специфических фагоцитов и CD4⁺T-лимфоцитов.

Недостаточная эффективность стандартной химиотерапии туберкулеза и нарастающая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к антибактериальным препаратам послужили основой к поиску новых фармакологических средств и методов, направленных на повышение защитных функций организма, влияющих на лечение и профилактику туберкулеза [4].

Установлено, что одним из факторов формирования лекарственной устойчивости является незавершенный фагоцитоз МБТ макрофагами [5]. В связи с этим, новым направлением в стратегии лечения туберкулеза становится поиск механизмов воздействия на макрофаг с целью активации его фагоцитарной функции. Путей воздействия на механизм активации в системе врожденного иммунитета несколько. Условно их можно разделить на две большие группы: физические и фармакологические.

В условиях хронического инфекционного заболевания, вызванного палочкой Коха, происходит нарушение редокс-гомеостаза, что ведет к развитию окислительного стресса и ухудшает не только процесс лечения, но и дальнейшие прогнозы пациента. В то же время при COVID-19 в организме человека также увеличивается содержание свободных радикалов (активных форм кислорода), которые приводят к мембранно-деструктивным процессам, связанным с активацией перекисного окисления липидов и белков. Изменение показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты отмечается и в крови больных ВИЧ-инфекцией. Наличие у больных ВИЧ-инфекции и туберкулеза сопровождается развитием мультирезистентности к противотуберкулезной химиотерапии, оказывает взаимное отягощающее действие и способствует развитию коморбидных заболеваний [6]. В таких условиях, когда у больного диагностируется сочетание туберкулеза, COVID-19, а в некоторых случаях и ВИЧ-инфекции, приводящее к отягощенному течению заболевания, представляется целесообразным направить лечение на восстановление редокс-гомеостаза [7].

Цель статьи – показать эффективность фармакологического класса регуляторов внутренних защитных систем организма на примере отечественного препарата Глутоксим.

Фармакологический класс регуляторов внутренних защитных систем организма, согласно их фармакологической активности, относятся к антибиотическим адъювантам. Представителем данного класса является отечественный препарат Глутоксим. Основными фармакологическими эффектами данного препарата являются усиление антимикробной терапии, в том числе повышение доступности микроорганизма (возбудителя заболевания) к действию лекарственных препаратов и в дальнейшем, преодоление лекарственной устойчивости микроорганизмов, а также устранение дисбаланса редокс-гомеостаза. Известно, что он является синтетическим аналогом окисленного глутатиона и вместе с восстановленной формой образует на клеточном уровне одну из основных редокс-систем, осуществляющих регуляцию различных клеточных функций [8]. Данный лекарственный препарат обладает иммуностимулирующей активностью и находит применение в терапии различных инфекционных заболеваний, а также имеется опыт применения Глутоксима в качестве сопутствующего средства при лучевой терапии рака шейки матки [9].

Имеются данные о способности данного препарата усиливать антимикробный эффект противотуберкулезных препаратов, таких как изониазид, рифампицин, также он способен снижать цитотоксический эффект антимикобактериальных средств, способствуя стимуляции активности фагоцитоза, улучшению переносимости специфической терапии, предупреждает обострение хронического гепатита при применении гепатотоксических противотуберкулезных препаратов, а при медикаментозном поражении печени позволяет продолжать химиотерапию в полном

объеме, что позволяет повысить эффективность лечения по основным критериям излечения туберкулеза [10].

Материалы и методы

За время пандемии в Новгородском клиническом специализированном центре фтизиопульмонологии пролечено 84 пациента с сочетанной инфекцией туберкулеза и новой коронавирусной инфекцией. Из пролеченных больных с сочетанной инфекцией – 18% женщин и 82% мужчин. 51,2% больных имели множественную лекарственную устойчивость. У 21,4% пациентов дополнительно диагностирована и ВИЧ-инфекция (таблица 1). Всем больным назначался Глутоксим внутримышечно (в/м) по 60 мг 1 раз/сут. ежедневно в первые 10 дней, последующие 20 дней – через день.

Таблица 1. Структура больных с сочетанной инфекцией туберкулез и COVID-19 в 2019 – 2021 гг.

№ п/п	Характеристики выборки больных	Количество человек (процентов)
1	Общее число <i>пациентов учреждения</i> , перенесших туберкулез и новую коронавирусную инфекцию	84 чел.
1.1	Возраст	
	18-40 лет	35 (41,7%)
	41-60 лет	28 (33,3%)
	Старше 60 лет	6 (7,1%)
1.2	Среди них доля пациентов с множественной лекарственной устойчивостью	43 (51,2%)
1.3	Среди них больные – туберкулёз + ВИЧ инфекция + COVID-19	18 (21,4%)
1.4	Течение заболевания:	
	- легкое	82 (97,6%)
	- тяжелое	2
1.5	Осложнения:	
	- пневмонии	2
	- обострение хронических заболеваний	2

Обсуждение результатов

В 2020 году доля пациентов с сочетанной патологией ВИЧ+туберкулез среди пролеченных больных увеличилась к уровню 2019 года на 25,3%. Кроме того, 2,2% больных во время химиотерапии туберкулеза переболели COVID-19. В 2021 году не значительно (на 7,9%) уменьшилась к уровню 2020 года доля пациентов с сочетанной патологией ВИЧ+туберкулез среди пролеченных больных (таблица 2). При этом в 6 раз вырос удельный вес больных, переболевших COVID-19 во время химиотерапии туберкулеза. В течение года 9 раз применялись ограничения по COVID-19.

Таблица 2. Структура пролеченных больных в стационарах ГБУЗ «НКСЦФП» 2019-2021 гг.

	2019 год	2020 год	2021 год
Больные туберкулезом, из них:	91,8%	89,7%	89,5%
с сочетанной инфекцией ВИЧ+туберкулез+COVID-19	16,8%	21,4%	19,7%
с туберкулез+COVID-19	0	2,2%	13,2%
с бронхолегочными заболеваниями (микобактериоз, ХОБЛ, рак легкого)	4,6%	3,5%	4,1%
с неподтвержденной активностью туберкулеза	3,6%	6,8%	6,4%

Всем пациентам с сочетанной инфекцией назначался Глутоксим. 97,6% пациентов чувствовали себя хорошо, находились в удовлетворительном состоянии, уровень сатурации кислорода в крови при ежедневном измерении составлял 97-99%. Осложнений течения туберкулезного процесса и коронавирусной инфекции ни у кого из них не наблюдалось. Отмечено, что у данной группы больных за время пребывания в стационаре отмечалось меньшее количество побочных реакций на проводимую терапию по сравнению с больными, получавшими основное лечение. В 2021 году с диагнозом новая коронавирусная инфекция умер 1 больной (2 к/дня), поступивший в тяжелом состоянии, и 1 больной умер от других причин в сочетании с новой коронавирусной инфекцией. Только эти пациенты имели неблагоприятное течение. Полученные данные имеют обнадеживающие результаты в отношении эффективности применения данного адъювантного препарата и перспективу его дальнейшего изучения и применения в клинической практике.

Вывод

В целом, адъюванты, такие как Глутоксим, во фтизиатрии представляются как необходимые средства патогенетической терапии – лечения конкретного фтизиатрического пациента, направленного на усиление (оптимизацию, восстановление, нормализацию редокс-гомеостаза) защитных свойств его организма (уже больного, пораженного сочетанной инфекцией туберкулеза и коронавирусной инфекции). Важно, что адъювантные средства не могут заменить этиотропную химиотерапию – противотуберкулезные препараты, воздействующие непосредственно (на микроорганизм) и поражающие инфекционный патоген. Вместе с тем, как показано в исследовании, адъювантные средства патогенетической терапии, такие как Глутоксим, также имеют существенное значение, поскольку реализуют эффективное воздействие на макроорганизм (больного человека), осуществляя эффекты усиления и восстановления его защитных функций, что приводит к сокращению сроков обезвреживания и окончательной элиминации патогенов из организма (т. е. выздоровления пациента от туберкулеза и коронавирусной инфекции).

