

Том 41, № 4  
Декабрь 2018

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1995 г.

Журнал включен в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (14.01.00 – клиническая медицина, 14.02.00 – профилактическая медицина, 14.04.00 – фармацевтические науки). Журнал зарегистрирован в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).

#### Учредитель

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

#### Издатель

НИУ «БелГУ»

Издательский дом «Белгород»

Адрес редакции, издателя, типографии:  
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

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

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-73514 от 31 августа 2018 г.

Выходит 4 раза в год

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СЕРИИ ЖУРНАЛА

##### Главный редактор

*В.Ф. Куликовский*, доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского института (НИУ «БелГУ»), Белгород, Россия)

##### Заместитель главного редактора

*О.А. Ефремова*, доктор медицинских наук, профессор (НИУ «БелГУ»), Белгород, Россия)

##### Ответственный секретарь

*Л.А. Камыникова*, кандидат медицинских наук, доцент (НИУ «БелГУ»), Белгород, Россия)

##### Технический секретарь

*О.В. Чернышева* (НИУ «БелГУ»), Белгород, Россия)

##### Члены редколлегии:

*В.В. Бадюкин*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ревматологии (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия)

*В.А. Вайнштейн*, доктор фармацевтических наук, профессор Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии (Санкт-Петербург, Россия)

*С.Н. Гонтарев*, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника г. Старого Оскола» (Старый Оскол, Россия)

*В.К. Гостицев*, доктор медицинских наук, профессор Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова, академик РАН (Москва, Россия)

## НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Белгородского государственного университета

Медицина. Фармация

Belgorod State University

Scientific bulletin

Medicine. Pharmacy

### СОДЕРЖАНИЕ

#### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Шеховцова Л.В., Осипова О.А., Головин А.И., Плаксина К.Г., Должиков А.А.**  
Влияние методов фармакотерапии на ремоделирование миокарда левого желудочка сердца у больных острым инфарктом миокарда после перенесенной реперфузии в профилактике формирования ХСН (обзор литературы) ..... 519
- Аскари И.В.**  
Особенности фармакотерапии  $\beta_1$ -адреноблокатора с активацией эндотелиального оксида азота небиволола у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне хронической сердечной недостаточности (обзор литературы) ..... 528
- Костин С.В., Гаврилюк В.П., Северинов Д.А., Статина М.И.**  
Современные аспекты патогенеза острого гематогенного остеомиелита ..... 539
- Киселевич М.М., Ефремова О.А., Петрова Г.Д.**  
Клиническое течение и исходы острого коронарного синдрома ..... 547
- Вишневский В.И., Мироненко И.И., Демьяненко О.В.**  
Влияние тиотриазолина на состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных внебольничной пневмонией ..... 558
- Джаныбекова И.А.**  
Анализ значимости гематоэнцефалического барьера при острой лимфоцитарной лейкемии и нейрорлейкемии ..... 568
- Исаков Э.О., Абдумомунов А.О., Кулукеева А.Т.**  
Биометрические исследования адаптационно-компенсаторных изменений в зубочелюстной системе при частичном отсутствии зубов... 576

#### ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Куликовский В.Ф., Хощенко Ю.А., Начетова Т.А., Нагорный А.В.**  
Анализ итогов проведения первичной аккредитации выпускников медицинского института НИУ «БелГУ» специальности «Лечебное дело» на базе центра симуляционного обучения и оценки профессиональной квалификации ..... 584
- Зубарева Н.Н.**  
Организация стратегического управления в медицинских организациях области ..... 591
- Горошко Н.В., Емельянова Е.К., Никифорова Н.Г.**  
Новосибирск как центр регионального медицинского туризма: потенциал и аспекты его реализации ..... 600
- Барина А.С., Налетов А.В., Налетов С.В.**  
Влияние коммуникаций врач – родители пациента на уровень родительской комплаентности при лечении детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* ..... 616

*А.Г. Ластовецкий*, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения (Москва, Россия)

*В.К. Леонтьев*, доктор медицинских наук, профессор Московского государственного медико-стоматологического университета, академик РАН (Москва, Россия)

*М.Ю. Маркелов*, доктор биологических наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Курск, Россия)

*В.П. Михин*, доктор медицинских наук, профессор Курского государственного медицинского университета (Курск, Россия)

*О.О. Новиков*, доктор фармацевтических наук, профессор, директор Центра контроля качества лекарственных средств ЦКП Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», (Москва, Россия)

*Г.Г. Онищенко*, доктор медицинских наук, профессор, член Президиума РАН, академик РАН (Москва, Россия)

*Ю.П. Островский*, доктор медицинских наук, профессор, академик Белорусской академии медицинских наук, лауреат Государственной премии Беларуси в области науки и техники, член-корреспондент НАН Беларуси (Минск, Республика Беларусь)

*Солнч Петр*, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической химии (Карлов университет, Прага, Чешская республика)

*О.С. Третьякова*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Медицинской академии имени С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО "КФУ имени В.И.Вернадского" (Симферополь, Республика Крым)

*А.В. Цимбалитов*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии Медицинского института (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

*А.Ф. Черноусов*, доктор медицинских наук, профессор Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, академик РАН (Москва, Россия)

Выпускающий редактор *Л.П. Котенко*

Корректура, компьютерная вёрстка

*О.Г. Томусяк*

E-mail: efreanova@bsu.edu.ru

Подписано в печать 19.12.2018.

Формат 60×84/8.

Гарнитура Times New Roman, Impact.

Усл. п. л. 24,0

Заказ 352.

Цена свободная.

Тираж 1000 экз.

Дата выхода 30.12.2018.

Подписной индекс в Объединенном

каталоге «Пресса России» – 81468

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован

в Издательском доме «Белгород»

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

**Гордиец А.В., Галактионова М.Ю., Маисеенко Д.А.**

Профилактика репродуктивного здоровья девочек-подростков..... 625

**Т.А. Усанова, И.Н. Шелпакова**

Качество жизни пациентов в возрасте от 18 до 50 лет с ишемическим инсультом ..... 633

**Ластовецкий А.Г., Тимошилов В.И.**

Комплексная оценка эффективности профилактики инфекций, передаваемых половым путем, среди молодежи Курской области..... 640

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Дворникова Л.Г., Бекишева Н.Г., Мазко О.Н., Кореновский Ю.В.**

Разработка технологии липосомальной формы экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого..... 652

**Крысько М.В., Слустовская Ю.В., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н.**

Апробация методики ферментативного гидролиза на природно и искусственно окрашенных волосах для изолирования лекарственных веществ ..... 659

**Сиукаева Д.Д., Наркевич И.А., Немярых О.Д., Басакина И.И.**

Анализ госпитальных закупок противомикробных препаратов системного действия на фармацевтическом рынке Северо-Западного федерального округа..... 672

**Тринеева О.В., Халахакун А.Д., Сливкин А.И.**

Разработка и валидация методик спектрофотометрического количественного определения терпено-индольных алкалоидов (на примере винкристина сульфата и винбластин сульфата)..... 687

**Сведения об авторах**..... 703

**Volume 41, № 4  
December 2018**

**SCIENTIFIC REVIEWING JOURNAL**

Founded in 1995

The journal is included in the List of HDC of peer-reviewed scientific publications in which the main scientific results of dissertations for obtaining scientific degrees of a candidate and doctor of science (14.01.00 – clinical medicine, 14.02.00 – preventive medicine, 14.04.00 – Pharmaceutical Sciences). The journal is introduced in Russian Science Citation Index (РИИЦ).

**Founder**

Federal state autonomous educational establishment of higher education «Belgorod State National Research University»

**Publisher:**

Belgorod State National Research University Belgorod Publishing House

Address of editorial office, publisher, letterpress plant: 85 Pobeda St, Belgorod, 308015, Russia

The journal has been registered at the Federal service for supervision of communications information technology and mass media (Roskomnadzor)

Mass media registration certificate  
ПИ № ФС 77-73514 dd 31.08. 2018

Publication frequency: 4 /year

**EDITORIAL BOARD OF JOURNAL SERIES**

**Chief editor**

*V.F. Kulikovskiy*, doctor of medicine sciences, professor, Director Medical Institute (BSU, Belgorod, Russia)

**Deputy of chief editor**

*O.A. Efremova*, doctor of medicine sciences, professor (BSU, Belgorod, Russia)

**Responsible secretary**

*L.A. Kamyschnikova*, candidate of medicine sciences (BSU, Belgorod, Russia)

**Technical Secretary**

*O.V. Chernysheva*  
(BSU, Belgorod, Russia)

**Members of editorial board:**

*V.V. Badokin*, doctor of medical sciences, professor, head of the department of Rheumatology, (Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia)

*V.A. Vainshstein*, doctor of pharmaceutical sciences, professor of the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy (St. Petersburg, Russia)

*S.N. Gontarev*, doctor of medical sciences, professor, head physician of "Stomatologic polyclinic of Stary Oskol"

*V.K. Gostishchev*, doctor of medical sciences, professor, Sechenov first Moscow state medical university, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

*A.G. Lastovetsky*, doctor of medical sciences, professor, chief scientific officer, Scientific Research Institute of Health Organization and Informatization (Moscow, Russia)

*V.C. Leontev*, doctor of medical sciences, professor of the Moscow State Medical-Stomatological

**Belgorod State University  
Scientific bulletin**

**Medicine. Pharmacy**

**НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ**

**Белгородского государственного университета**

**Медицина. Фармация**

**CONTENTS**

**CLINICAL MEDICINE**

- Shekhovtsova L.V., Osipova O.A., Golovin A.I., Plaksina K.G., Dolzhikov A.A.**  
Influence of methods of pharmacotherapy in myocardial remodeling of the left ventricle in patients with acute myocardial infarction after reperfusion in the prevention of the formation of CHF (review of literature) ..... 519
- Askari I.V.**  
Features of pharmacotherapy  $\beta$ 1- adrenoblocker with activation of endothelial nitric oxide nebiivolol in patients with coronary heart disease on the background of chronic heart failure (review of literature)..... 528
- Kostin S.V., Gavriiliuk V.P., Severinov D.A., Statina M.I.**  
Modern aspects of pathogenesis acute hematogenous osteomyelitis ..... 539
- Kiselevich M.M., Efremova O.A., Petrova G.D.**  
Clinical current and outcomes of the acute coronary syndrome ..... 547
- Vishnevskij V.I., Mironenko I.I., Demyanenko O.V.**  
The effect of thiotriazolone on the state of cellular and humoral immunity in patients with community-acquired pneumonia ..... 558
- Dzhanybekova I.A.**  
Analysis of value of blood-brain barrier of acute lymphoblastic leukemia and neuroleukemia ..... 568
- Isakov E.O., Abdumomunov A.O., Kulukeeva A.T.**  
Biometric research of adaptive-compensatory changes in the dentoalveolar system with partial loss of teeth ..... 576

**PREVENTIVE MEDICINE**

- Kulikovskiy V.F., Khoschenko Y.A., Nachetova T.A., Nagorny A.V.**  
Analysis of the results of primary accreditation of the graduates in the field of general medicine in the center of simulation training and assessment of professional skills of Belgorod National Research Universit..... 584
- Zubareva N.N.**  
The organisation of strategic management in medical organisations of the region ..... 591
- Goroshko N.V., Emelyanova E.K., N.G. Nikiforova**  
Novosibirsk as a center of regional medical tourism: potential and implementation aspects ..... 600
- A.S. Barinova, A.V. Nalyotov, Nalyotov S.V.**  
The impact of communication doctor – patient's parents on the level of parental compliance in the treatment of children with chronic gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori* ..... 616
- Gordiets A.V., Galaktionova M.Y., Maiseenko D.A.**  
Prevention of reproductive health problems among adolescent girls ..... 625
- Usanova T.A., Shelpakova I.N.**  
Quality of life at the patients between the ages of 18 and 50 with ischemic stroke ..... 633

University, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

*V.P. Mihin*, doctor of medical sciences, professor of Kursk State Medical University (Kursk, Russia)

*M.Yu. Markelov*, doctor of biological sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Center for Expertise in Accounting and Analysis of Means of Medical Application» of the Federal Service for Surveillance in Health Care (Kursk, Russia)