Список литературы

1. Джарман О. Оценка рецидивов туберкулеза в условиях новой коронавирусной инфекции // Медицина и организация здравоохранения. 2023. 8 (1). 71-81. DOI: 10.56871/MHCO.2023.86.49.007
2. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Шорохова В. А. Особенности туберкулеза легких у больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 // Современные проблемы науки и образования. 2023. 4. 90. DOI: 10.17513/spno.32737
3. Лебедева И. Б., Осинцева И. Ю., Бондаренко Т. Е., Пьянзова Т. В., Брусина Е. Б. COVID-19 в популяции больных туберкулезом: эпидемиологическая и клиническая характеристика // Фундаментальная и клиническая медицина. 2021. 6 (3). 71-84. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84
4. Байтелиева А. К., Чубаков Т. Ч. Латентная туберкулезная инфекция и коронавирусная инфекция // Научное обозрение. Медицинские науки. 2021. 5. 12-18. DOI: /10.17513/srms.1204
5. Бут П. Г., Муравьев Р. А., Фомина В. А., Роговина В. В. Внутриклеточное преобразование фагосом // Известия РАН. Серия биологическая. 2004. 6. 678-681.
6. Никитина О. А. Активность реакций липопероксидации-антиоксидантной защиты у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор) // Acta biomedica scientifica. 2020. 5 (6). 124-132. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.14
7. Жирнова М. Ю., Львов С. Л., Анисимова Т. А. Туберкулез и COVID-19: проблемы диагностики и особенности ведения пациентов в условиях пандемии // StudNet: научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей. 2022. 5 (5). 148.
8. Герман А. А., Бойко А. В. Способ лечения мультирезистентного туберкулеза // Bulletin of Medical Internet Conferences=Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2012. 2 (11). 954.
9. Богуш Т. А., Дудко Е. А., Богуш Е. А., Кирсанов В. Ю., Антонов В. Г. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp // Антибиотики и Химиотерапия. 2010. 55 (5-6). 18-23.
10. Маничева О. А., Соловьева Н. С., Антонов В. Г., Журавлев В. Ю., Мазохина С. В., Змазнова А. Е. Влияние Глутоксима на антимикобактериальную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // Туберкулез и болезни легких. 2014. 9. 89-96. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-20-25

References

1. Jarman O. Otsenka retsidivov tuberkuleza v usloviyakh novoy koronavirusnoy infektsii [Evaluation of tuberculosis relapses in the context of a new coronavirus infection] // Medicine and health care organization. 2023. 8 (1). 71-81. DOI: 10.56871/MHCO.2023.86.49.007
2. Komissarova O. G., Abdullaev R. Yu., Shorokhova V. A. Osobennosti tuberkuleza legkikh u bol'nykh, perenesshikh infektsiyu, vyzvannuyu SARS-CoV-2 [Features of lung tuberculosis in patients who have had an infection caused by SARS-CoV-2] // Modern problems of science and education. 2023. 4. 90. DOI: 10.17513/spno.32737
3. Lebedeva I. B., Osintseva I. Yu., Bondarenko T. E., Pyanzova T. V., Brusina E. B. COVID-19 v populyatsii bol'nykh tuberkulezom: epidemiologicheskaya i klinicheskaya kharakteristika [COVID-19 in patients with tuberculosis: epidemiological and clinical features] // Fundamental and Clinical Medicine. 2021. 6 (3). 71-84. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84

4. Baitelieva A. K., Chubakov T. Ch. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya i koronavirusnaya infektsiya [Latent tuberculosis infection and coronavirus infection] // Scientific review. Medical sciences. Biological series. 2021. 5. 12-18. DOI: 10.17513/srms.1204
5. But P. G., Muravyov R. A., Fomina V. A. Vnutrikletnoye preobrazovaniye fagosom [Intracellular transformation of phagosomes] // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2004. 6. 678-681.
6. Nikitina O. A. Aktivnost' reaktsiy lipoperoksidatsii-antioksidantnoy zashchity u bol'nykh s VICH-infektsiyey (obzor) [Activity of lipoperoxidation - antioxidant protection reactions in patients with HIV infection (review)] // Acta biomedical scientifica. 2020. 5 (6). 124-132. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.14
7. Zhirnova M. Yu., Lvov S. L., Anisimova T. A. Tuberkulez i COVID-19: problemy diagnostiki i osobennosti vedeniya patsiyentov v usloviyakh pandemii [Tuberculosis and COVID-19: diagnostic problems and features of patient management in a pandemic] // StudNet: scientific and educational journal for students and teachers. 2022. 5 (5). 148.
8. German A. A., Boyko A. V. Sposob lecheniya mul'tirezistentnogo tuberkuleza [Method for treating multidrug-resistant tuberculosis] // Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150). 2012. 2 (11). 954.
9. Bogush T. A., Dudko E. A., Bogush E. A., Kirsanov V. Yu., Antonov V. G. Glutoksim kak ingibitor fenotipa mnozhestvennoy lekarstvennoy rezistentnosti, assotsirovannoy s ekspressiyey Pgp [Glutoxime, as an inhibitor of multiple drug resistance phenotype associated with Pgp expression] // Antibiotics and Chemotherapy. 2010. 55 (5-6). 18-23.
10. Manicheva O. A., Solovieva N. S., Antonov V. G., Zhuravlev V. Yu., Mazokhina S. V., Zmaznova A. E. Vliyaniye Glutoksima na antimikobakterial'nyuyu aktivnost' izoniazida v otnoshenii lekarstvenno-ustoychivyykh shtammov Mycobacterium tuberculosis [Effect of Glutoxim on the antimycobacterial activity of isoniazid against drug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis] // Tuberculosis and Lung Diseases. 2014. 9. 89-96. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-20-25

Информация об авторах

Карпов Анатолий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, главный врач, ГОБУЗ «Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии» (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0008-5936-1229, Anatoly.Karpov@novsu.ru

Гудзь Петр Александрович – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, врач фтизиатр, ГОБУЗ «Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии» (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-8570-0783, Petr.Gudz@novsu.ru

Труфанова Екатерина Дмитриевна – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0007-3733-2526, s246738@std.novsu.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616-039.42:616-053.2

ГРНТИ 76.29.47

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).625-634

Специальность ВАК 3.3.8

Поступила в редакцию / Received 18.10.2024

Принята к публикации / Accepted 29.11.2024

Научная статья

НЕЙРОНАЛЬНЫЙ ЦЕРОИДНЫЙ ЛИПОФУСЦИНОЗ I ТИПА У РЕБЕНКА ТРЕХ ЛЕТ

Ершевская А. Б., Погребняк Л. Н., Оконенко Т. И.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация Нейрональный цероидный липофусциноз I типа (Болезнь Сантавуори-Халтия) – это орфанное заболевание из группы нейрональных липофусцинозов. В статье проведен анализ литературных данных об эпидемиологии данной группы заболеваний. Освещены вопросы патологической физиологии липофусциноза I типа. Приведены литературные данные о генетической природе заболевания, показаны гены-кандидаты липофусциноза, клинические варианты течения болезни. Приведен пример собственного наблюдения ребенка 3 лет, описана манифестация и течение заболевания. Показано, что диагностика не вызывает затруднения в виду доступности генетического типирования, но современная терапия не предупреждает прогрессирование заболевания, препараты патогенетической терапии находятся в стадии разработки. Обращено внимание на необходимость настороженности врачей первичного звена в отношении орфанных заболеваний. Показаны клинические проявления, при которых необходимо провести консультацию генетика и генетическое тестирование.

Ключевые слова: *нейрональный цероидный липофусциноз, патогенез, диагностика, лечение, орфанные заболевания, детский возраст*

Для цитирования: Ершевская А. Б., Погребняк Л. Н., Оконенко Т. И. Нейрональный цероидный липофусциноз I типа у ребенка трех лет // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 625-634. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).625-634

Research Article

NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS TYPE I IN A THREE-YEAR-OLD CHILD

Ershevskaya A. B., Pogrebnyak L. N., Okonenko T. I.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract Neuronal ceroid lipofuscinosis type I (Santavuori-Haltia disease) is an orphan disease from the group of neuronal lipofuscinoses. The article analyzes the literature data on the frequency of this group of diseases. The issues of the pathogenesis of lipofuscinosis are highlighted. The literature data on the genetic nature of the disease were studied, candidate genes of lipofuscinosis, clinical variants of the course of the disease were shown. An example of a 3-year-old child's own observation is given, the manifestation and course of the disease are described. It is shown that diagnosis does not cause difficulties due to the availability of genetic typing, but modern therapy does not prevent the progression of the disease, pathogenetic therapy drugs are under development. Attention is drawn to the need for primary care physicians to be wary of orphan diseases. Clinical manifestations are shown in which it is necessary to consult a geneticist and genetic testing.

Keywords: *neuronal ceroid lipofuscinosis, pathogenesis, diagnosis, treatment, orphan diseases, childhood age*

For citation: Ershevskaya A. B., Pogrebnyak L. N., Okonenko T. I. Neuronal ceroid lipofuscinosis type I in a three-year-old child // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 625-634. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).625-634

Введение

Теоретические знания о редких заболеваниях позволяют врачу сформировать представление о данной группе нозологий. Однако, чтобы своевременно диагностировать подобную патологию, снизить объем диагностических исследований у пациента и быстрее облегчить жизнь самому больному и его семье – врачам первичного звена помимо теоретических знаний необходима настороженность в отношении орфанных заболеваний.

Орфанные заболевания – это группа редких заболеваний (их частота составляет менее 10 на 100 000 человек). Дословно перевод английского слова «orphan» означает «сирота». Подобное название обусловлено рядом проблем, типичных для данной группы заболеваний: трудностями создания лекарственных препаратов, их высокой стоимостью и недоступностью для пациента, отсутствием клинического опыта врачей первичного звена, проявлением их в раннем возрасте, трудностями диагностики и отсутствием разработанных алгоритмов ведения таких пациентов вне профильных центров.

Хотя на сегодняшний день в России зарегистрировано всего 276 таких заболеваний, предполагается, что данная нозологическая группа может насчитывать более 7 000 единиц, а отдельные группы болезней, такие как мышечная дистрофия или нейрональные обменные заболевания могут иметь сотни вариантов. Поэтому можно предположить, что с течением времени в своей практике врач все чаще будет сталкиваться с малознакомой ему патологией. На сегодняшний день известно, что некоторые орфанные заболевания из группы обменных нарушений протекают под масками изученной всеми клиницистами спастической формы детского церебрального паралича, эпилепсии и др., но при этом требуют иного подхода к тактике ведения пациента и работе с его семьей.

Цель статьи: проанализировать частоту встречаемости болезни Сантавуори-Халтия в Европе и России, обобщить данные о его патогенезе, проанализировать собственное клиническое наблюдение и сравнить результаты с литературными данными.

Нейрональные цероид-липофусцинозы представляют собой группу редких нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся внутриклеточным (и в незначительной степени внеклеточным) накоплением флуоресцентного липопигмента, называемого «цероид липофусцин». Для этой группы аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний характерны следующие черты:

1. прогрессирующая потеря нейронов;
2. накопление в цитоплазме нейронов и других клеток липофусцин-подобного аутофлуоресцентного материала, имеющего характерный ультраструктурный вид;

3. клинические признаки и симптомы, включая прогрессирующую потерю зрения, миоклонические припадки, потерю когнитивных функций, пирамидальную и экстрапирамидную двигательную дисфункцию, и раннюю смерть.

Ранний инфантильный (детский) восковидный нейрональный липофусциноз I типа (Ncl) известен как болезнь Сантавуори-Халтия. Это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание головного мозга и, в большинстве случаев, сетчатки, связанное с внутриклеточным накоплением материала, который морфологически характеризуется как цероидный липофусцин [1]. По данным большинства эпидемиологических исследований, проведенных в Европе, частота встречаемости заболевания составляет от 0,6 на 100 000, в Италии 13,6 на 100 000 [2, 3]. В России встречается описание отдельных случаев заболевания [4-6].

Патофизиология болезни Сантавуори-Халтия остается плохо изученной, но, вероятно, включает в себя несколько клеточных путей, поскольку ген пальмитоилпротеинтиоэстеразы (PPT1) экспрессируется в нейронах и других типах клеток внутри лизосом, а также в экстрализосомальных участках. При данном заболевании происходит мутация в гене PPT1, который кодирует одноименный фермент, расщепляющий дисульфидные связи в пальмитированных белках и отделяющий липидный остаток [7-9]. Мутации в этом гене связаны с развитием таких патологических процессов как воспаление, лизосомальные отложения липофусцина и липидные аномалии. Накопление токсического аутофлуоресцентного липопигмента происходит не только в лизосомах, но и в цитоплазме нейронов, а также в эндотелиальных клетках и эпителиальных клетках придатков кожи [7]. Липофусцин, откладывающийся в клетках в виде гранулированных осmioфильных отложений (GROD) [8], имеет характеристики, сходные с изнашивающимися липофусциновыми и цероидными пигментами, что накапливаются в нормальных клетках при старении человека (рисунок 1 [10]).

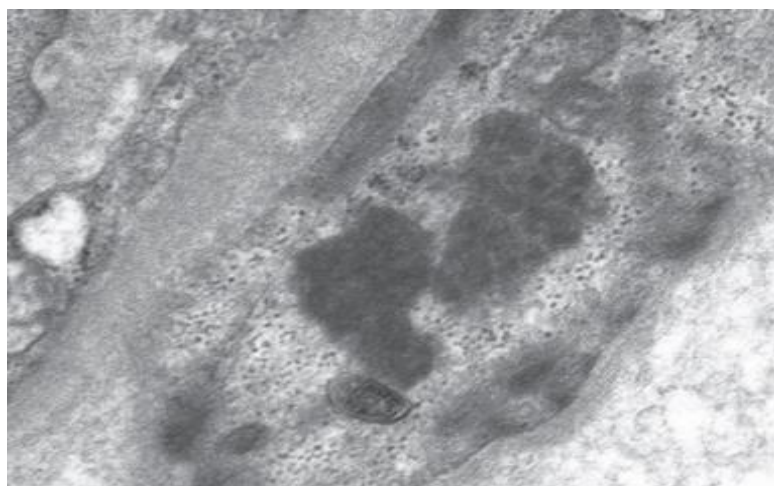


Рисунок 1. Гранулярные осmioфильные отложения (GROD) в эндотелиальной клетке. Трансмиссионная электронная микроскопия, x20000

Патология фермента PPT1 нарушает синаптогенез, поддержание состояния синапсов, направленный транспорт эндосом и метаболизм липидов. Клинические проявления заболевания обусловлены дисфункцией центральной нервной системы, ранней региональной активацией глии, гибелью нейронов таламуса, мозжечка и других структур [11]. Избирательно уязвимы к липофусцину и дефициту белка клетки сетчатки, что проявляется либо ранним, либо очень поздним вовлечением ее в патологический процесс [7, 12].

При классическом детском заболевании Cln1 после мнимого благополучия психомоторного развития ребенка до 6-24 месяцев жизни, далее наблюдается быстрый регресс в сочетании с судорогами, миоклонусом, атаксией [13]. Признаки и клинические симптомы у пациентов прогрессируют до состояния сильной спастичности, снижения уровня сознания, сокращения продолжительности жизни [13]. Нарушение зрения обычно возникает к 2 годам с атрофией зрительного нерва, грубыми изменениями сетчатки.

Терапия заболевания применяется для улучшения качества жизни пациентов и их семьи. Немедикаментозное лечение является важнейшим аспектом ведения заболевания и профилактики осложнений. Оно включает: физическую терапию, терапию зрения, логопедические методики, использование адаптивных устройств, пищевую поддержку, модификацию диеты, соблюдение гигиены сна, поддержку семьи, паллиативную помощь на самых ранних стадиях заболевания [14]. Медикаментозно применяется симптоматическое лечение в виде противосудорожной терапии, антидепрессантов, седативных средств, бензодиазепинов. Единственным препаратом, для снижения активности прогрессирования заболевания в настоящее время является человеческая рекомбинантная церлипоназа альфа для интравентрикулярного введения с помощью помпы. Это рекомбинантная ферментная заместительная терапия трипептидилпептидазой человека (TPP1). Ее применение достоверно снижает степень регресса моторных и речевых функций, но на сегодняшний день возможно только при Ncl II типа и у детей от 3 лет [15].

Материалы и методы

Поиск статей проводился в базах PubMed, Web of Science, eLibrary. Изучена история болезни ребенка в возрасте 3-х лет с диагнозом: Ncl I типа, грубой задержкой психомоторного и речевого развития, локализованной симптоматической эпилепсией, двухсторонней атрофией зрительного нерва.

Результаты и обсуждение

Акушерский анамнез отягощен: I – беременность, роды, II – беременность, замершая на сроке 6 недель. Беременность данным ребенком – III, на фоне миомы матки, артериальной гипертензии и отеков в I и II половине. Роды 2, срочные на

сроке 40 недель, самостоятельные. Родился мальчик с массой тела 3996 гр., длиной 54 см, оценка по Апгар 7/8 баллов. В периоде новорожденности отмечалась затяжная гипербилирубинемия, длительно находился на стационарном лечении. Весо-ростовые прибавки в течение жизни удовлетворительные, психомоторное развитие с задержкой статических функций. Головку ребенок удерживал с 3 месяцев, фиксировал взгляд на игрушках, переворачивался с живота на бочок в 4 месяца, с 8 месяцев садился, ползал, произносил отдельные звуки, однако навыками ходьбы с поддержкой и тем более самостоятельной ходьбой не овладел.

Из перенесенных заболеваний можно отметить острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) до 3-4 раз в год. Имеет отягощенную наследственность по генетическому заболеванию нейрональный липофусциноз, родители являются гетерозиготными носителями мутации с.234+1G> A (CM981629), с.451C> T (CS169037). Первый ребенок умер от данного заболевания в возрасте 5 лет. Генетическое консультирование семьи при планировании повторной беременности не проводилось.

На первом году жизни по причине задержки моторных функций ребенок наблюдался амбулаторно неврологом, педиатром с диагнозом энцефалопатия неуточненная, неоднократно получал курсы массажа, физиотерапевтическое лечение, медикаментозную терапию ноотропами, без существенной динамики. С возраста 10 месяцев мать отмечает отсутствие приобретения новых навыков. В возрасте 1,5 лет, по причине отсутствия самостоятельной ходьбы и речи, учитывая семейный анамнез, проведено биохимическое и генетическое тестирование. Выявлено снижение активности ряда лизосомных ферментов, обнаружены мутации категории патогенных, установлено их наследование в семье. Ребенок консультирован генетиком, неврологом, эндокринологом, диагноз нейрональный цероидный липофусциноз I типа подтвержден. К возрасту 2-х лет отмечалась частичная утрата навыка жевания, приобретенных ранее моторных навыков полностью, в 2 года 10 месяцев впервые отмечены эпилептические приступы с отведением головы влево.