*O.O. Novikov*, doctor of pharmacy sciences, professor, director of the center for quality control of drugs of the central clinical hospital of the state autonomous educational institution of higher education "RUDN University", (Moscow, Russia)

*G.G. Onishchenko*, doctor of medical sciences, professor, member of the presidium of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

*Yu.P. Ostrovsky*, doctor of medical sciences, professor, academician of the Belarusian Academy of Medical Sciences, laureate of the State Prize of Belarus in the field of science and technology, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)

*Solich Peter*, doctor of pharmacy sciences, professor, head of the department of analytical chemistry, Charles University in Prague, (Praga, Czech Republic)

*O.S. Tretyakova*, doctor of medical sciences, professor, Head of the department of public health and healthcare of the Crimean State Medical University named after S.I. St. George's (Simferopol, Republic of Crimea)

*A.V. Tsimbalistov*, doctor of medicine sciences, professor, head of the department of orthopedic dentistry, Medical Institute (BSU, Belgorod, Russia)

*A.F. Chernousov*, doctor of medical sciences, professor Sechenov first Moscow state medical university, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

#### **Lastovetsky A.G., Timoshilov V.I.**

Complex evaluation of the effect of prevention of sexually transmitted infections among young people of Kursk Region ..... 640

### **PHARMACEUTICAL SCIENCES**

#### **Dvornikova L.G., Bekisheva N.G., Mazko O.N., Korenovsky Y.V.**

Development of technology of liposomal forms of corn silk dry extract ..... 652

#### **Krysko M.V., Slustovskaya Yu.V., Strelova O.Yu., Kuklin V.N.**

Approbation of the method of enzymatic hydrolysis on natural and dyed hair for the extraction of medicinal substances ..... 659

#### **Siukaeva D.D., Narkevich I.A., Nemyatych O.D., Basakina I.I.**

Analysis of hospital purchases of antimicrobial drugs in the framework of the pharmaceutical market the North-Western Federal District ..... 672

#### **Trineeva O.V., Halahakun A. J., Slivkin A.I.**

Development and validation of spectrophotometric quantitative determination of terpene-indole alkaloids (for example, vincristine sulfate and vinblastine sulfate) ..... 687

**Information about Authors** ..... 703

Commissioning Editor *L.P. Kotenko*

Pag Proofreading, computer

imposition *O.G. Tomusyak*

E-mail: [efremova@bsu.edu.ru](mailto:efremova@bsu.edu.ru)

Passed for printing: 19.12.2018.

Format 60×84/8.

Typeface Times New Roman, Impact.

Printer's sheets 24,0

Order 352.

Price: free.

Circulation: 1000 copies.

Date of publishing: 30.12.2018.

Subscription reference in The Russian

Press com-mon catalogue – 81468.

Dummy layout is replicated at Publishing House

«Belgorod», Belgorod State National Research

University

Address: 85 Pobeda St, Belgorod, 308015, Russia

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## CLINICAL MEDICINE

УДК 616.127-005.8

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4- 519-527

**ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ РЕПЕРФУЗИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ФОРМИРОВАНИЯ ХСН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**INFLUENCE OF METHODS OF PHARMACOTHERAPY IN MYOCARDIAL REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AFTER REPERFUSION IN THE PREVENTION OF THE FORMATION OF CHF**

**Л.В. Шеховцова, О.А. Осипова, А.И. Головин,  
К.Г. Плаксина, А.А. Должиков  
L.V. Shekhovtsova, O.A. Osipova, A.I. Golovin,  
K.G. Plaksina, A.A. Dolzhikov**

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85

Belgorod National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: osipova\_75@inbox.ru

### Аннотация

В данной статье рассмотрены вопросы влияния формирования ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца на фоне перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) на прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН). Миокардиальное ремоделирование с организацией фиброза – это процесс, объединяющий патологические изменения, происходящие на уровне интерстициального пространства миокарда и макроморфологических структур в целом. Фиброз миокарда является одним из ведущих маркеров развития систоло-диастолической дисфункции ЛЖ у больных ОИМпST даже после благополучно перенесенной реперфузии миокарда. В статье проведен анализ данных новых клинических исследований, подтверждающих роль влияния антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) – блокаторов альдостерона – после перенесенного ОИМпST на уменьшение синтеза маркеров, участвующих в формировании фиброза в жизнеспособном миокарде. В данном исследовании описаны новые механизмы влияния на систоло-диастолическую дисфункцию ЛЖ, методы фармакотерапии, участвующие в профилактике формирования ХСН у больных ОИМпST после перенесенной реперфузии.

### Abstract

In this literature review, we studied the influence of left ventricular (LV) myocardial remodeling on the progression of chronic heart failure (CHF) against the background of acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI). Myocardial remodeling with the organization of fibrosis is a process that combines pathological changes occurring at the level of the interstitial space of the myocardium and macromorphological structures as a whole. Myocardial fibrosis is one of the leading markers of LV systolic-

diastolic dysfunction in patients with STEMI, even after myocardial reperfusion. The article analyzes the literature of new clinical studies confirming the role of the mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) is a blocker of aldosterone after suffering STEMI, a decrease in the synthesis of markers involved in the formation of fibrosis in viable myocardium. Describes new mechanisms of influence on systolo-diastolic dysfunction of the LV, methods of pharmacotherapy involved in the prevention of the formation of CHF in patients with STEMI after myocardial reperfusion.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, ремоделирование миокарда левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

**Keywords:** acute coronary syndrome, remodeling of myocardium of the left ventricle, chronic heart failure, postinfarction cardiosclerosis, mineralocorticoid receptor antagonist.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной преждевременной смерти и инвалидизации, главным образом, в развитых странах и все более распространенной проблемой в развивающихся странах [Cierniak-Piotrowska et al., 2015], при этом в России показатели ССЗ и смертности – одни из самых высоких в Европе [Агеева и др., 2017]. На сегодняшний день установлено, что в Российской Федерации одним из основных заболеваний в структуре ССЗ является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая может быть следствием артериальной гипертензии (АГ) в 95.5 % случаев, ишемической болезни сердца (ИБС) – 69.7 % [Фомин, 2016], острого инфаркта миокарда (ОИМ) в анамнезе (постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)) или острого коронарного синдрома (ОКС) – 15.3 % [Беленков и др., 2006]. Несмотря на повышение качества неотложной помощи больным с ОИМ, тенденцию к своевременному восстановлению реперфузии миокарда, изменения структурно-функциональных свойств кардиомиоцитов (КМЦ) и межклеточного матрикса длительно сохраняются. Данные зоны повреждения, гибернации и апоптоза содержат проблему формирования и прогрессирования ХСН у вышеупомянутой категории больных на высоком уровне актуальности в кардиологии. Ремоделирование миокарда является одним из фундаментальных механизмов, составляющих основу для развития ХСН у пациентов, перенесших ОИМ, определяющих в дальнейшем течение и исходы заболевания [Осипова и др., 2007].

Ремоделирование в настоящее время рассматривается как процесс, объединяющий патологические изменения, происходящие на уровне интерстициального пространства и макроморфологических структур миокарда в целом. Каждый из этих компонентов способствует нарушению основных функций миокарда, таких как прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и появление аритмий. Сам термин ремоделирование означает изменения, которые заканчиваются перестройкой уже существующих структур. Следует отметить, что с биологической точки зрения ремоделирование сердца определяется как общий процесс адаптации, который позволяет КМЦ и коллагеновой сети приспособливаться к новым рабочим условиям. При этом происходит увеличение фиброза желудочков, то есть повышение синтеза и концентрации коллагена [Осипова и др., 2015], преобладающее над распадом. Патофизиологической основой данного процесса является активация нейро-гуморальных и генетических механизмов.

Фиброз сам по себе является фактором, который, в свою очередь, взаимосвязан с некрозом и апоптозом. Это явление находит подтверждение с патоморфологической, а также с клинической точки зрения: именно фиброз – главный маркер СН и решающий показатель миокардиальной гетерогенности, увеличивающей диастолическую жесткость и склонность к аритмиям. При этом снижение инотропной функции (систолической дисфункции) способствует замедлению процесса перехода кальция и полной регуляции адренергической системы. Изменения интрацеллюлярного движения кальция – главные детерминанты триггерной активности и автоматизма, которые приводят к аритмиям и/или нарушениям процессов расслабления миокарда, то есть диастолической дисфункции [Камышникова, Ефремова, 2009; Monasky et al., 2017].

В настоящее время миокардиальное ремоделирование является обратимым процессом, который уменьшается или подавляется, что было доказано недавними исследованиями. Это подтверждает перспективность изучения этого процесса в клинической фармакологии [Камышникова, Ефремова, 2012; Осипова и др., 2015].

Сердечное ремоделирование, в первую очередь, вызывается механическим растяжением, однако существуют различные факторы, которые способны дополнительно воздействовать и самостоятельно инициировать ремоделирование. Так, наиболее типичная клиническая ситуация развивается при ИБС, где сердечное ремоделирование сопровождается увеличением массы и объема левого желудочка (ЛЖ) с изменением его формы. Если ремоделирование вызвано ОИМ, то оно асимметрично с точки зрения патоморфологического субстрата и связано с распространением зоны инфаркта [Осипова и др., 2016].

В литературе описаны механизмы ремоделирования левого желудочка после перенесенного ОИМ без восстановления реперфузии. Ремоделирование можно разделить по срокам формирования на очень раннее – первые 24 часа, раннее – 2–14 день, позднее – 3–6 неделя и очень позднее – через 1.5–12 месяцев [Усков, 2004]. При этом установлено, что ремоделирование происходит и у больных ОИМ, несмотря на восстановленную реперфузию миокарда. В силу изначальной потери большой зоны КМЦ и, как следствие, снижения сократительной функции этапы ремоделирования сохраняются. Раннее возобновление реперфузии подвергнувшегося острой ишемии участка миокарда препятствует дальнейшему увеличению зоны гибели КМЦ, снижая тем самым вероятность летального исхода [Ревитшвили и др., 2017]. Однако пораженная ткань сердца у больных ОИМ, перенесших реперфузию, включает дополнительные механизмы процессов адаптации. Так, в частности, начинается организация фиброза, вызванная вазоактивными пептидами и ишемией, которая является критическим фактором в данном процессе. В последующем происходит присоединение СН вследствие потери мышечной ткани под влиянием зон некроза или апоптоза КМЦ, что усугубляет течение восстановительных механизмов после реперфузии. Следует отметить, что эти механизмы тесно связаны между собой. Через несколько месяцев после ОИМ с установленной сниженной фракцией выброса ЛЖ сохраняются зоны гибернации и апоптоза комбинацией фиброза, потерей вещества миокарда и частичной неспособностью к процессам адаптации, регенерации, восстановления функции для компенсации гемодинамики.

Синтез альдостерона в сердце [Silvestre et al., 1999; Y. Mizuno et al., 2001], а также уровень альдостерона в плазме [Swedberg et al., 1990; Rouleau et al., 1994; Rouleau, 1994] увеличивается у больных после ОИМ, а при ХСН положительно коррелирует с тяжестью заболевания. Более того, несмотря на полное ингибирование ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сосудов, уровень альдостерона в плазме повышается у пациентов с ХСН, что свидетельствует о развитии альдостерина-II без альдостерона [Jorde et al., 2002]. Увеличенные показатели содержания альдостерона способствуют прогрессированию ремоделирования желудочков сердца, удерживают выделение натрия и воды, синергируют симпатoadренергическую активацию, эндотелиальную дисфункцию, что приводит к фиброзу сосудов и миокарда [Weber et al., 2001; Francis et al., 2001].