Объективно: состояние по совокупности патологии тяжелое. Психомоторное развитие с грубой задержкой: самостоятельно не переворачивается, не садится, не ходит, опоры на ноги нет, взгляд фиксирует, речи нет, хаотичные движения руками, навыки жевания отсутствуют, способность к самообслуживанию отсутствует. Сухожильные рефлексы симметричные, живые. Отмечается гипертонус верхних и нижних конечностей. Физическое развитие среднее, гармоничное, диспропорциональное, микроцефалия (окружность головы 45 см). Кожные покровы, слизистые бледно-розовые, чистые. Зев спокоен. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 90 в минуту. В легких хрипы не выслушиваются, дыхание проводится, частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в минуту. Живот вздут, при пальпации мягкий,

безболезненный; печень у края правой реберной дуги, стул со склонностью к запорам, мочеиспускание безболезненно.

Данные дополнительных методов исследования следующие.

В общем анализе крови: Гемоглобин: 121 г/л, Эритроциты: $4,56 \times 10^{12}/л$, Гематокрит: 36,7, тромбоциты: $279 \times 10^9/л$, лейкоциты: $10,4 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 49% базофилы: 0,9%, эозинофилы – 2,6%, лимфоциты – 39,5%, моноциты: 9% СОЭ: 1 мм/ч.

В биохимическом анализе крови, анализе крови на инфекции (цитомегаловирусная инфекция, герпесвирусная инфекция), в общем анализе мочи – патологии не выявлено.

Инструментальные методы исследования: УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства (почки), мочевого пузыря.

Печень: размеры: правая доля – 8,8 см, структура паренхимы однородная, эхогенность нормальная, левая доля – 3,7 см, эхогенность понижена.

Желчный пузырь: без патологии, с анэхогенным содержимым.

Селезенка: размеры селезенки 5,7 см х 3,4 см, контуры ровные, структура паренхимы однородная, эхогенность нормальная.

Почки: правая 5,7 х 3,0 см, левая – 5,7 см х 2,7 см, расположены в типичном месте, структуры почек дифференцированы, чашечно-лоханочная система сомкнута.

Мочевой пузырь: полный, стенки ровные, четкие.

Заключение: умеренные диффузные изменения печени, умеренная гепатомегалия.

ЭЭГ – диффузные изменения биопотенциалов головного мозга за счет отсутствия возрастной активности, очаг патологической активности в лобно-центральных областях представлен медленными волнами.

МСКТ головного мозга – очагов патологической плотности вещества головного мозга не выявлено. Костно-травматических изменений головного мозга не определяется. Картина церебральной атрофии.

НСГ (нейросонография) – ультразвуковые признаки расширения боковых и третьего желудочков легкой степени.

В качестве терапии получает медикаментозное симптоматическое лечение: противосудорожные препараты, слабительные препараты, мероприятия индивидуальной программы реабилитации ребенка инвалида.

Тем не менее, при осмотре, который проводился в динамике через 6 месяцев, отмечалось прогрессивное ухудшение состояния. Ребенок полностью утратил способность к жеванию, глотание сохранено. Обращенную к нему речь не понимает. При осмотре: зрачки симметричные, отмечается нистагм. При этом у ребенка отсутствует фиксация взгляда, он не следит за игрушками. Отмечается выраженное

общее возбуждение, сохраняются судорожные приступы до 1-2 раз в неделю на фоне медикаментозного лечения и гипертонус конечностей.

Таким образом, у ребенка имеется орфанное заболевание, протекавшее на первом году жизни под «маской» энцефалопатии. Вместе с тем, Ncl у ребенка имеет типичное течение: аналогичную клиническую картину и лабораторные изменения среди описанных литературных данных. Манифестация заболевания проявлялась задержкой моторных и психических функций. Прогрессирование отмечалось на втором году жизни и характеризовалось утратой ранее приобретенных навыков, появлением эпилептических приступов, развитием микроцефалии и атрофии зрительных нервов.

Учитывая результаты генетического тестирования ребенка и наличие диагноза Ncl I типа – прогноз течения заболевания неблагоприятный. Ребенку требуется паллиативная помощь, необходима активная работа с семьей по обучению навыкам ухода за ребенком и участию пациента в существующих программах поддержки государства. Родителям в обязательном порядке необходимо проходить генетическое консультирование при планировании последующих беременностей.

Заключение

Генетическое тестирование с применением панелей генов Ncl является основным способом диагностики Ncl. С целью дифференциальной диагностики для тестирования возможно применять панели генов эпилепсии, панели генов лизосомных заболеваний или секвенирование всего экзома. В случае невозможности генетического тестирования методом диагностики является ферментативное тестирование или биопсия кожи для оценки лизосомальных включений. Поводом настороженности для педиатра или невролога при ведении ребенка являются: регресс в развитии ребенка, сопутствующий судорожный синдром, микроцефалия или гидроцефалия, глобальная задержка психомоторного развития. При выявлении данных симптомов необходима консультации генетика и последующее генетическое тестирование для своевременной диагностики заболевания.

Список литературы

1. Моул С. Е., Уильямс Р. Е., Гебель Х. Х. (редакторы). Номенклатура и классификация NCL // Нейрональные цероидные липофусцинозы (болезнь Баттена). 2-е изд. Нью-Йорк: Изд-во Оксфордского университета, 2011. С. 20-24
2. Santorelli F. M., Garavaglia B., Cardona F., Nardocci N., Bernardina B. D., Sartor S., Suppiej A., Bertini E., Claps D., Battini R., Biancheri R., Filocamo M., Pezzini F., Simonati A. Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013. 8 (1). 19. DOI: 10.1186/1750-1172-8-19
3. Слит Д. Е., Гедвилайт Е., Чжан У., Лобель П., Син Ц. Анализ данных крупномасштабного секвенирования всего экзома для определения

распространенности генетически различных форм нейронального цероидного липофусциноза // Gene=Ген. 2016. 593 (2). 284-291. DOI: 10.1016/j.gene.2016.08.031

4. Батышева Т. Т., Кондакова О. Б., Ахадова Л. Я., Ларионова А. Н., Шаталов П. А. Случай нейронального цероидного липофусциноза 7 типа // Вестник физиотерапии и курортологии. 2015. 21 (2). 101-102.

5. Краева Л. С., Алифирова В. М., Королева Е. С., Кузьмина А. В. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа. Клинический случай // Бюллетень сибирской медицины, 2019. 18 (4). 244-248. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-244-248

6. Нурмухамбетова Б. Р., Маккамбаева Д. Х., Сыдыгалиева А. А., Мухтарулы И. Клинический случай болезни Баттена ювенильной формы // Молодой ученый. 2023. 26 (473). 316-320.

7. Rakheja D., Narayan S. B., Bennett M. J. Juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten disease): a brief review and update // Current Molecular Medicine. 2007. 7 (6). 603-608. DOI: 10.2174/156652407781695729

8. Rakheja D., Bennett M.J. Neuronal ceroid-lipofuscinoses // Translational Science of Rare Diseases. 2018. 3 (2). 83-95. DOI: 10.3233/TRD-180024

9. Savukoski M., Klockars T., Holmberg V., Santavuori P., Lander E. S., Peltonen L. CLN5, a novel gene encoding a putative transmembrane protein mutated in Finnish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis // Nature Genetics. 1998. 19 (3). 286-288. DOI: 10.1038/975

10. Bennett M. J., Rakheja D. The neuronal ceroid-lipofuscinoses // Developmental Disabilities Research Reviews. 2013. 17 (3). 254-259. DOI: 10.1002/ddrr.1118

11. Parviainen L., Dihanich S., Anderson G. W., Wong A. M., Brooks H. R., Williams B. P., Cooper J. D. Glial cells are functionally impaired in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis and detrimental to neurons // Acta Neuropathol Commun. 2017. 5. 74. DOI: 10.1186/s40478-017-0476-y

11. Nelvagal G. R., Lange J., Takahashi K., Terchuk-Wells M. A. Pathomechanisms in the neuronal ceroid lipofuscinoses // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2020. 1866 (9). 165570. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165570

12. Varilo T., Savukoski M., Norio R., Santavuori P., Peltonen L., Järvelä I. The age of human mutation: genealogical and linkage disequilibrium analysis of the CLN5 mutation in the Finnish population // American Journal of Human Genetics. 1996. 58 (3). 506-512.

13. Августин Э. Ф., Адамс Х. Р., де Лос Рейес Э, Драго К., Фрейзер М., Гилберт Н., Лейн М., Левин Т., Минк Д. У., Никель М., Пейфер Д., Шульц А., Симонати А., Топку М., Турунен Д. А., Уильямс Р., Виррелл Э. К., Кинг Ш. Лечение заболевания CLN1: международный клинический консенсус // Педиатрический невролог. 2021. 120. 38-51. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.04.002

14. Augustine E. F., Adams H. R., de los Reyes E., Drago K., Frazier M., Guelbert N., Laine M., Levin T., Mink J. W., Nickel M., Peifer D., Schulz A., Simonati A., Topcu M., Turunen J. A., Williams R., Wirrell E. C., King S. Management of CLN1 Disease: International Clinical Consensus // Pediatric Neurology. 2021. 120. 38-51. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.04.002

15. Льюис Г., Моррилл А. М., Конвей-Аллен С. Л., Ким Б. Обзор церлипоказы Альфа: рекомбинантная ферментная заместительная терапия человека при позднем инфантильном нейрональном цероидном липофусцинозе 2 типа // Журнал детской неврологии. 2020. 35 (5). 348-353. DOI: 10.1177/0883073819895694

References

1. Mole S. E., Williams R. E., Goebel H. H. (editors). Nomenklatura i klassifikaciya NCL [NCL nomenclature and classification] // Neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). 2nd ed. New-York: Oxford University Press, 2011. P. 20-24.
2. Santorelli F. M., Garavaglia B., Cardona F., Nardocci N., Bernardina B. D., Sartor S., Suppiej A., Bertini E., Claps D., Battini R., Biancheri R., Filocamo M., Pezzini F., Simonati A. Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013. 8 (1). 19. DOI: 10.1186/1750-1172-8-19
3. Sleat D. E., Gedvilaite E., Zhang Y., Lobel P., Xing J. Analiz dannyh krupnomasshtabnogo sekvenirovaniya vsego ekzoma dlya opredeleniya rasprostranennosti geneticheski razlichnyh form nejronal'nogo ceroidnogo lipofuscinoza [Analysis of large-scale whole exome sequencing data to determine the prevalence of genetically-distinct forms of neuronal ceroid lipofuscinosis]. Gene. 2016. 593 (2). 284-291. DOI: 10.1016/j.gene.2016.08.031
4. Batysheva T. T., Kondakova O. B., Akhadova L. Ya., Larionova A. N., Shatalov P. A. Sluchay nejronal'nogo tseroidnogo lipofuscinoza 7 tipa [A case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 7] // Vestnik fizioterapii i kurortologii [Herald of physiotherapy and health resort therapy]. 2015. 21 (2). 101-102.
5. Kraeva L. S., Alifirova V. M., Koroleva E. S., Kuz'mina A. V. Nejronal'nyj ceroidnyj lipofuscinoz 2-go tipa. Klinicheskij sluchaj [A clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2] // Bulletin of Siberian Medicine. 2019. 18 (4). 244-248.
6. Nurmuhambetova B. R., Makkambaeva D. Kh., Sydygalieva A. A., Mukhtaruly I. Klinicheskij sluchay bolezni Battena yuvenil'noy formy [Clinical case of juvenile Batten disease] // Molodoy uchenyy. 2023. 26 (473). 316-320.
7. Rakheja D., Narayan S. B., Bennett M. J. Juvenile neuronal ceroid- lipofuscinosis (Batten disease): a brief review and update // Current Molecular Medicine. 2007. 7 (6). 603-608. DOI: 10.2174/156652407781695729
8. Rakheja D., Bennett M. J. Neuronal ceroid-lipofuscinoses // Translational Science of Rare Diseases. 2018. 3 (2). 83-95. DOI: 10.3233/TRD-180024
9. Savukoski M., Klockars T., Holmberg V., Santavuori P., Lander E. S., Peltonen L. CLN5, a novel gene encoding a putative transmembrane protein mutated in Finnish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis // Nature Genetics. 1998. 19 (3). 286-288. DOI: 10.1038/975
10. Bennett M. J., Rakheja D. The neuronal ceroid-lipofuscinoses // Developmental Disabilities Research Reviews. 2013. 17 (3). 254-259. DOI: 10.1002/ddrr.1118
11. Parviainen L., Dihanich S., Anderson G. W., Wong A. M., Brooks H. R., Williams B. P., Cooper J. D. Glial cells are functionally impaired in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis and detrimental to neurons // Acta Neuropathol Commun. 2017. 5. 74. DOI: 10.1186/s40478-017-0476-y
12. Nelvagal G. R., Lange J., Takahashi K., Terchuk-Wells M. A. Pathomechanisms in the neuronal ceroid lipofuscinoses // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2020. 1866 (9). 165570. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.165570
13. Varilo T., Savukoski M., Norio R., Santavuori P., Peltonen L., Järvelä I. The age of human mutation: genealogical and linkage disequilibrium analysis of the CLN5 mutation in the Finnish population // American Journal of Human Genetics. 1996. 58 (3). 506-512.
14. Augustine E. F., Adams H. R., de los Reyes E., Drago K., Frazier M., Guelbert N., Laine M., Levin T., Mink J. W., Nickel M., Peifer D., Schulz A., Simonati A., Topcu M., Turunen J. A., Williams R., Wirrell E. C., King S. Management of CLN1 Disease: International Clinical Consensus // Pediatric Neurology. 2021. 120. 38-51.

DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.04.002

15. Lewis G., Morrill A. M., Conway-Allen S. L., Kim B. Obzor tserliponazy Al'fa: rekombinantnaya fermentnaya zamestitel'naya terapiya cheloveka pri pozdnem infantil'nom neyronal'nom tseroidnom lipofustsinoze 2 tipa [Review of Cerliponase Alfa: Recombinant Human Enzyme Replacement Therapy for Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2] // Russian Journal of Child Neurology. 2020. 35 (5). 348-353. DOI: 10.1177/0883073819895694

Информация об авторах

Ершевская Александра Болеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0383-1331, aleksandra71@yandex.ru

Погребняк Людмила Николаевна – ассистент, Новгородский государственный университет

имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0004-5035-1607, lyudmilapogrebnyak@yandex.ru

Оконенко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7431-3777, tatyana.okonenko@novsu.ru

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА. СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА, ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА, КУРОРТОЛОГИЯ И ФИЗИОТЕРАПИЯ

УДК 615.851:159.923.37:378

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).635-642

Поступила в редакцию / Received 30.09.2024

ГРНТИ 76.29.52+15.21.51+14.35.05

Специальность ВАК 3.1.33

Принята к публикации / Accepted 31.10.2024

Научная статья

СИМУЛИРОВАННЫЙ ПАЦИЕНТ И РОЛЕВАЯ ИГРА КАК МЕТОДЫ РАЗВИТИЯ КОММУНИКАТИВНЫХ НАВЫКОВ И ЭМПАТИИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

Глушченко В. В., Ильяшенко Н. Н., Иванов И. В.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация Авторами разработан метод психообразовательной психотерапии в рамках восстановительного лечения пациентов врачами общей практики с использованием коммуникативных навыков. Представлен курс, включающий ролевую игру с участием симулированных пациентов, нацеленный на развитие коммуникативных навыков и эмпатии у студентов-медиков. В статье проанализирована степень успешности студентов-медиков развить коммуникативные навыки и эмпатию, используя ролевую игру со симулированным пациентом для дальнейшего применения в практической медицине в рамках психообразовательной психотерапии для эффективного общения с пациентами. Авторы разработали учебный модуль, отличный от традиционного обучения коммуникации. В качестве оценочного средства использовался чек-лист экзаменационной станции «Сбор жалоб и анамнеза». Эмпатия оценивалась с помощью опросника CARE. Показана демонстрация студентами-медиками дифференцированное вербальное и невербальное коммуникативное поведение в ходе ролевой игры. В рукописи отмечено, что предложенная методика имеет явные преимущества и может потребоваться более подробное обучение невербальному общению, чтобы повысить осведомленность студентов об этом типе общения с целью повышения эффективности взаимодействия врача и пациента. Представленные в этом исследовании данные свидетельствуют о том, что предложенный метод обучения коммуникативным навыкам – ролевая игра с симулированным пациентом – позволяет в значительной степени развить коммуникативные навыки и эмпатию у студентов-медиков.

Ключевые слова: *психотерапия, коммуникативные навыки, эмпатия, симулирование пациента, ролевая игра*

Для цитирования: Глушченко В. В., Ильяшенко Н. Н., Иванов И. В. Симулированный пациент и ролевая игра как методы развития коммуникативных навыков и эмпатии у студентов-медиков // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 635-642. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).635-642

Research Article

ROLE-PLAY AND SIMULATED PATIENT AS METHODOLOGIES OF DEVELOPING COMMUNICATION SKILLS AND EMPATHY OF MEDICAL STUDENTS

Glushchenko V. V., Ilyashenko N. N., Ivanov I. V.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract The authors have developed a method of psychoeducational psychotherapy within the framework of restorative treatment of patients by general practitioners using communication skills. A course that includes a role-play with simulated patients, aimed at developing communication skills and empathy among medical students is presented. The article analyzes the degree of medical students' success in developing communication skills and empathy using a role-playing game with a simulated patient for further use in practical medicine in terms of psychoeducational psychotherapy for effective communication with patients. The authors developed a training course that is different from traditional communication training in many ways. The checklist of the examination station "Gathering information and anamnesis" was used as an assessment tool. Empathy was assessed using the CARE questionnaire. Medical students demonstrated differentiated verbal and non-verbal communication during the role-play. It is shown in the manuscript that the proposed methodology has definite advantages, and that more detailed training in non-verbal communication may be required in order to increase students' awareness of this type of communication, as well as to increase the effectiveness of doctor-patient interaction. The data presented in this study indicate that the proposed methodology of teaching communication skills – role-playing with a simulated patient – allows to significantly develop communication skills and empathy among medical students.