В ряде исследований показано, что блокада рецепторов альдостерона в ранние сроки – в течение семи дней после ОИМ [Silvestre et al., 1999] или четырех недель, [Delyani et al., 2001] – уменьшала фиброз в жизнеспособном миокарде. Более того, долгосрочная монотерапия эплереноном, новым антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМКР), препятствовала прогрессирующей дисфункции ЛЖ и ремоделированию миокарда у больных с умеренной СН [Suzuki et al., 2002]. Рандомизированное исследование оценки альдактона (РИОА) показало, что АМКР спиронолактон, добавленный к ингибитору АПФ, снижает заболеваемость и смертность среди пациентов с тяжелой СН [Pitt et al., 1999; Камышникова, Ефремова, 2012]. Крупные исследования, такие как РИОА, и последующие более мелкие исследования у пациентов с ПИКС отмечали снижение маркеров синтеза сердечного коллагена и уменьшение дилатации ЛЖ [Zannad et al., 2000; Tsutamoto et al., 2001; Cicoira et al., 2002]. Следовательно, благотворное влияние АМКР эплеренона на изолотметрическую релаксацию ЛЖ может быть частично связано с предотвращением и блокировкой накопления

ткани коллагена в миокарде ЛЖ. Ограничение чрезмерного синтеза коллагена, связанного с альдостероном, может быть одним из различных экстраренальных механизмов, способствующих клинической пользе спиронолактона.

Таким образом, реактивный фиброз и постинфарктное ремоделирование ЛЖ – два одновременно протекающих процесса, отражающих синтез и деградацию молекул биополимеров внеклеточного матрикса в первом случае и структурно-функциональное изменение сердца – во втором [Путятин и др., 2016]. Особенности реактивного фиброза могут повлиять на характер и выраженность ремоделирования ЛЖ, которое зависит от активности воспалительного процесса (нейтрофилов и макрофагов), гемодинамической нагрузки, нейрогормональной активации, активности цитокинов, реактивности внеклеточного матрикса (фиброза и активации внеклеточных протеаз, включая матриксные металлопротеиназы (ММП) и сериновые протеазы) [Jugdutt et al., 2005].

Установлено, что повышение сывороточных маркеров синтеза сердечного коллагена было связано с плохим исходом у пациентов с ХСН, а их уменьшение отмечалось на фоне терапии спиронолактоном. Более того, снижение ММП-13 способствует уменьшению ремоделирования ЛЖ. Действительно, активация ММП приводит к увеличению осаждения плохо структурированной фиброзной ткани в миокарде и способствует развитию прогрессирующей дилатации и деградации ткани желудочков [Spinale, 2002]. Местно продуцируемый или циркулирующий альдостерон стимулирует сердечный фиброз либо непосредственно через минералокортикоидные рецепторы, либо косвенно, путем вмешательства в рецепторы ангиотензина (АТ I) [Robert et al., 1999]. Кроме того, участие других активных факторов связано с индуцируемым альдостероном фиброзом миокарда, таким как эндотелин [Ammarguella et al., 2001], брадикинин [Sun et al., 1995] и кальций [Ramires et al., 1998]. Уменьшение экспрессии рецептора АТ I ЛЖ эплереноном может способствовать уменьшению сердечного фиброза.

Благотворное влияние долгосрочного лечения эплереноном на ремоделирование ЛЖ, вероятно, также связано с предупреждением патологической гипертрофии, о чем свидетельствует сокращение генов, таких как главный комплекс гистосовместимости (ГКГС) и антинуклеарный фактор (АНФ). Недавно было доказано, что целенаправленная сверхэкспрессия рецептора минерокортикоидов человека приводит к дилатационной кардиомиопатии и выраженной сердечной экспрессии АНФ [Menuet et al., 2001].

Аддитивные эффекты комбинированной терапии ингибитора АПФ с эплереноном были установлены в нескольких исследованиях. Так, монотерапия ингибиторами АПФ после ОИМ облегчает течение перегрузки ЛЖ, замедляет ремоделирование и нейрогормональную активацию [Khalil et al., 2001]. Однако ингибирование АПФ в сочетании с антагонизмом альдостерона оказывает положительное влияние на гемодинамику и ремоделирование ЛЖ, что связано с появлением дополнительных эффектов влияния на фиброз ЛЖ и гипертрофию соответствующих монотерапий. Доказано, что эплеренон превосходит ингибирование АПФ в степени формирования фиброза ЛЖ.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что комбинированная терапия улучшает сократительную функцию ЛЖ и как зависимые от нагрузки, так и независимые от нагрузки показатели релаксации ЛЖ [Starling et al., 1987; Varma et al., 1989]. Поскольку подавление в сакро/эндоплазматическом ретикулуме  $Ca^{2+}$  (СЭРСa2) аденозинтрифосфатазы (АТФазы) в гипертрофированном и/или поврежденном миокарде связано с систолической и диастолической дисфункцией [Hasenfuss, 1998], улучшение сократительной функции и замедление ремоделирования при комбинированной терапии может быть частично вызвано предотвращением подавления СЭРСa2 АТФазы. Нарушенная функция АТФазы СЭРСa2 представляет собой ключевой механизм, связывающий отрицательные эффекты активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после ОИМ с сократительной дисфункцией, гипертрофией и СН. Более того, благоприятные функциональные эффекты бета-адреноблокаторов у пациентов с ХСН также связаны с повышением активности СЭРСa2 АТФазы.

Комбинированная терапия увеличивает уровни белка фосфорилированного миокарда эндотелиальной синтазы оксида азота (ЭСНО). Фосфорилирование ЭСНО активирует



фермент, приводящий к образованию оксида азота [Dimmeler et al., 1999]. Ведущая роль ЭСНО в ремоделировании ЛЖ после ОИМ выявлена на модели животных с дисфункцией ЛЖ, гипертрофией и дилатацией [Scherrer-Crosbie et al., 2001]. Определен положительный эффект ингибитора АПФ и терапии антагониста АТ II на ремоделирование ЛЖ [Liu et al., 2002], что способствует кардиопротекторному эффекту. При этом добавление к терапии ингибитором АПФ спиронолактона у крыс с СН после ОИМ значительно увеличивало биодоступность оксида азота, синтезируемого эндотелием [Bauersachs et al., 2002]. Влияние окислительного стресса на ремоделирование ЛЖ после ОИМ было выявлено в недавних исследованиях [Sia et al., 2002]. Дополнительно определено, что, поскольку эплеренон уменьшает образование супероксида [Rajagopalan et al., 2002], положительный сдвиг в балансе оксида азота и супероксида может иметь улучшенные показатели и влиять на ремоделирование сердца.

Снижение уровня норадреналина в плазме в большей степени снижается от комбинированной терапии, положительно влияя на неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты чрезмерной симпатической стимуляции. В связи с тем, что после ОИМ система АНФ [Drexler et al., 1989] активируется на фоне увеличенного внутрисердечного давления, улучшение гемодинамики и снижение тяжести ХСН связано с уменьшением предсердного натрийуретического пептида. Результаты нейрогормональной части исследования RALES [Rousseau et al., 2002] и работы Tsutamoto [Tsutamoto et al., 2001] также показали снижение уровня циркулирующих уровней натрийуретических пептидов у пациентов с тяжелой ХСН после лечения спиронолактоном.

Дополнительные данные у пациентов, перенесших реваскуляризацию, в исследовании RALES подтвердили уменьшение дилатации ЛЖ и снижение синтеза миокардиального коллагена после терапии спиронолактоном [Cicoira et al., 2002]. Следует отметить, что полученные результаты обнаруживают новые важные сведения о потенциальных механизмах, которые лежат в основе кардиопротекторных эффектов антагонизма альдостерона в сочетании с ингибированием АПФ [Fraccarollo et al., 2003].

В связи со всем вышесказанным можно заключить, что ремоделирование сердца нельзя рассматривать как общий стереотипный процесс. Ремоделирование сердца является довольно сложной и многогранной проблемой, включающей в себя одновременное сочетание нескольких механизмов, являющихся синергистами. Механические факторы, которые приводят к постепенной адаптационной модификации клеток кардиоцитов, одновременно являются пусковыми механизмами нейро-гуморальных систем прогрессирования ХСН.

Вышеозначенный процесс способствует изменению фенотипа КМЦ, что может приводить к гибели клетки, в последующем вызывая процесс фиброобразования. С патофизиологической точки зрения, модификации КМЦ, их гибель и фиброз прямо связаны с сердечной недостаточностью. Фиброз делает миокард более жестким механически и электрически гетерогенным, что играет главную роль в происхождении аритмии и ухудшении систолической и диастолической функции [Осипова и др., 2016]. В связи с этим на данный момент фиброз является одним из ведущих маркеров систоло-диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных ОИМпСТ даже после благополучно перенесенной реперфузии миокарда. Поиск, направленный на возможности подавления маркеров фиброза, на сегодняшний день продолжается. Поэтому работы по изучению фармакологической дополнительной плеiotропной возможности коррекции увеличенного синтеза коллагена межклеточного матрикса и подавление маркеров фиброза являются актуальными, значимыми. Также эти исследования имеют перспективы в биофизике, патофизиологии, кардиологии и клинической фармакологии.

### Список литературы

#### References

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н. 2017. Здравоохранение в России. Стат.сб. Росстат. М.: 170.



Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zajchenko N.M., Kirillova G.N. 2017. Zdravooхранenie v Rossii. [Healthcare in Russia]. Stat.sb. Rosstat. M.: 170. (in Russian)

2. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С. 2006. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА–ХСН (часть 2). Сердечная Недостаточность, 7 (3): 3–7.

Belenkov Ju.N., Fomin I.V., Mareev V.Ju., Ageev F.T., Badin Ju.V., Galjavich A.S. 2006. Rasprostranennost' hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federatsii dannye `EPOHA–HSN (chast' 2). [Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation]. Serdechnaja Nedostatochnost', 7 (3): 3–7. (in Russian)

3. Камышникова Л.А., Ефремова О.А. 2009. Диастолическая дисфункция при хронической сердечной недостаточности – основные диагностические параметры и критерии тяжести. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 4 (59): 9–13.

Kamyshnikova L.A., Efremova O.A. 2009. Diastolicheskaja disfunkcija pri hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti – osnovnye diagnosticheskie parametry i kriterii tjazhesti [Diastolic dysfunction at chronic heart failure – the key diagnostic parameters and criteria of weight]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija. 4 (59): 9–13. (in Russian)

4. Камышникова Л.А., Ефремова О.А. 2012. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью при лечении спиронолактоном. Клиническая медицина. 90 (5): 25.

Kamyshnikova L.A., Efremova O.A. 2012. Strukturno-funkcional'nye izmenenija miokarda u bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju pri lechenii spironolaktonom [Structurally functional changes of a myocardium at patients with chronic heart failure at treatment spironolaktomy]. Klinicheskaja medicina. 90 (5): 25. (in Russian)

5. Ревишвили А.Ш., Голицын С.П., Егоров Д.Ф. 2017. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии. 89: 2–104.

Revishvili A.Sh., Golitsyn S.P., Egorov D.F. 2017. Vserossijskie klinicheskie rekomendatsii po kontrolju nad riskom vnezapnoj ostanovki serdtsa i vnezapnoj serdechnoj smerti, profilaktike i okazaniju pervoj pomoschi. [All-Russian clinical recommendations for the control of the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid]. Vestnik aritmologii. 89: 2–104. (in Russian)

6. Осипова О.А., Афанасьев Ю.И., Вахрамеева А.Ю. 2007. Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью. Успехи современного естествознания. 2: 39–40.

Osipova O.A., Afanas'ev Ju.I., Vahrameeva A.Ju. 2007. Kongsentricheskaja gipertrofija miokarda levogo zheludochka u bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju. [Concentric hypertrophy of the myocardium of the left ventricle in patients with chronic heart failure]. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. 2: 39–40. (in Russian)

7. Осипова О.А., Нагибина А.И., Комисов А.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Власенко М.А., Власенко О.А. 2016. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Сердечная недостаточность. 17 (5): 357–364.

Osipova O.A., Nagibina A.I., Komisov A.A., Petrova G.D., Shehovtsova L.V., Vlasenko M.A., Vlasenko O.A. 2016. Patomorfologicheskie mehanizmy reguljatsii obrazovaniya miokardial'nogo fibroza u bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju na fone ishemicheskoy bolezni serdtsa. [Pathomorphological mechanisms of the regulation of the formation of myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure against ischemic heart disease]. Serdechnaja nedostatochnost'. 17 (5): 357–364. (in Russian)

8. Осипова О.А., Никитина В.В., Шеховцова Л.В., Нагибина А.И., Власенко М.А. 2015. Нейрогуморальные модуляторы в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Фундаментальные исследования. 1–8: 1655–1658.