Keywords: *psychotherapy, communication skills, empathy, patient simulation, role-playing*

For citation: Glushchenko V. V., Ilyashenko N. N., Ivanov I. V. Role-play and simulated patient as methodologies of developing communication skills and empathy of medical students // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 635-642. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).635-642

Введение

Среди немедикаментозных лечебных воздействий направления психообразовательной психотерапии актуализированы в современной медицине в связи с тем, что общение врача с пациентом занимает центральное место в клинической практике. Умение установить доверительные, комфортные отношения с пациентом — это основа взаимодействия с ним. Действительно, то, как врач встречает пациента, может повлиять на последующий ход консультации. Поэтому, коммуникативные навыки являются основой клинических (профессиональных) навыков, важнейшей составляющей компетентности врача. От них напрямую зависят способность врача при консультировании пациента оказать психотерапевтическое воздействие при активном слушании с использованием элементов психообразовательной психотерапии. Так повышается не только уровень удовлетворенности пациентов, их комплаентность и партисипативность к назначениям и рекомендациям врача, но и возможность добиться положительных клинических результатов. Более того, эффективная коммуникация также имеет положительные последствия для самих врачей - использование соответствующих коммуникативных навыков помогает им испытывать меньший стресс и быть более удовлетворенными своей работой [1]. С этой целью авторами был разработан модуль, нацеленный на развитие коммуникативных навыков и эмпатии для студентов-медиков. Общение во время приема состоит из вербальной и невербальной коммуникации. При этом невербальное поведение, как правило, находится под меньшим сознательным

контролем врача. В то время как значимость невербальных сигналов преобладает над вербальными. Согласно теории Мерабьяна и Феррис, влияние вербальной коммуникации составляет всего 7% от общего объема информации при межличностном общении [2]. В то время как 55% информации передается невербально, то есть мимикой и жестами, 38% — паравербально — интонацией и тоном голоса. Таким образом, невербальные сигналы врача, такие как зрительный контакт, выражение лица, поза, тон голоса, в значительной степени влияют на установление доверительных отношений с пациентом и его удовлетворенность. Эмпатия также является критической точкой процесса коммуникации и связана с удовлетворенностью пациентов и результатами лечения. Исходя из предпосылки, что навыки невербальной коммуникации и эмпатия являются мягкими навыками, которые можно развить и автоматически контролировать, авторы модуля сделали особый упор на развитие данных навыков. Для этого было принято решение использовать интерактивные подходы в обучении студентов-медиков, основанные на ролевых играх и симуляции пациентов. Предыдущие исследования показали, что ролевая игра с симулируемым пациентом имеет особое образовательное значение в плане понимания студентами проблемы пациента, и чего можно достичь, играя не только роль врача, но и роль пациента [3, 4]. В данном методе обучения студенты и преподаватели особенно ценят реалистичность и глубину эмоций в проигрываемой ситуации, а также обратную связь наблюдателей и симулируемых пациентов [5-7].

Материалы и методы

Начиная с 2019 года в учебном модуле Медицинская психология для студентов, обучающихся по направлению подготовки лечебное дело в Институте медицинского образования Новгородского государственного университета был сделан упор на обучение навыкам общения с пациентами в рамках основ психообразовательной психотерапии. С 2022 года в данном модуле стали также обучаться студенты, изучающие стоматологию. Цель модуля - научить студентов-медиков эффективно общаться с пациентами и использовать навыки психообразовательной психотерапии в клинической практике. Модуль включает интерактивные лекции, разбор кейсов, дискуссии, упражнения и ролевые игры с симулируемыми пациентами.

В ходе обучения студенты учатся как:

- начинать консультацию, чтобы быстро установить контакт с пациентом и завоевывать доверие,
- распознавать невербальные сигналы пациента и контролировать свои собственные,
- максимально рано понимать все проблемы или вопросы пациента и

эффективно структурировать консультацию,

- собирать анамнез и другую информацию, чтобы не упустить позицию пациента (его представления, тревоги и ожидания).

Учебный модуль основан на интерактивном подходе с использованием ролевых игр с симулируемыми пациентами. Продолжительность практических занятий составляет 9 часов, в течение которых студенты работают в группах по три человека и поочередно выступают в роли врача, пациента и наблюдателя. Студенты, играющие роль пациента, получали готовый сценарий с подробной информацией о пациенте, включая основную жалобу, симптомы, историю болезни, образование и социально-экономический статус и так далее. Основываясь на этой информации, у них есть возможность импровизировать во время опроса. Студенты, играющие роль наблюдателя, непосредственно не участвуют в ролевой игре, а просто наблюдали за взаимодействием врача с пациентом. После окончания опроса симулируемого пациента немедленно следовало детальное обсуждение, проводимое преподавателем, наблюдателем и пациентом. В процессе обучения студенты имели возможность неоднократно участвовать в упражнениях с симулированными пациентами, отрабатывая различные этапы, задачи и навыки выстраивания отношений с пациентом и сбора информации. В промежутках между занятиями они получали домашние задания по тренировке и рефлексии в своей реальной практике. Таким образом знания и умения эффективнее встраивались в привычное поведение.

Для освоения коммуникативных навыков и в качестве алгоритма их демонстрации использовалось клиническое руководство по ведению медицинской консультации, используемое для первичной аккредитации специалистов здравоохранения – экзаменационная станция «Сбор жалоб и анамнеза» (таблица 1). В данной модели медицинской консультации выделяется 5 последовательно сменяющих друг друга этапов (рисунок 1). Начало приема (консультации) → Сбор информации → Осмотр (физикальное исследование) → Разъяснение (объяснение) и планирование → Завершение приема (консультации). На каждом этапе есть задачи, которые необходимо решить врачу, используя определенные коммуникативные навыки, обеспечивающие эффективность решения задач медицинской консультации. Также есть два непрерывных процесса, идущих от начала до конца консультации: структурирование информации и контроль врачом процесса консультации и выстраивание отношений с пациентом.

Оценка навыков профессионального общения с пациентом проводилась с использованием оценочного чек-листа (таблица 2).

Таблица 1. Алгоритм выполнения навыка «Сбор жалоб и анамнеза»

№ п/п	Действие аккредитуемого лица	Критерий оценки
Начало консультации. Установление контакта		
1	Поздороваться	Врач поздоровался с пациентом
2	Позаботиться о комфорте пациента	Например, врач сообщил пациенту, где можно расположиться, или куда положить вещи, или врач поинтересовался удобно ли пациенту
3	Представиться пациенту по имени и отчеству	Врач представился, назвал свое ФИО
4	Объяснить свою роль	Например, «Я врач – терапевт»
5	Попросить пациента представиться	Врач попросил пациента назвать свои ФИО и возраст
Сбор информации. Расспрос пациента		
6	Начать сбор информации с общего, а не конкретного вопроса	Например, «Что привело вас?», «С чем вы пришли?», «Я вас слушаю», «Рассказывайте» вместо вопросов о конкретных жалобах и проблемах
7	Дослушивать ответы пациента до конца, не перебивая уточняющими вопросами, пока пациент не закончит	Пояснение: существует понятие так называемой «золотой минуты», подразумеваемой свободный рассказ пациента, который чаще всего в реальной жизни (по данным многочисленных исследований) укладывается в одну минуту, а в условиях станции занимает не больше 40 секунд
8	Резюмировать сказанное пациентом	Врач обобщает, подводит итог сказанному, чтобы показать, что пациент услышан, и проверить правильность своего понимания
9	Проверить наличие других проблем или поводов для обращения кроме уже ранее озвученной жалобы	Например, «Что еще Вас беспокоит?» или «Какие еще проблемы Вы хотели обсудить?»
10	Задавать вопросы из анамнеза жизни и анамнеза заболевания пациента	Вопросы исходя из полученных от пациента жалоб
11	Задавать серии вопросов	Врач задал несколько вопросов подряд
Поддержание контакта с пациентом		
12	Поддерживать зрительный контакт	Врач регулярно (не менее половины от всего времени взаимодействия) поддерживал зрительный контакт Завершение контакта с пациентом
Завершение контакта с пациентом		
13	Обозначить готовность завершить опрос и перейти к осмотру пациента	
Клинические выводы		
14	Назвать вслух, обращаясь к эксперту, список проблем/жалоб пациента	Например, «Итак, я выяснил, что пациента беспокоит ...»
15	Назвать вслух, обращаясь к эксперту, свои клинические гипотезы/ы	Например, «На основании выявленных жалоб могу предположить, что»
16	Результаты проведенного опроса оформить в предложенной форме заключения	