Osipova O.A., Nikitina V.V., Shehovtsova L.V., Nagibina A.I., Vlasenko M.A. 2015. Nejrogumoral'nye moduljatory v lechenii bol'nyh s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju. [Neurohumoral modulators in the treatment of patients with chronic heart failure]. Fundamental'nye issledovanija. 1–8: 1655–1658. (in Russian)

9. Осипова О.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Нагибина А.И., Белоусова О.Н. 2015. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне

ишемической болезни сердца. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. Т. 29. 4 (201): 11–15.

Osipova O.A., Petrova G.D., Shehovtsova L.V., Nagibina A.I., Belousova O.N. 2015. Osnovnyye patogeneticheskie mehanizmy razvitiya hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti na fone ishemicheskoy bolezni serdtsa. [The main pathogenetic mechanisms of the development of chronic heart failure against ischemic heart disease]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Meditsina. Farmatsija. T. 29. 4 (201): 11–15. (in Russian)

10. Осипова О.А., Плаксина К.Г., Комисов А.А., Годлевская О.А. 2015. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. Т. 32. 22 (219): 18–25.

Osipova O.A., Plaksina K.G., Komisov A.A., Godlevskaja O.A. 2015. Patogeneticheskie mehanizmy uchastija mezhkлетochnogo matriksa miokarda v remodelirovanii serdtsa u bol'nyh hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'ju. [Pathogenetic mechanisms of participation of the intercellular matrix of the myocardium in cardiac remodeling in patients with chronic heart failure]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Meditsina. Farmatsija. T. 32. 22 (219): 18–25. (in Russian)

11. Осипова О.А., Шеховцова Л.В., Петрова Г.Д., Нагибина А.И., Аскари И.В., Паулаускас А.В., Белоусова О.Н., Власенко М.А. 2015. Механизмы формирования хронической сердечной недостаточности на раннем этапе ее развития у больных постинфарктным кардиосклерозом. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. Т. 29. 4 (201): 16–19.

12. Osipova O.A., Shehovtsova L.V., Petrova G.D., Nagibina A.I., Askari I.V., Paulauskas A.V., Belousova O.N., Vlasenko M.A. 2015. Mehanizmy formirovanija hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti na rannem `etape ee razvitiya u bol'nyh postinfarktym kardiosklerozom. [Mechanisms of the formation of chronic heart failure at an early stage of its development in patients with postinfarction cardiosclerosis]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Meditsina. Farmatsija. T. 29. 4 (201): 16–19. (in Russian)

13. Путятина А.Н., Ким Л.Б. 2016. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1). Вестник САФУ. Серия: Медико-биологические науки. 4: 54–66.

Putjatina A.N., Kim L.B. 2016. Vnekлетochnyj matriks serdca i postinfarktnyj reparativnyj fibroz (chast' 1). [Extracellular matrix hearts and postinfarction reparative fibrosis (part 1)]. Vestnik SAFU. Serija: Mediko-biologicheskie nauki. 4: 54–66.

14. Усков В.М. 2004. Моделирование, алгоритмизация и прогнозирование исходов трансмурального инфаркта миокарда при различных схемах медикаментозной терапии. Автореферат дис. доктора медицинских наук: 05.13.01. Воронеж. гос. техн. ун-т. – Воронеж: 32.

Uskov V.M. 2004. Modelirovanie, algoritmizatsija i prognozirovanie ishodov transmural'nogo infarkta miokarda pri razlichnyh shemah medikamentoznoj terapii. Avtoreferat dis. doktora meditsinskih nauk: 05.13.01. Voronezh. gos. tehn. un-t. – Voronezh: 32. (in Russian)

15. Фомин И.В. 2016. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. (8): 7–13.

Fomin I.V. 2016. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' v Rossijskoj Federatsii: chto segodnja my znaem i chto dolzhny delat'. [Chronic heart failure in the Russian Federation: what do we know today and what should we do]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. (8): 7–13. (in Russian)

16. Ammarguella F., Larouche I.I., Schiffrin E.L. 2001. Myocardial fibrosis in DOCA-salt hypertensive rats: effect of endothelin ET(A) receptor antagonism. Circulation. 103: 319–324.

17. Bauersachs J., Heck M., Fraccarollo D. 2002. Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression. J Am Coll Cardiol. 39: 35–358.

18. Ciccoira M., Zanolla L., Rossi A. 2002. Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 40: 304–310.

19. Cierniak-Piotrowska M., Marciniak G., Stanczak J. 2015. Webpage on the Internet Zachorowalnosc i umieralnosc na choroby ukladu krazenia a sytuacja demograficzna Polski. Main Stsistical Office. 28.



20. Delyani J.A., Robinson E.L., Rudolph A.E. 2001. Effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction. *Am J Physiol.* 281: 647–654.
21. Dimmeler S., Fleming I., Fisslthaler B, Hermann C., Busse R., Zeiher A.M. 1999. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature.* 399: 601–605.
22. Drexler H., Hanze J., Finckh M., Lu W., Just H., Lang R.E. 1989. Atrial natriuretic peptide in a rat model of cardiac failure: atrial and ventricular mRNA, atrial content, plasma levels, and effect of volume loading. *Circulation*, 79: 620–633.
23. Fraccarollo D., Galuppo P., Hildemann S., Christ M., Ertl G., Bauersachs J. 2003. Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 42 (9): 1666–73.
24. Francis J., Weiss R.M., Wei S.G. 2001. Central mineralocorticoid receptor blockade improves volume regulation and reduces sympathetic drive in heart failure. *Am J Physiol.* 281: 2241–2251.
25. Hasenfuss G. 1998. Alterations of calcium-regulatory proteins in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 37: 279–289.
26. Jorde U.P., Vittorio T., Katz S.D., Colombo P.C., Latif F., Le Jemtel T.H. 2002. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure. *Circulation.* 106: 1055–1057.
27. Jugdutt B.I. 2005. Extracellular matrix and cardiac remodeling. Interstitial fibrosis in heart failure. 253: 23–55.
28. Khalil M.E., Basher A.W., Brown E.J., Alhaddad I.A. 2001. A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol*, 37: 1757–1764.
29. Liu Y.H., Xu J., Yang X.P., Yang F., Shesely E., Carretero O.A. 2002. Effect of ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists on endothelial NO synthase knockout mice with heart failure. *Hypertension.* 39: 375–381.
30. Menuet D., Isnard R., Bichara M. 2001. Alteration of cardiac and renal functions in transgenic mice overexpressing human mineralocorticoid receptor. *J Biol Chem.* 276: 38911–38920.
31. Mizuno Y., Yoshimura M., Yasue H. 2001. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation.* 103:72–77.
32. Monasky M.M., Torres C.A., Janssen P.M. 2017. Length-dependent prolongation of force relaxation is unaltered by delay of intracellular calcium decline in early-stage rabbit right ventricular hypertrophy. *Front Physiol.* 8: 945.
33. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. 1999. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 341: 709–717.
34. Rajagopalan S., Duquaine D., King S., Pitt B., Patel P. 2002. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation.* 105: 2212–2216.
35. Ramires F.J., Sun Y., Weber K.T. 1998. Myocardial fibrosis associated with aldosterone or angiotensin II administration: attenuation by calcium channel blockade. *J Mol Cell Cardiol.* 30: 475–483.
36. Robert V., Heymes C., Silvestre J.S., Sabri A., Swynghedauw B., Delcayre C. 1999. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hypertension.* 33: 981–986.
37. Rouleau J.L., Packer M., Moye L. 1994. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol.* 24: 583–591.
38. Rousseau M., Gurne O., Duprez D. 2002. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol.* 40: 1596–1601.
39. Scherrer-Crosbie M., Ullrich R., Bloch K.D. 2001. Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation*, 104: 1286–1291.
40. Sia Y.T., Lapointe N., Parker T.G. 2002. Beneficial effects of long-term use of the antioxidant probucol in heart failure in the rat. *Circulation*, 105: 2549–2555.
41. Silvestre J.S., Heymes C., Oubenaissa A. 1999. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation.* 99: 2694–2701.
42. Spinale F.G. 2002. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res.* 90: 520–530.

43. Starling M.R., Montgomery D.G., Mancini G.B., Walsh R.A. 1987. Load independence of the rate of isovolumic relaxation in man. *Circulation*, 76: 1274–1281
44. Sun Y., Ratajska A., Weber K.T. 1995. Bradykinin receptor and tissue ACE binding in myocardial fibrosis: response to chronic angiotensin II or aldosterone administration in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 27. 813–822.
45. Suzuki G., Morita H., Mishima T. 2002. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation.* 106: 2967–2972.
46. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmssen L. 1990. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation.* 82: 1730–1736.
47. Varma S.K., Owen R.M., Smucker, M.L., Feldman M.D. 1989. Is tau a preload-independent measure of isovolumetric relaxation. *Circulation.* 80: 1757–1765.
48. Weber K.T. 2001. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 345: 1689–1697.
49. Zannad F., Alla F., Dousset B., Perez A., Pitt B. 2000. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). RALES Investigators. *Circulation.* 102: 2700–2706.



УДК 615.457

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4- 528-538

**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ  $\beta_1$ -АДРЕНОБЛОКАТОРА  
С АКТИВАЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ОКСИДА АЗОТА НЕБИВОЛОЛА  
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА  
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**FEATURES OF PHARMACOTHERAPY  $\beta_1$ -ADRENOBLOCKER WITH  
ACTIVATION OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE NEBIVOLOL IN PATIENTS  
WITH CORONARY HEART DISEASE ON THE BACKGROUND OF CHRONIC  
HEART FAILURE (REVIEW OF LITERATURE)**

**И.В. Аскари  
I.V. Askari**

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85

Belgorod National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: askari.irina@mail.ru

**Аннотация**

Использование  $\beta$ -адренергических блокаторов ( $\beta$ -блокаторов) при сердечной недостаточности в течение многих лет имело противоречивые результаты. Тем не менее, они рекомендуются в качестве терапии первой линии для лечения хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, а также для пациентов с недавно перенесенным острым инфарктом миокарда. Рандомизированные клинические испытания и метаанализы показали, что долгосрочное использование  $\beta$ -блокаторов улучшает исход у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза, приводит к значительному снижению риска сердечно-сосудистых событий, смертности и внезапной смерти. Выбор терапии для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями должен учитывать наличие факторов риска и сопутствующих состояний, а также индивидуальные характеристики рассматриваемых препаратов. Небиволол индуцирует опосредованную вазодилатацию путем стимуляции эндотелиальной синтазы оксида азота через  $\beta_3$ -агонизм. Этот механизм действия подчеркивает несколько гемодинамических качеств небиволола, которые включают снижение сердечного ритма, артериального давления, улучшение систолической и диастолической функций сердца. В литературном обзоре представлены данные об использовании  $\beta$ -блокаторов в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, рассмотрен фармакологический профиль небиволола, а также освещены клинические данные, подтверждающие его положительное влияние на течение хронической сердечной недостаточности.

**Abstract**

The use of  $\beta$ -adrenergic blockers ( $\beta$ -blockers) in heart failure has been considered controversial for many years. However, they are recommended as a first-line treatment for chronic heart failure, coronary heart disease, atrial fibrillation, and in patients with recent acute myocardial infarction. Randomized clinical trials and meta-analyses have shown that long-term use of  $\beta$ -blockers improves the outcome of patients with coronary heart failure, leading to a significant reduction in the risk of cardiovascular events, mortality and sudden death. The choice of therapy in patients with cardiovascular disease must consider the presence of risk factors and concomitant conditions, as well as the individual characteristics of the drugs in question. Nebivolol induces mediated vasodilation by stimulating endothelial nitric oxide synthase through  $\beta_3$ -agonism. This mechanism of action accentuate several hemodynamic qualities of nebivolol, which include reduced heart rate, blood pressure, improved systolic and diastolic heart function. The literature review

presents data on the use of  $\beta$ -blockers in relation to cardiovascular diseases, the pharmacological profile of nebivolol, as well as clinical data confirming its positive effect on the course of chronic heart failure.