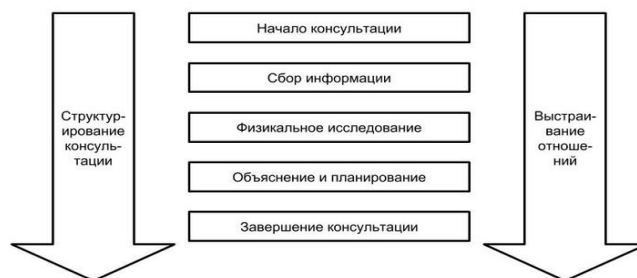


Рисунок 1. Руководство к ведению медицинской консультации

Таблица 2. Чек-лист установления психотерапевтического контакта

№ п/п	Действие аккредитуемого лица	Критерии оценки
Начало консультации. Установление контакта с пациентом		
1.	Поздоровался с пациентом	☐ да ☐ нет
2.	Позаботился о комфорте пациента (сообщил, где можно расположиться / куда положить вещи / поинтересовался удобно ли пациенту)	☐ да ☐ нет
3.	Представился, назвав свои ФИО	☐ да ☐ нет
4.	Объяснил свою роль	☐ да ☐ нет
5.	Попросил пациента назвать свои ФИО и возраст	☐ да ☐ нет
Сбор информации. Расспрос пациента		
6.	Начал сбор информации с общего, а не конкретного вопроса: «Что привело вас?», «С чем пришли?», «Я вас слушаю», «Рассказывайте» вместо вопросов о конкретных жалобах и проблемах	☐ да ☐ нет
7.	Дослушивал ответы пациента до конца, не перебивая уточняющими вопросами, пока пациент не закончит	☐ да ☐ нет
8.	Резюмировал сказанное пациентом (обобщал, подводил итог сказанному, чтобы показать, что услышал пациента и проверить правильность своего понимания)	☐ да ☐ нет
9.	Проверил наличие других проблем или поводов для обращения, кроме уже ранее озвученной жалобы: «Что еще Вас беспокоит?» или «Какие еще проблемы Вы хотели обсудить?»	☐ да ☐ нет
10.	Задавал вопросы из анамнеза жизни и анамнеза заболевания пациента	☐ да ☐ нет
11.	Задавал несколько вопросов подряд (серию вопросов)	☐ да ☐ нет
Выстраивание отношений в процессе общения		
12.	Поддерживал зрительный контакт (регулярно, не менее половины от всего времени взаимодействия)	☐ да ☐ нет
Завершение контакта с пациентом		
13.	Обозначил готовность завершить опрос и перейти к осмотру пациента	☐ да ☐ нет
Клинические выводы		
14.	Назвал вслух, обращаясь к эксперту, список проблем/жалоб пациента, например, «Итак, мы выяснили, что пациента беспокоят ...»	☐ да ☐ нет
15.	Назвал вслух, обращаясь к эксперту, свои клинические гипотезы (или гипотезу), например, «На основании выявленных жалоб могу предположить, что...»	☐ да ☐ нет

Результаты

В ходе практических занятий студенты-медики демонстрировали дифференцированное вербальное и невербальное коммуникативное поведение в ходе

ролевой игры в аспекте психообразовательной психотерапии. Данные результаты показывают, что данная методика имеет явные преимущества и что может потребоваться более подробное обучение невербальному общению, чтобы повысить осведомленность студентов об этом типе психотерапевтического воздействия врача на внутреннюю картину болезни пациента.

В процессе оценки курса, проведенной 248 студентами в период с 2019 по 2023 годам, 100% из них заявили, что порекомендовали бы этот курс другим студентам, отметили значимость содержания курса для их карьеры и пожелали, чтобы модуль имел больше часов. Данный модуль может стать эффективной моделью, которую могли бы использовать другие учебные заведения для улучшения коммуникативных навыков и эмпатии у студентов-медиков.

Заключение

Представленные в этом исследовании данные свидетельствуют о том, что предложенный метод обучения коммуникативным навыкам в рамках формирования умений по основам психообразовательной психотерапии (ролевая игра с симулированным пациентом) позволяет в значительной степени развить коммуникативные навыки и эмпатию у студентов-медиков. Смена роли врача на роль пациента и наблюдателя в рамках ролевой позволяет улучшить эти навыки. Согласно опросу, проведенному по окончании обучения, 100% студентов высказали положительную оценку учебного модуля и выразили намерение порекомендовать его другим студентам.

Список литературы

1. Bertakis K. D., Azari R. Patient-centered care is associated with decreased health care utilization // The Journal of the American Board of Family Medicine. 2011. 24 (3). 229-239. DOI: 10.3122/jabfm.2011.03.100170
2. Vogel D., Meyer M., Harendza S. Verbal and non-verbal communication skills including empathy during history taking of undergraduate medical students // BMC Medical Education. 2018. 18 (1). 157. DOI: 10.1186/s12909-018-1260-9
3. Bosse H. M., Schultz J. H., Nickel M., Lutz T., Moltner A., Junger J., Huwendiek S., Nikendei C. The effect of using standardized patients or peer role play on ratings of undergraduate communication training: a randomized controlled trial // Patient Education and Counseling. 2012. 87 (3). 300-306. DOI: 10.1016/j.pec.2011.10.007
4. Ekhtiari H., Rezapour T., Aupperle R. L., Paulus M. P. Neuroscience-informed psychoeducation for addiction medicine: A neurocognitive perspective // Progress in Brain Research. 2017. 235. 239-264. DOI: 10.1016/bs.pbr.2017.08.013
5. Unterecker S. Compliance and Psychoeducation // Riederer, P., Laux, G., Mulsant, B., Le, W., Nagatsu, T. (eds) NeuroPsychopharmacotherapy. Springer, Cham, 2020. 1-9. DOI: 10.1007/978-3-319-56015-1_6-1

6. Бакшиханова С. С., Тудупова Т. Ц. Разработка психообразовательной программы для подростков с расстройствами эмоций и поведения // Интернет-журнал «Мир науки». 2018. 6 (3). 63. URL: <https://mir-nauki.com/PDF/45PSMN318.pdf> (Дата обращения: 15.04.2024).

7. Powell L. A., Parker J., Weighall A., Harpin V. Psychoeducation Intervention Effectiveness to Improve Social Skills in Young People with ADHD: A Meta-Analysis // Journal of Attention Disorders. 2021. 26 (3). 340-357. DOI:10.1177/1087054721997553

References

1. Bertakis K. D., Azari R. Patient-centered care is associated with decreased health care utilization // The Journal of the American Board of Family Medicine. 2011. 24 (3). 229-239. DOI: 10.3122/jabfm.2011.03.100170

2. Vogel D., Meyer M., Harendza S. Verbal and non-verbal communication skills including empathy during history taking of undergraduate medical students // BMC Medical Education. 2018. 18 (1). 157. DOI: 10.1186/s12909-018-1260-9

3. Bosse H. M., Schultz J. H., Nickel M., Lutz T., Moltner A., Junger J., Huwendiek S., Nikendei C. The effect of using standardized patients or peer role play on ratings of undergraduate communication training: a randomized controlled trial // Patient Education and Counseling. 2012. 87 (3). 300-306. DOI: 10.1016/j.pec.2011.10.007

4. Ekhtiari H., Rezapour T., Aupperle R. L., Paulus M. P. Neuroscience-informed psychoeducation for addiction medicine: A neurocognitive perspective // Progress in Brain Research. 2017. 235. 239-264. DOI: 10.1016/bs.pbr.2017.08.013

5. Unterecker S. Compliance and Psychoeducation // Riederer, P., Laux, G., Mulsant, B., Le, W., Nagatsu, T. (eds) NeuroPsychopharmacotherapy. Springer, Cham, 2020. 1-9. DOI: 10.1007/978-3-319-56015-1_6-1

6. Bakshikhanova S. S., Tudupova T. Ts. (2018). Razrabotka psikhooobrazovatel'noy programmy dlya podrostkov s rasstroystvami emotsiy i povedeniya [Development of a psycho-educational program for teenagers with emotional and behavioral disorders] // World of Science. 6 (3). 63. URL: <https://mir-nauki.com/PDF/45PSMN318.pdf> (Accessed: 15.04.2024).

7. Powell L. A., Parker J., Weighall A., Harpin V. Psychoeducation Intervention Effectiveness to Improve Social Skills in Young People with ADHD: A Meta-Analysis // Journal of Attention Disorders. 2021. 26 (3). 340-357. DOI: 10.1177/1087054721997553

Информация об авторах

Глущенко Вита Валентиновна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедры, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0006-2035-4721, vitaglu@mail.ru

Ильяшенко Наталья Николаевна – кандидат педагогических наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0004-8499-1143, natalia.ilyashenko@novsu.ru

Иванов Илья Витальевич – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0004-9450-4206, ivanovilya_9322@mail.ru

ДАТЫ И СОБЫТИЯ

Редакторская статья

ВИКТОР РОБЕРТОВИЧ ВЕБЕР: ТАЛАНТЛИВЫЙ УЧЕНЫЙ, ЧУТКИЙ ПЕДАГОГ, ВНИМАТЕЛЬНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Коллектив журнала «Вестник Новгородского государственного университета» поздравляет члена редакционной коллегии медицинской серии журнала, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, научного руководителя медицинского института НовГУ и доброго друга Виктора Робертовича Вебера, который в августе отметил свой юбилей.

Виктор Робертович – человек науки с широчайшей эрудицией и глубиной знаний, в течение всей жизни преданный своему любимому делу, профессионал высочайшего класса. Окончил Семипалатинский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело». В стенах родной Alma Mater трудился на кафедре внутренних болезней и прошел профессиональный путь от старшего лаборанта до профессора. Он сочетает в себе научно-исследовательские, педагогические, организаторские таланты, благодаря которым в 1994 г. был приглашен руководством Новгородского государственного университета для создания и руководства кафедрой терапии на медицинском факультете. С 1994 г. по настоящее время – заведующий кафедрой внутренних болезней Института медицинского образования (ИМО). Сочетая педагогическую деятельность и лечебную практику, В. Р. Вебер исполнял обязанности главного терапевта Новгородской области. Его организаторские способности также были реализованы в рамках университета: он является одним из основателей медицинского факультета и Института медицинского образования НовГУ, с 1997 по 2023 гг. он работал директором ИМО, с 2008 по 2017 гг. – ректором Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, с 2023 г. – научный руководитель медицинского института НовГУ. Под его руководством в институте создана система непрерывного медицинского образования (медицинские классы в школах, бакалавриат, специалитет по 4 специальностям, ординатура по 19 специальностям, аспирантура по 5 направлениям, система дополнительного профессионального образования). Общий стаж работы – 47 лет, из них научно-педагогический – 44 года.