**Ключевые слова:** бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -блокаторы), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), небиволол, оксид азота (NO).

**Keywords:** beta-blockers ( $\beta$ -blockers), chronic heart failure (CHF), nebivolol, nitric oxide (NO).

Бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -блокаторы) относятся к числу наиболее часто назначаемых сердечно-сосудистых препаратов, которые используются для лечения артериальной гипертензии (АГ), аритмий, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). У пациентов со стабильной ИБС  $\beta$ -блокаторы рекомендуются в качестве терапии первой линии, основанной на их значительном антиангинальном эффекте, а также экстраполяции прогностических преимуществ, которые были продемонстрированы у больных после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) и у пациентов с ХСН [Гиляревский и др., 2010; Montalescot et al., 2013; Belsey et al., 2015].

Большинство исследований, подтверждающих эффективность  $\beta$ -блокаторов у пациентов с ИБС, предшествуют текущей эре коронарной реваскуляризации, интенсивной антикоагулянтной терапии, использованию статинов, более жестким целевым уровням артериального давления (АД) и были специально разработаны для оценки их воздействия на стабильную стенокардию (Ст Ст). Бета-блокаторы уменьшают частоту сердечных сокращений (ЧСС), АД и ударный объем (УО) – три ключевых детерминанты повышенной потребности миокарда в кислороде. Кроме того,  $\beta$ -блокаторы увеличивают коронарный кровоток за счет удлинения диастолы. В сочетании эти механизмы считаются основными в благотворном влиянии  $\beta$ -блокаторов на пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Изучено назначение  $\beta$ -блокаторов при ССЗ, таких как стабильная и нестабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, ХСН, для контроля ЧСС при фибрилляции предсердий (ФП). Отмечено положительное влияние на течение рецидивирующего ОИМ и возвратной стенокардии [Montalescot et al., 2013; Belsey et al., 2015]. Также  $\beta$ -блокаторы могут улучшить состояние пациентов с ХСН, снижая нагрузку на миокард и влияя на внезапную сердечную смерть (ВСС) путем снижения вероятности аритмий [Montalescot et al., 2013; Belsey et al., 2015]. Следует отметить, что на сегодняшний день прием  $\beta$ -блокаторов пролонгируют для пациентов после реваскуляризации миокарда методом аорто-коронарного шунтирования (АКШ), даже для пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Однако доказательств их эффективности в послеоперационном периоде недостаточно и требуется уточнение персонализации групп больных для их назначения [Montalescot et al., 2013], поскольку некоторые  $\beta$ -блокаторы могут вызывать контрпродуктивные побочные эффекты, такие как диабет второго типа, бронхообструкция и дислипидемия [Banalore et al., 2012; Perk et al., 2012]. В нескольких исследованиях ряд авторов показали, что центральная роль  $\beta$ -блокаторов не может быть оправдана у пациентов с относительно низким риском, имеющих качественный контроль над своими сердечно-сосудистыми факторами риска и получающих доказательную базовую терапию [Banalore et al., 2012; Brinkman et al., 2014]. При этом отмечено, что у пациентов перенесших АКШ, дооперационная  $\beta$ -блокаторная терапия достигала 80–93 % за предыдущие несколько лет [Brinkman et al., 2014].

Для оценки связи терапии  $\beta$ -блокаторами с уменьшением частоты Ст Ст или сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных после АКШ был проведен анализ IMAGINE, который включал пациентов с низким уровнем риска и сохранной систолической функцией ЛЖ. Результаты этого анализа свидетельствуют о том, что  $\beta$ -блокаторы не оказывают дополнительного положительного эффекта после АКШ на уменьшение частоты ССС или возврат стенокардии во время наблюдения в среднем в течение 32 месяцев [Harmen et al., 2015].

Несколько потенциальных объяснений могут лежать в основе нейтральных эффектов терапии  $\beta$ -блокаторами у определенной категории больных. Так, у большинства пациентов после реваскуляризации устраняется ишемия миокарда, в связи с чем снижается риск ССС и преимущество  $\beta$ -блокаторов менее значительно для возникновения этих событий. Более ранние исследования также не показали преимущества приема метопролола в отношении физических нагрузок или ишемии миокарда у пациентов, реваскуляризованных методом АКШ [Sjoland et al., 1995]. В исследовании у пациентов с низким риском ССС установлено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила  $<1.4\%$  по сравнению с медианным наблюдением в течение 3 лет, а заболеваемость всего –  $9.4\%$ . Эти данные схожи с полученными на популяции пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, но без установленного поражения коронарного русла, что подчеркивает низкую частоту ССС у данной популяции [Bangalore et al., 2012].

В исследовании с патологией коронарных артерий SIGNIFY показано, что ивабрадин, добавленный к рекомендованной лекарственной терапии с целью урежения ЧСС, не улучшил результат у пациентов с ИБС без клинических признаков сердечной недостаточности (СН). Определены данные, показывающие увеличение риска ССС у пациентов со Ст Ст функционального класса II или выше. Учитывая, что первичный сердечно-сосудистый эффект ивабрадина заключается в снижении ЧСС, эти результаты показывают, что повышенная ЧСС является всего лишь маркером риска, но не изменчивой детерминантой результатов у пациентов с ИБС без клинических признаков СН [Fox et al., 2014]. Таким образом, нейтральные результаты SIGNIFY предоставляют информацию, косвенно подтверждающую концепцию о том, что модуляция симпатического тонуса обычно неэффективна после реваскуляризации у пациентов с низким уровнем риска.

Другие исследования нашли благоприятную связь между приемом  $\beta$ -блокаторов и ССС у пациентов с недавним ОИМ и ХСН [Andersson et al., 2014]. Следует отметить, что  $\beta$ -блокаторы более широко рекомендованы пациентам после перенесенного ОИМ и пациентам с ХСН на основе экстраполяции влияния на прогноз [Прибылова и др., 2012; Belsey et al., 2015]. В некоторых исследованиях убедительно показано, что  $\beta$ -блокаторы снижают частоту антиангиальных приступов у больных СтСт [Belsey et al., 2015]. Противоречивые данные представлены в других исследованиях, в которых отмечено, что у пациентов с перенесенным в анамнезе ОИМ прием  $\beta$ -блокаторов не был связан с уменьшением ССС [Bangalore et al., 2012]. Также терапия  $\beta$ -блокаторами не была связана с лучшими 3-летними клиническими исходами у пациентов с ОИМ, которые прошли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и имели сохранную ФВ ЛЖ  $>50\%$  [Lexis et al., 2014]. Бета-блокаторы особенно эффективны у пациентов с дисфункцией ЛЖ [Ozasa et al., 2010]. Лучшие результаты наблюдались у больных с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , принимающих  $\beta$ -блокаторы, в отличие от пациентов без  $\beta$ -блокаторной терапии. Представленные данные свидетельствуют о том, что защитные эффекты  $\beta$ -блокаторов ограничены и скорее показаны пациентам с недавним ОИМ, продолжающейся миокардиальной ишемией или значительной дисфункцией ЛЖ.

Таким образом, на сегодняшний день нет данных, подтверждающих неизбирательное применение  $\beta$ -блокаторов у пациентов, которые бессимптомны, имеют сохранную функцию ЛЖ после успешной реваскуляризации и получают доказательную терапию для пациентов с ИБС. Это отражено в последних рекомендациях Американской кардиологической ассоциации (АНА) для лечения стабильной ишемической болезни сердца с рекомендацией класса Ib для этих пациентов [Fihn et al., 2012]. В рекомендациях Европейского Общества кардиологов (ESC) не упоминается конкретная рекомендация по применению  $\beta$ -блокаторов у пациентов с бессимптомным течением ИБС и низким уровнем риска [Montalescot et al., 2013]. Также отсутствуют данные о влиянии  $\beta$ -блокаторов у категории больных ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ от 40 до 50 %, а изучение персонализированных подходов фармакотерапии остаются актуальными и значимыми. Противоречие повысилось в отношении эффективности  $\beta$ -блокаторов при несердечной хирургии, хотя по-прежнему



настоятельно рекомендуется (класс I) продолжать терапию  $\beta$ -блокаторами тем пациентам, которые уже получают эти препараты [Kristensen et al., 2014].

Следует отметить, что  $\beta$ -блокаторы в современной кардиологии продолжают оставаться одними из наиболее широко используемых групп препаратов для профилактики и лечения ССЗ. Они включают в себя разнообразные группы по фармакологическим свойствам. К ним относятся препараты, которые блокируют действие адреналина и норадреналина, влияющие на  $\beta_1$ -адренергические и  $\beta_2$ -адренергические рецепторы, и считаются неселективными (пропранолол, надолол, соталол). Например, пропранолол, несмотря на то, что он эффективен при лечении гипертензии, обладает побочными эффектами, связанными в основном с его способностью блокировать  $\beta_2$ -адренергические рецепторы, особенно на уровне дыхательной системы, и преодолевать гематоэнцефалический барьер. Это привело к разработке и внедрению препаратов второго поколения с селективным эффектом на  $\beta_1$ -кардиальные рецепторы, но не влияющие на вазодилатацию (атенолол, бисопролол, бетаксол, метопролол, талинолол, окспренолол, ацебутолол, целипролол) [Sharma et al., 2008]. В целом, традиционные  $\beta$ -блокаторы имеют более низкий клинический эффект по сравнению с другими классами лекарств. Примечательно, что они оказывают малое влияние на качество жизни и отрицательно влияют на метаболизм углеводов и липидов. Блокада  $\beta_1$ -адренергических рецепторов может вызывать дислипидемию, так как эти рецепторы участвуют в механизме липолиза в адипоцитах.

Таким образом, фармакологические исследования этого типа препаратов продолжались в попытках синтезировать  $\beta$ -блокаторы с дополнительной характеристикой индуцирования периферической вазодилатации. Исследования привели к разработке  $\beta$ -блокаторов третьего поколения, которые отличаются механизмами, посредством которых они оказывают вазодилатацию. Это лабеталол (неселективный блокатор  $\alpha_1$ -адренорецепторов), карведилол (неселективный блокатор  $\beta_1\beta_2$  и  $\alpha_1$ -адренорецепторов), дилевалол (неселективный блокатор  $\beta$ -адренорецепторов и частичный агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов), небиволол ( $\beta_1$ -адреноблокатор с активацией эндотелиального NO). Таким образом, фармакологические и гемодинамические различия между обычными невазодилатирующими  $\beta$ -блокаторами и вазодилатирующими  $\beta$ -блокаторами имеют важные последствия, особенно при лечении осложненной гипертензии, связанной с диабетом или кардиометаболическим синдромом. Эффект на эндотелиальную дисфункцию может быть основным фактором, способствующим этим различиям.

Наиболее изученным и используемым  $\beta$ -блокатором третьего поколения с вазодилатирующими эффектами является карведилол. Карведилол является антагонистом  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов, при этом обладает комбинированным антагонистическим действием как на  $\beta_1$ , так и на  $\beta_2$ -рецепторы. Карведилол обладает дополнительно эндотелий-зависимыми сосудорасширяющими свойствами у пациентов с гипертензией или ХСН. Дополнительный вазодилатирующий эффект карведилола обусловлен его влиянием на эндотелиальную функцию путём потенцирования высвобождения простагландинов и NO [Dargie et al., 2001]. Однако блокада  $\beta_2$ -рецепторов вызывает побочные эффекты, такие как усталость и головокружение, что ограничивает его использование.

Небиволол является  $\beta$ -блокатором третьего поколения с наибольшей селективностью к сердечным  $\beta_1$ -адренергическим рецепторам и самой высокой селективностью  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -адренергических рецепторов по сравнению с другими  $\beta$ -блокаторами. Небиволол не влияет на  $\alpha$ -адренергические рецепторы и лишен собственной симпатомиметической активности [Van de Water et al., 1988]. Имея данные характеристики, небиволол обладает свойствами эффективного снижения системного сосудистого сопротивления, периферического сосудистого сопротивления, увеличения сердечного выброса (СВ) и УО, улучшения систолической и диастолической функции сердца [Sorrentino et al., 2011]. При этом небиволол высоко  $\beta_1$ -селективен в дозах  $\leq 10$  мг в сутки. Установлено, что эти эффекты обусловлены за счет

увеличения эндотелием эндотелиальной синтазы NO с помощью стимулирующего эффекта, опосредованного через  $\beta_3$  агонизм [Tzemos et al., 2001].

Различный фармакологический профиль небиволола связан с рядом гемодинамически значимых эффектов: 1)  $\beta_1$ -адреноблокады, снижение ЧСС, улучшение систолического и диастолического АД, сократительной функции миокарда; 2) NO-опосредованная вазодилатация, которая приводит к уменьшению периферического сопротивления сосудов, увеличению УО, ФВ и поддержанию СВ [Munzel et al., 2009]; 3) вазодилатация и снижение окислительного стресса, способствующие благоприятному воздействию небиволола на метаболизм глюкозы и липидов [Fonseca, 2010]; 4) уменьшение объема и агрегации тромбоцитов за счет снижения остаточной аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов [Ignjatovic et al., 2016].

Эти признаки предполагают потенциально высокую эффективность небиволола при лечении АГ и ХСН. Важным является эндотелиально зависимые артериальные и венозные вазодилатирующие свойства небиволола, которые в значительной степени объясняются синергией производства NO [Gao et al., 1991]. Важно отметить, что участие  $\alpha$ -адренергических рецепторов в этих эффектах исключено, тем самым показывая, что механизм действия небиволола протекает по иному в отличие от механизма действия карведилола. В ряде исследований были продемонстрированы благоприятные эндотелиальные эффекты небиволола при сравнительном анализе с невазодилатирующими  $\beta_1$ -селективными блокаторами (атенолол, метопролол). Установлено, что небиволол, в сравнение с атенололом, значительно улучшает индекс вазодилатации мелких артерий [Arosio et al., 2002], параметры окислительного стресса [Fratta et al., 2005] и концентрацию диметиларгинина (ADMA) в плазме, эндогенного ингибитора продукции NO, который напрямую связан с сердечно-сосудистым риском [Bourgas et al., 2013]. Доказано, что небиволол также стимулирует изолированное образование NO в ткани самого миокарда [Maffei et al., 2007]. Сердечный синтез NO небивололом дополнительно влияет на сердечно-сосудистые эффекты у пациентов, страдающих ГБ и ХСН. Влияние небиволола на сердечную продукцию NO не зависит от ингибирования  $\beta_1$ -адренергических рецепторов. Его действия на сердечную ткань опосредуются благодаря стимуляции  $\beta_3$ -адренергических рецепторов для выделения NO и содействия неангиогенезу [Maffei et al., 2007]. Таким образом,  $\beta_3$ -адренергический рецептор стал потенциальной мишенью для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Кардиопротекторные эффекты небиволола могут оказаться особенно полезными для лечения больных с ишемическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями путем сохранения коронарного резерва [Erdogan et al., 2007]. Действительно, недавние исследования показали, что небиволол предупреждает повреждение миокарда после ишемии-реперфузии благодаря быстрой активации эндотелиальной оксигеназы синтазы оксида азота (eNOS) и повышенной биодоступности NO [Aragón et al., 2011].

Недавний метаанализ использования  $\beta$ -блокаторов у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) показал, что лечение  $\beta$ -блокаторами приводит к значительному снижению смертности по сравнению с применением плацебо [Chatterjee et al., 2013]. У пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) отмечались улучшения до 4 %, а также снижение ВСС и смертей от ССЗ. Эти преимущества возникали независимо от продолжительности лечения или класса  $\beta$ -блокатора [Chatterjee et al., 2013]. Однако механизмы действия, посредством которых  $\beta$ -блокаторы оказывают положительное влияние на больных ХСН, не могут быть ограничены  $\beta$ -адренергической блокадой. Установлено, что  $\beta$ -блокаторы с вазодилатирующим эффектом (небиволол, карведилол, лабеталол) могут влиять на регресс ремоделирования миокарда [Pedersen et al., 2007; Howlett et al., 2014] и артериальную жесткость, которые имеют прямую связь с ХСН [Pedersen et al., 2009]. Точная роль этих механизмов, таких как NO-опосредованная вазодилатация в случае небиволола, до конца не изучена, что требует дополнительных исследований в специально спланированных испытаниях [Mason et al., 2009]. Определено, что небиволол благоприятно влияет

на течение ХСН с систолической дисфункцией, поскольку не вызывает ухудшение гемодинамики (повышенное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) и снижение СВ) [Triposkiadis et al., 2007]. В 12-месячном рандомизированном исследовании у пациентов с ХНсФВ улучшение гемодинамики и толерантности к физической нагрузке на фоне терапии небивололом были выше, чем при лечении ателололом [Nodari et al., 2003]. В исследовании CARNEBI (многопараметрическое сравнение карведилола против небиволола, против биспролола при умеренной ХСН), пациенты, которые в течение 2 месяцев получали небиволол и биспролол, достигли более лучших показателей диффузии легких и эффективности физических упражнений, чем в группе больных, принимающих карведилол [Contini et al., 2013]. Следует отметить, что рандомизированные клинические испытания в основном проводятся у пациентов с ХСНнФВ, и только у этих пациентов были продемонстрированы эффективные результаты лечения, хотя в наблюдательных исследованиях смертность пациентов с ХСНсФВ несколько ниже смертности пациентов с ХСНнФВ [Campbell et al., 2012].

Противоречивые данные получены у групп больных с ХСНсФВ. Преимущество лечения небивололом у пациентов с ХСНсФВ менее очевидно, чем у пациентов с ХСНнФВ. Так, терапия небивололом (титрование доз от 2.5 до 10 мг) в течение 5 недель у пациентов с ХСНсФВ не приводила к улучшению 6-минутных тестов ходьбы, пикового потребления кислорода, улучшению функционального класса ХСН и качества жизни по Миннесотскому опроснику по сравнению с применением плацебо [Conraads et al., 2012]. Напротив, два небольших исследования продемонстрировали предпочтительный гемодинамический эффект с небивололом против ателолола и метопролола, однако клинические результаты не были достаточно оценены [Vineanu et al., 2011]. Установлено, что ХСНсФВ в основном связана с диастолической дисфункцией ЛЖ и увеличением артериальной жесткости [Kovacs et al., 2014].

Диастолическая дисфункция на фоне ИБС представлена сложными патогенетическими механизмами. Так, вызывая системное воспаление с высокими циркулирующими уровнями интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), она приводит к коронарной микрососудистой эндотелиальной дисфункции в результате низкой биодоступности NO и увеличения количества активных форм кислорода. Низкая биодоступность NO ведет к снижению активности протеинкиназы G и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что в конечном итоге вызывает гипертрофию кардиомиоцитов и фиброз с повышенной жесткостью и последующей диастолической дисфункцией [Paulus et al., 2013]. Жесткость кардиомиоцитов связана с увеличением белка титина, который связывает нити саркомеров миокарда и непосредственно влияет на пассивное расслабление. У пациентов с ХСНсФВ избыток протеинкиназы C и снижение протеинкиназы G приводят к уменьшению фосфорилирования титина и, следовательно, к увеличению пассивной жесткости [Hidalgo et al., 2009]. Оптимальное управление диастолической дисфункцией с ранних стадий до декомпенсации ХСНсФВ или ХСНнФВ остается относительно эмпирическим. Терапевтические цели включают улучшение состояния гемодинамического наполнения как для преднагрузки, так и для постнагрузки [Осипова и др., 2015].

Установлено, что при наличии диастолической дисфункции важно избегать тахикардии и контролировать ЧСС. Более низкая ЧСС вызывает увеличение времени заполнения ЛЖ, тем самым уравнивая сопротивление жесткого желудочка потоку диастолического наполнения и, следовательно, обеспечивая лучший УО. Бета-блокаторы нового поколения с вазодилатирующей активностью (небиволол и карведилол) уменьшают ЧСС и ишемию миокарда, а также пульсовое давление и жесткость аорты лучше, чем ателолол, поэтому они предпочтительны при лечении диастолической дисфункции ЛЖ [Galderisi et al., 2005]. Было показано, что небиволол более эффективно улучшает диастолическую дисфункцию [Nodari et al., 2003].



При этом представляют интерес исследования, опубликованные Galderisi et al., в которых показано, что резерв коронарного кровотока (РКК), обусловленный эпикардиальными коронарными стенозами, а также коронарной микрососудистой дисфункцией, влияет как на раннюю релаксацию, так и на давление наполнения независимо от наличия или отсутствия гипертрофии ЛЖ [Galderisi et al., 2008]. В отличие от  $\beta$ -блокаторов первого и второго поколений, которые оказывают противоречивое влияние на коронарный поток, препараты последнего поколения, такие как небиволол, улучшают РКК, возможно, уменьшая коронарное сопротивление [Galderisi et al., 2004].

Небиволол улучшает также давление наполнения путем изменения соотношения между ранним диастолическим трансмитральным потоком и ранней кольцевой скоростью E/E<sub>m</sub> независимо от наличия гипертрофии ЛЖ. Через 3 месяца лечения небиволол значительно увеличивал значения E<sub>m</sub> и уменьшал соотношение E/E<sub>m</sub>, что коррелировало с увеличением РКК. Таким образом, связь между изменениями РКК и давлением наполнения указывает на возможный механизм улучшения коронарной микрососудистой функции и стимуляции высвобождения NO миокардом, вызванного небивололом [Galderisi et al., 2009].

Эффект небиволола на диастолическую функцию, возможно, связан также и с продолжительностью лечения. Так, при длительности терапии до 4 недель влияние небиволола было недостоверным, однако оно было достоверно значительным при пролонгированном лечении [Galderisi et al., 2009]. В связи с этим особый интерес представляют разработки исследований, направленные на изучение механизмов влияния небиволола при длительном приеме. Что касается метаболических эффектов, то новое вазодилатирующее поколение препаратов влияет на чувствительность к инсулину меньше, не ухудшая толерантность к глюкозе [ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, 2013.]. В целом, благоприятный гемодинамический профиль небиволола и положительные эффекты, такие как сохранение СВ, снижение периферического сосудистого сопротивления и улучшение диастолической функции, имеют клинически значимые преимущества при нарушениях систолической и диастолической функции миокарда, которые появляются в начале сердечно-сосудистого континуума.

Метаанализ 2015 года оценивал эффективность  $\beta$ -блокаторов и их влияние на смертность и заболеваемость у пациентов с ХСНсФВ [Bavishi et al., 2015]. Установлено, что лечение  $\beta$ -блокаторами значительно коррелировало с более низкой смертностью от всех причин. Анализ подгруппы показал, что положительный эффект  $\beta$ -блокаторов на выживаемость был установлен у лиц среднего возраста. Профилактические эффекты  $\beta$ -блокаторов в развитии суправентрикулярных аритмий (СВА) были установлены у пациентов, подвергнутых реваскуляризации методом АКШ. Andrews и соавторы провели метаанализ для определения эффективности дигоксина, верапамила и  $\beta$ -блокаторов для профилактики суправентрикулярных аритмий (СВА) после операции АКШ [Andrews et al., 1991]. Определено, что дигоксин и верапамил не уменьшали вероятность СВА после операции АКШ, а вероятность развития СВА у пациентов, получавших  $\beta$ -блокаторы, была значительно ниже по сравнению с контролем.

В отличие от работ, направленных на исследования больных ХСНсФВ, существует нехватка крупных научно обоснованных исследований, доказывающих влияние фармакотерапии на облегчение течения и замедление прогрессирования заболевания у больных ХСНсФВ. Несколько текущих испытаний с существующими и новыми препаратами пытаются выполнить эти задачи.

Например, такие: «Сравнительные эффекты небиволола и карведилола на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов пожилого возраста с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса: протокол исследования для рандомизированного контролируемого исследования», «Улучшение персонализации лечения небивололом легочной гипертензии, связанной с диастолической сердечной недостаточностью». В настоящее время преимущество применения небиволола у пациентов с ХСНсФВ не доказано и

требует более крупных рандомизированных клинических испытаний или специально спланированных работ с определенными категориями больных.