Вебер Виктор Робертович – известный российский ученый с мировым именем, основоположник большой региональной терапевтической школы. Энциклопедический склад ума, независимость, оригинальность и высокая компетентность суждений позволяют признать за ним статус лидера и в науке, и в образовании – его клинические разборы привлекают врачей глубиной

затрагиваемых проблем, а блестящие лекции – студентов, ординаторов и аспирантов университета. Это человек, который умеет вдохновлять и вести за собой: при научном консультировании и под руководством В. Р. Вебера успешно защищены 6 докторских и 38 кандидатских диссертаций. Он является членом редакционных советов семи научных профильных журналов, автором более 1000 научных трудов, среди которых 26 монографий, 14 учебников, 2 открытия, 22 патента на изобретения. В 2007 году Виктор Робертович избран членом-корреспондентом РАН, в 2016 году – академиком РАН. Такой научный багаж позволяет обеспечивать комплексный подход к реализации системы развития интеллектуального потенциала молодых исследователей-клиницистов и аспирантов университета.

Заслуги В. Р. Вебера трудно переоценить. Его профессиональный путь внес свой вклад в историю становления и развития медицинского образования в регионе. За многолетний добросовестный труд в науке, образовании и управлении он был удостоен целого ряда высоких отечественных и зарубежных наград, среди которых: академик РАН, Заслуженный работник высшей школы РФ, Почетный работник высшего профессионального образования РФ, Отличник здравоохранения РФ, Почетный работник науки и техники, Заслуженный работник и почетный доктор Лодзинского политехнического университета (Польша), Заслуженный работник Хильдесхаймского университета (Германия) и другие.

Профессор Виктор Робертович Вебер является гордостью российской медицины, кардиологии и непререкаемым авторитетом для коллег. Редакция журнала и коллектив Института медицинского образования поздравляют юбиляра с днем рождения и выражают глубокую признательность за самоотверженный труд в сфере науки и образования и большой вклад в подготовку медицинских кадров! Желаем и дальше сохранять целеустремленность и высокую работоспособность, активность и прогрессивное мышление, приумножать научные достижения в профессиональной деятельности!

С глубокой признательностью и большой благодарностью за совместную работу, редакция журнала «Вестник Новгородского государственного университета»

ДАТЫ И СОБЫТИЯ

Редакторская статья

ЖИЗНЬ, ПОСВЯЩЕННАЯ НАУКЕ: ВАЛЕРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ МЕДИК

4 августа 2024 года исполнилось 70 лет члену редакционной коллегии научного журнала «Вестник Новгородского государственного университета», профессионалу своего дела и замечательному человеку Меду Валерию Алексеевичу, в честь которого хотим представить нашим читателям этот материал.

После окончания Ленинградского медицинского института и обучения в клинической ординатуре по специальности «Социальная гигиена и организация здравоохранения» в Московском стоматологическом институте имени Н. А. Семашко Валерий Алексеевич был направлен на работу в Новгородскую область, и в 1987 году он был назначен на должность первого заместителя заведующего отделом здравоохранения Новгородской области. Работая председателем комитета по охране здоровья населения Администрации Новгородской области (с 1993 по 2008 г.), он удачно сочетал практическую и научную деятельность, активно способствовал развитию инновационных направлений в медицине и внедрению научных результатов в практическое здравоохранение.

Валерий Алексеевич принял непосредственное участие в научном обосновании и разработке ряда федеральных и региональных комплексных и целевых медико-социальных программ. Под его руководством и при непосредственном участии с 1985-2007 гг. было проведено комплексное изучение здоровья населения и здравоохранения Новгородской области и научно обоснована организационно-правовая модель здравоохранения региона. В ходе исследования под научным руководством В. А. Медика были разработаны методология изучения здоровья населения, ряд научно-методических рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения и социального развития РФ, Российской академией медицинских наук. По результатам этого исследования Валерий Алексеевич (в составе научного авторского коллектива) был удостоен премии Правительства РФ в области науки и техники. Эта научная работа остается единственным лонгитюдным исследованием здоровья населения, проведенным на территории Российской Федерации за последние 60 лет.

В 1993 году В. А. Медик был избран заведующим кафедрой социальной медицины, экономики и управления здравоохранением (в настоящее время – кафедра общественного здоровья, здравоохранения и общей гигиены) Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого и руководит ею по сей день, в 1999 году избран директором Новгородского научного центра Северо-Западного отделения РАМН.

Основная область научных интересов В. А. Медика – проблемы общественного здоровья, совершенствование управления системой здравоохранения, медицинская статистика, медицинский маркетинг. Он является автором более 200 научных трудов, в том числе, Национального руководства «Медицинская информатика в общественном здоровье и организации здравоохранения»; Национального руководства «Общественное здоровье и здравоохранение»; 9 учебников и 12 учебных пособий; 21 монографии; 6 методических рекомендаций по дисциплинам: «Общественное здоровье и здравоохранение», «Медицинская статистика»; главным редактором 8 сборников научных трудов сотрудников Новгородского научного центра Северо-Западного отделения РАМН. Валерий Алексеевич – член редакционной коллегии журнала «Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины», член редакционного совета журналов «Здравоохранение Российской Федерации», «Социальные аспекты здоровья населения».

Научная карьера ученого росла год от года – доктор медицинских наук (1996), профессор (1997), Заслуженный врач Российской Федерации (1998), лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники (2009). С 2000 года Валерий Алексеевич Медик – член-корреспондент РАМН (с 2014 года – член-корреспондент РАН). Под руководством Валерия Алексеевича подготовлены и защищены 19 кандидатских и 6 докторских диссертаций: им воспитана плеяда молодых ученых, для которых его человеческие качества, целеустремленность и смелость идей являются безупречным примером продолжения традиций отечественной науки.

Вклад Валерия Алексеевича Медика в развитие отечественной медицины и достижения в современной науке в сфере здравоохранения заслуживают внимания. Его служба на благо российской медицинской науки является примером четко функционирующего, скоординированного «организма», который позволил получить множество инновационных разработок и новейших технологий. От лица научного сообщества Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, а также от коллектива редакции журнала «Вестник Новгородского государственного университета» поздравляем Валерия Алексеевича с юбилеем и желаем крепкого здоровья и благополучия, творческого долголетия, неиссякаемой энергии, новых профессиональных открытий и достижений, и, конечно, талантливых учеников и последователей!

С искренним уважением и благодарностью,
редакция журнала «Вестник Новгородского государственного университета»

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИИ СТАТЕЙ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК НОВГУ»

Рукопись статьи должна быть тщательно вычитана автором (-ами) перед предоставлением в редакцию журнала.

К рассмотрению принимается только полный комплект документов:

- 1) статья, оформленная строго в соответствии с требованиями;
- 2) лицензионный договор от каждого соавтора статьи;
- 3) экспертное заключение о возможности опубликования (экспортный контроль);
- 4) заключение о возможности открытого опубликования (государственная тайна).

Автор подписывает *Лицензионный договор о предоставлении права использования произведения* на русском языке (для зарубежных авторов – его *английскую версию*). Если у статьи несколько соавторов, лицензионный договор составляется *на каждого из них в отдельности*. При возникновении затруднений воспользуйтесь "Памяткой по заполнению лицензионного договора", высылаемой редакцией по запросу.

В экспертных заключениях *обязательно* должны быть: подпись эксперта (-ов), руководителя экспертной группы или руководителя организации; гербовая печать / печать организации, дата. Отсканированная копия экспертного заключения, лицензионный договор и электронный вариант статьи отправляются в редакцию журнала по адресу электронной почты vestnik@novsu.ru.

Комплект документов считается принятым к рассмотрению *после официального подтверждения*, поступившего ответным письмом с электронной почты журнала. Если у статьи несколько соавторов, необходимо указать, кто является корреспондирующим автором.

Все полученные статьи после рассмотрения по формальным признакам подвергаются обязательному рецензированию. Качество публикуемых статей контролируется редколлегией, в состав которой входят ведущие ученые российских и зарубежных вузов и академических институтов.

Плата с авторов за публикацию не взимается, гонорары не выплачиваются, поступившие в редакцию материалы не возвращаются.

Напоминаем нашим авторам, что научный журнал «Вестник НовГУ» включен в Перечень ВАК с 2010 г., с 2022 г. в ранжированном списке ему присвоена категория К2. Все вопросы, связанные с публикацией, сроками, оформлением сопроводительных документов следует направлять на электронную почту редакции vestnik@novsu.ru.

С уважением, редакция журнала



Журнал «Вестник Новгородского государственного университета»
входит в перечень ведущих научных журналов и изданий России,
рекомендуемых ВАК РФ для публикации трудов соискателей
ученых степеней, включен в базу «Российского индекса
научного цитирования» (РИНЦ)