### Список литературы References

1. Гиляревский С.Р., Кузьмина И.М. 2010. Клинические подходы к интерпретации результатов клинических исследований бета-блокаторов при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 6 (2): 201–205.  
Gilyarevsky S.R., Kuzmina I.M. 2010. Klinicheskie podkhody k interpretatsii rezul'tatov klinicheskikh issledovanij beta-blokatorov pri lechenii bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. [Clinical approaches to the interpretation of the results of clinical studies of beta-blockers in the treatment of patients with chronic heart failure] - Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii, 6 (2): 201-205. (in Russian)
2. Осипова О.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Нагибина А.И., Белоусова О.Н. 2015. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 29, 4 (201): 11–15.  
Osipova O. A., Petrova G. D., Shekhovtsova L. V., Nagibina A.I., Belousova O. N. 2015. Osnovnye patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti na fone ishemicheskoy bolezni serdtsa. [The main pathogenetic mechanisms of the development of chronic heart failure on the background of coronary heart disease]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya, 29, 4 (201): 11–15. (in Russian)
3. Прибылова Н.Н., Осипова О.А. 2012. Анализ смертности у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения бета-адреноблокаторами. Системный анализ и управление в биомедицинских системах, 11 (2): 551–554.  
Pribylova N.N., Osipova O.A. 2012. Analiz smertnosti u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu na fone lecheniya beta-adrenoblokatorami. [Analysis of mortality in patients with chronic heart failure during treatment with beta-blockers]. – Sistemnyj analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh, 11 (2): 551–554. (in Russian)
4. Andersson C., Shilane D., Go A.S., Chang T.I., Kazi D., Solomon M.D., Boothroyd D.B., Hlatky M.A. 2014. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. Jul 22; 64 (3): 247–52.
5. Andrews T.C., Reimold S.C., Berlin J.A., Antman E.M. 1991. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. Circulation. Nov; 84 (Suppl 5): III236–44.
6. Aragón J.P., Condit M.E., Bhushan S., Predmore B.L., Patel S.S., Grinsfelder D.B., Gundewar S., Jha S., Calvert J.W., Barouch L.A., Lavu M., Wright H.M., Lefer D.J. 2011. Beta (3)-adrenoreceptor stimulation ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury via endothelial nitric oxide synthase and neuronal nitric oxide synthase activation. J Am Coll Cardiol. Dec 13; 58 (25):2683-91.
7. Arosio E., De Marchi S., Prior M., Zannoni M., Lechi A. 2002. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress. J Hypertens. Sep; 2 (9):1793–7.
8. Bangalore S., Steg G., Deedwania P., Crowley K., Eagle K.A., Goto S., Ohman E.M., Cannon C.P., Smith S.C., Zeymer U., Hoffman E.B., Messerli F.H., Bhatt D.L. 2012. REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA. Oct 3; 308 (13): 1340–9.
9. Bavishi C., Chatterjee S., Ather S., Patel D., Messerli F.H. 2015. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis. Heart Fail Rev. Mar; 20 (2):193–201.
10. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. 2015. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. Jul; 22 (7): 837–48.
11. Brinkman W., Herbert M.A., O'Brien S., Filardo G., Prince S., Dewey T., Magee M., Ryan W., Mack M. 2014. Preoperative beta-blocker use in coronary artery bypass grafting surgery: national database analysis. JAMA Intern Med. Aug; 174 (8): 1320–7.
12. Bouras G., Deftereos S., Tousoulis D., Giannopoulos G., Chatzis G., Tsounis D.,



Cleman M.W., Stefanadis C. 2013. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Curr Top Med Chem.*; 13 (2): 180–200.

13. Campbell R.T., Jhund P.S., Castagno D., Hawkins N.M., Petrie M.C., McMurray J.J. 2012. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol.* Dec 11; 60 (23): 2349–56.

14. Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A., D'Ascenzo F., Castagno D., Van Tassel B., Mukherjee D., Lichstein E. 2013. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* Jan 16; 346: f55.

15. Conraads V.M., Metra M., Kamp O., De Keulenaer G.W., Pieske B., Zamorano J., Vardas P.E., Böhm M., Dei Cas L. 2012. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail.* Feb; 14 (2): 219–25.

16. Contini M., Apostolo A., Cattadori G., Paolillo S., Iorio A., Bertella E., Salvioni E., Alimento M., Farina S., Palermo P., Loguercio M., Mantegazza V., Karsten M., Sciomer S., Magri D., Fiorentini C., Agostoni P. 2013. Multiparametric comparison of CARvedilol, vs. NEBivolol, vs. BISoprolol in moderate heart failure: the CARNEBI trial. *Int J Cardiol.* Oct 3; 168 (3): 2134–40.

17. Dargie H.J. 2001. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* May 5; 357 (9266): 1385–90.

18. Erdogan D., Gullu H., Caliskan M., et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2007 Mar; 93 (3): 319–24.

19. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P., Douglas P.S., Foody J.M., Gerber T.C., Hinderliter A.L., King S.B. 3rd, Kligfield P.D., Krumholz H.M., Kwong R.Y., Lim M.J., Linderbaum J.A., Mack M.J., Munger M.A., Prager R.L., Sabik J.F., Shaw L.J., Sikkema J.D., Smith C.R. Jr., Smith S.C. Jr., Spertus J.A., Williams S.V. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 18; 60 (24): e 44-e 164.

20. Fonseca V.A. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin.* 2010 Mar; 6 (3): 615–29.

21. Fox K., Ford I., Steg P.G., Tardif J.C., Tendera M., Ferrari R. 2014. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med.* Sep 18; 371 (12): 1091–9.

22. Fratta Pasini A., Garbin U., Nava M.C., Stranieri C., Davoli A., Sawamura T., Lo Cascio V., Cominacini L. 2005. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens.* Mar; 23 (3): 589–96.

23. Fu G.S., Huang H., Chen F., Wang H.P., Qian L.B., Ke X.Y., Xia Q. 2007. Carvedilol ameliorates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* Jul 19; 567 (3): 223–30.

24. Galderisi M. 2005. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound.* 3: 9–9.

25. Galderisi M., de Simone G., D'Errico A., Sidiropulos M., Viceconti R., Chinali M., Mondillo S., de Divitiis O. 2008. Independent association of coronary flow reserve with left ventricular relaxation and filling pressure in arterial hypertension. *Am J Hypertens.* Sep; 21 (9): 1040–6.

26. Galderisi M1, Cicala S., D'Errico A., de Divitiis O., de Simone G. 2004. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. *J Hypertens.* Nov; 22 (11): 2201–8.

27. Galderisi M., D'Errico A., Sidiropulos M., Innelli P., de Divitiis O., de Simone G. 2009. Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension. *J Hypertens.* Oct; 27 (10):2108-15.

28. Gao Y.S., Nagao T., Bond R.A. 1991. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991 Jun;17(6):964-9.

29. Booi H.G., Damman K., Warnica J.W., Rouleau J.L., van Gilst W.H., Westenbrink B.D. 2015.  $\beta$ -blocker Therapy is Not Associated with Reductions in Angina or Cardiovascular Events After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Insights from the IMAGINE Trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* Jun; 29 (3):277-85.

30. Hidalgo C., Hudson B., Bogomolovas J., Zhu Y., Anderson B., Greaser M., Labeit S., Granzier

H. 2009. PKC phosphorylation of titin's PEVK element: a novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness. *Circ Res.* Sep 25; 105 (7):631-8.

31. Howlett J.G. 2014. Nebivolol: vasodilator properties and evidence for relevance in treatment of cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* May; 30 (5 Suppl):S29-37.

32. Ignjatovic V., Pavlovic S., Miloradovic V., Andjelkovic N., Davidovic G., Djurdjevic P., 2016. Influence of different  $\beta$ -blockers on platelet aggregation in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* Jan;21(1):44-52.

33. Kovacs A., Papp Z., Nagy L. 2014. Causes and pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* Jul; 10 (3): 389-98.

34. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Bøtker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the joint task force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) *Eur Heart J.* 2014 Sep 14;35(35):2383-431.

35. Lexis C.P., van der Horst I.C., Lipsic E., Wieringa W., de Boer R.A., van den Heuvel A.F., van der Werf H.W., Schurer R.A., Pundziute G., Tan E.S., Nieuwland W., Willemsen H.M., Dorhout B., Molmans B.H., van der Horst-Schrivers A.N., Wolffenbuttel B.H., ter Horst G.J., van Rossum A.C., Tijssen J.G., Hillege H.L., de Smet B.J., van der Harst P., van Veldhuisen D.J. 2014. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: the GIPS-III randomized clinical trial. *JAMA.* Apr 16; 311 (15): 1526-35

36. Maffei A., Di Pardo A., Carangi R., Carullo P., Poulet R., Gentile M.T., Vecchione C., Lembo G. 2007. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation. *Hypertension.* Oct; 50 (4):652-6.

37. Mason R., Giles T., Sowers J. 2009. Evolving mechanisms of action of beta blockers: focus on nebivolol. *J Cardiovasc Pharmacol.* Aug; 54 (2):123-8.

38. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J.S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabaté M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E., Vrints C.J.; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S.; Document Reviewers, Knuuti J., Valgimigli M., Bueno H., Claeys M.J., Donner-Banzhoff N., Erol C., Frank H., Funck-Brentano C., Gaemperli O., Gonzalez-Juanatey J.R., Hamilos M., Hasdai D., Husted S., James S.K., Kervinen K., Kolh P., Kristensen S.D., Lancellotti P., Maggioni A.P., Piepoli M.F., Pries A.R., Romeo F., Rydén L., Simoons M.L., Sirnes P.A., Steg P.G., Timmis A., Wijns W., Windecker S., Yildirir A., Zamorano J.L. 2013. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* Oct;34(38):2949-3003.

39. Munzel T., Gori T. 2009. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol.* Oct 13; 54 (16):1491-9.

40. Nodari S., Metra M. Dei Cas L.  $\beta$ -Blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail.* 2003 Oct; 5 (5):621-7.

41. Ozasa N., Kimura T., Morimoto T., Hou H., Tamura T., Shizuta S., Nakagawa Y., Furukawa Y., Hayashi Y., Nakao K., Matsuzaki M., Nobuyoshi M., Mitsudo K. 2010. Lack of effect of oral beta-blocker therapy at discharge on long-term clinical outcomes of ST-segment elevation acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* Nov 1; 106 (9):1225-33.

42. Paulus W.J., Tschope C. 2013. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 23; 62 (4): 263-71.

43. Pedersen M.E., Cockcroft J. 2007. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep.* 2007 Aug; 9 (4): 69-77.

44. Pedersen M.E., Cockcroft J.R. 2009. What is the role, if any, for beta-blockers as initial therapy for uncomplicated hypertension? *Curr Opin Cardiol.* 2009 Jul; 24 (4):325-32.



45. Perk J., de Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., Albus C., Benlian P., Boysen G., Cifkova R., Deaton C., Ebrahim S., Fisher M., Germano G., Hobbs R., Hoes A., Karadeniz S., Mezzani A., Prescott E., Ryden L., Scherer M., Syväne M., Scholte op Reimer W.J., Vrints C., Wood D., Zamorano J.L., Zannad F. 2012. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *Eur Heart J.* Jul; 33 (13):1635-701.
46. Sharma V., Dhillon P., Wambolt R., Parsons H., Brownsey R., Allard M.F., McNeill J.H. 294. Metoprolol improves cardiac function and modulates cardiac metabolism in the streptozotocin- diabetic rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Apr; (4): H1609-20.
47. Sjöland H., Caidahl K., Lurje L., Hjalmarson A., Herlitz J. Metoprolol treatment for two years after coronary bypass grafting: effects on exercise capacity and signs of myocardial ischaemia. *Br Heart J.* 1995 Sep; 74 (3): 235-41.
48. Sorrentino S.A., Doerries C., Manes C., Speer T., Dessy C., Lobysheva I., Mohmand W., Akbar R., Bahlmann F., Besler C., Schaefer A., Hilfiker-Kleiner D., Lüscher T.F., Balligand J.L., Drexler H., Landmesser U. 2011. Nebivolol exerts beneficial effects on endothelial function, early endothelial progenitor cells, myocardial neovascularization, and left ventricular dysfunction early after myocardial infarction beyond conventional  $\beta$ 1-blockade. *J Am Coll Cardiol.* Feb 1; 57 (5): 601-11.
49. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* Jul; 31 (7): 1281-357.
50. Triposkiadis F., Giamouzis G., Kelepeshis G., Sitafidis G., Skoularigis J., Demopoulos V. 2007. Acute hemodynamic effects of moderate doses of nebivolol versus metoprolol in patients with systolic heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther.* Feb; 45 (2):71-7.
51. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. 2001. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation.* Jul 31; 104 (5): 511-4.
52. Van de Water A., Janssens W., Van Neuten J., Xhonneux R., De Cree J., Verhaegen H., Reneman R.S., Janssen P.A. 1988. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective beta 1-adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol.* May; 11 (5): 552-63.
53. Vinereanu D., Gherghinescu C., Ciobanu A.O., Magda S., Niculescu N., Dulgheru R., Dragoi R., Lautaru A., Cinteza M., Fraser A.G. 2011. Reversal of subclinical left ventricular dysfunction by antihypertensive treatment: a prospective trial of nebivolol against metoprolol. *J Hypertens.* Apr; 29 (4): 809-17.



УДК 616.71-002.1-053.6

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-539-546

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА  
ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА****MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS  
ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS****С.В. Костин, В.П. Гаврилюк, Д.А. Северинов, М.И. Статина  
S.V. Kostin, V.P. Gavriliuk, D.A. Severinov, M.I. Statina**Курский государственный медицинский университет,  
Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3Kursk State Medical University,  
3 Karla Marksa St, Kursk, 305041, Russia

E-mail: drkostin@inbox.ru

**Аннотация**

Острый гематогенный остеомиелит – одно из самых тяжелых гнойно-септических заболеваний, приводящих при поздней диагностике и неадекватном лечении к развитию тяжелейших септических осложнений с развитием полиорганной недостаточности, септическому шоку вплоть до летального исхода. Целью исследования явился анализ локализации очагов поражения и оценка уровня цитокинов, активности системы комплемента и нейтрофилов периферической крови при остром гематогенном остеомиелите. Под постоянным наблюдением находилось 38 пациентов с острым гематогенным остеомиелитом длинных трубчатых костей с местной и септико-пиемической формами. Согласно полученным данным, достоверных различий по локализации патологического очага у детей с острым гематогенным остеомиелитом в зависимости от форм заболевания не установлено. У пациентов с септико-пиемической формой острого гематогенного остеомиелита в плазме крови при поступлении в клинику установлены более выраженные изменения концентрации цитокинов, активация системы комплемента и разнонаправленные изменения функционально-метаболической активности нейтрофилов. Выявленные изменения иммунного статуса после проведенного оперативного и консервативного лечения пациентов с острым гематогенным остеомиелитом недостаточно полно корригируются, что диктует необходимость поиска и апробирования эффективных средств и способов иммунореабилитации.

**Abstract**

Acute hematogenous osteomyelitis is one of the most severe purulent-septic diseases, leading to late diagnosis and inadequate treatment to the development of severe septic complications with the development of multiple organ failure, septic shock before death. The aim of the study was to analyze the localization of lesions and assess the level of cytokines, activity of the complement system and peripheral blood neutrophils in acute hematogenous osteomyelitis. 38 patients with acute hematogenous osteomyelitis of long tubular bones with local and septicopyemical forms were under constant observation. Significant differences in the localization of the pathological focus in children with acute hematogenous osteomyelitis, depending on the form of the disease, have not been established. In patients with a septicopyemical form of acute hematogenous osteomyelitis in the blood plasma at admission to the clinic, more pronounced changes in the concentration of cytokines, activation of the complement system and multidirectional changes in the neutrophils functional metabolic activity were found. The revealed changes in the immune status after the surgical and conservative treatment of patients with acute hematogenous osteomyelitis are not fully corrected, which dictates the need to search for and test effective means and methods of immunorehabilitation.

**Ключевые слова:** острый гематогенный остеомиелит, иммунитет.**Keywords:** acute hematogenous osteomyelitis, immunity.

## Введение

Острый гематогенный остеомиелит (ОГО) – одно из самых тяжелых гнойно-септических заболеваний в детском возрасте, приводящих при поздней диагностике и неадекватном лечении к развитию тяжелейших септических осложнений с развитием полиорганной недостаточности, септическому шоку вплоть до летального исхода [Румянцева и др., 2017; Столяров и др., 2017; Минаев и др., 2018]. Современные методы диагностики, существующий лечебно-диагностический алгоритм специализированной помощи детям с ОГО позволили снизить процент летальных исходов до 2-3 %, а хронизации процесса – до 4 % [Chiappini и др., 2016; Жанкин и др., 2017; Завадовкая и др., 2017; Сажин и др., 2017; Стрелков и др., 2017]. Однако по-прежнему при возникновении данной нозологии достаточно часто развиваются ортопедические осложнения, приводящие к инвалидизации пациентов [Wynn и др., 2011; Скворцов и др., 2013; Agarwal и др., 2016; Lázaro-Martínez и др., 2017].

Одновременно с этим в настоящее время отмечается рост количества иммунодефицитных состояний у детей [Строев и др., 2011; Костин и др., 2016; Гусейнова и др., 2017; Кошель и др., 2017; Трофимов и др., 2017], которые сопровождаются изменениями в системе гуморального звена иммунитета, фагоцитоза и состава субпопуляций Т-хелперов, В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-клеток, НК-клеток периферической крови [Agarwal и др., 2016; Лебедев и др., 2017; Крестова и др., 2018].

**Целью настоящего исследования** является анализ локализации очагов поражения и оценка уровня цитокинов, активности системы комплемента и нейтрофилов периферической крови при остром гематогенном остеомиелите.

## Объекты и методы исследования

На базе ОБУЗ «Курская областная детская больница № 2» в период с марта 2010 по декабрь 2017 года включительно наблюдались 38 детей в возрасте от 7 до 13 лет (средний возраст  $9.2 \pm 0.8$  лет) с ОГО длинных трубчатых костей с местной (22 ребенка, средний возраст  $8.7 \pm 0.9$  лет) и септико-пиемической формами (16 детей, средний возраст  $9.9 \pm 0.7$  лет). Критериями постановки диагноза ОГО считали характерную клиническую симптоматику, данные лабораторно-инструментальных методов обследования, интраоперационную картину. Группа контроля включала 20 детей того же возраста без признаков хирургических и соматических заболеваний.

Как известно, стандартное лечение детей с ОГО включает следующие этапы: предоперационная подготовка, оперативное пособие и ведение пациентов в послеоперационном периоде (инфузионная, антибактериальная и противогрибковая терапия). Поэтому, согласно сказанному выше (высокая степень риска), считаем целесообразным уже в приемном отделении для оценки степени тяжести состояния и определения дальнейшего объема предоперационной подготовки осматривать пациентов с клиникой ОГО коллегиально (детский хирург, анестезиолог-реаниматолог и педиатр). Продолжительность предоперационной подготовки также определяется в каждом конкретном случае индивидуально, но в среднем не превышает 3 часов ( $1 \text{ час } 48 \text{ мин } \pm 16 \text{ мин}$ ).

Всем детям в экстренном порядке под общим обезболиванием производилось оперативное лечение – наложение остеоперфоративных отверстий и санация гнойного очага.

Исследования периферической крови проводились по стандартным лабораторным методикам в день поступления пациента (перед оперативным лечением) и спустя 3 недели. Так, содержание  $C_3$ ,  $C_4$ -компонентов системы комплемента, фактора Н,  $C_1$ -инг., ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 в плазме крови определяли методом твердофазного

иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург).

В качестве критериев активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови использовали процент фагоцитоза, фагоцитарное число и индекс активности фагоцитоза. По реакции восстановления нитросинего тетразолия (спонтанного и стимулированного зимозаном) с расчетом функционального резерва оценивали активность кислородзависимых систем нейтрофилов.

Полученные результаты обрабатывали с использованием методик описательной и вариационной статистики. Достоверность отличий средних арифметических определяли с помощью непараметрических методов, а также коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0.05$ .

### Результаты и их обсуждение

При анализе локализации патологического процесса у детей с ОГО было выявлено, что у наибольшего числа детей в обеих группах локализация процесса была в большеберцовой кости: 36 % в первой группе (у пациентов с местной формой) и 44 % во второй группе (у пациентов со септикопиемической формой) (табл. 1).

На втором месте по частоте локализации патологического очага – бедренная кость: 32 и 31 % случаев в обеих группах соответственно; на третьем месте – плечевая кость: 18 % случаев в обеих группах больных.

Достоверных различий по локализации патологического очага у детей с ОГО в зависимости от формы заболевания выявлено не было. Достоверные различия были получены при анализе частоты развития остеомиелитической флегмоны, т.е. когда имеет место уже экстрamedулярная стадия ОГО, которая чаще была в группе больных с местной формой ОГО по сравнению с группой больных с септикопиемической формой (15 случаев в первой группе и 4 случая во второй группе) (табл.1).

Таблица 1  
Table 1

Характеристика групп пациентов с острым гематогенным остеомиелитом  
Characteristics of groups of patients with acute hematogenous osteomyelitis

Признаки	Местная форма (n=22)	Септикопиемическая форма (n=16)
Плечевая кость	4/18	3/18
Бедренная кость	7/32	5/31
Большеберцовая кость	8/36	7/44
Лучевая кость	2/9	1/6
Грудина	1/4	-/-
Остеомиелитическая флегмона	15/68	4/25*

Примечание: \* – достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0.05$ ; критерий  $\chi^2$  в абсолютных значениях).

Полученные эпидемиологические данные согласуются с данными литературы о более тяжелом и быстром течении ОГО при септикопиемической форме заболевания по отношению к местной форме ОГО у детей [Гусейнова и др., 2017; Сажин и др., 2017; Столяров и др., 2017].

У пациентов с местной формой ОГО в плазме крови в день поступления в клинику отмечалось повышение концентрации фактора Н и С<sub>1</sub>-ингибитора, а также ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-4, С<sub>3</sub>-компонента системы комплемента (рис. 1).

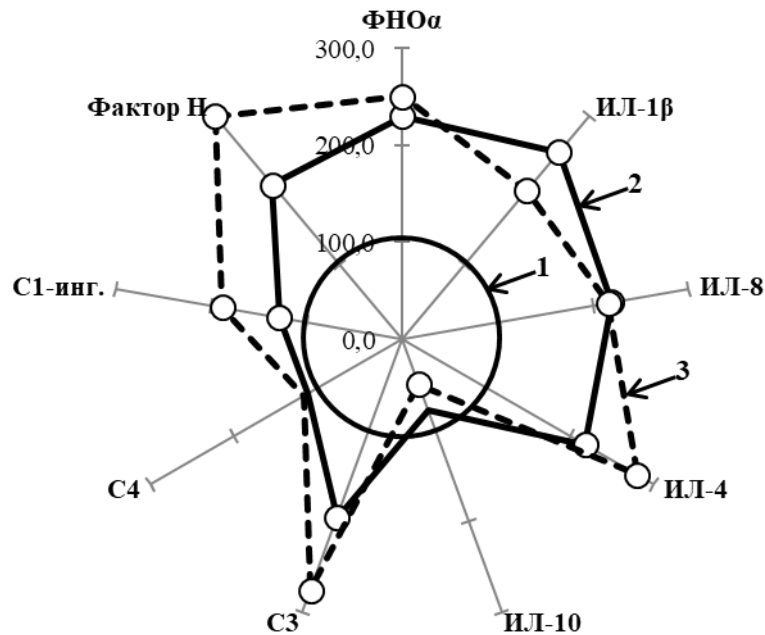


Рис. 1. Уровень цитокинов и компонентов системы комплемента у пациентов с ОГО до лечения: 1 – радиус окружности – значение показателей у здоровых детей (1 группа); 2 – значения показателей у больных ОГО местная форма (2 группа); 3 – значения показателей у больных ОГО септикопиемическая форма (3 группа); О –  $p < 0.05$  по отношению к 1 группе

Fig. 1. The level of cytokines and components of the complement system in patients with acute hematogenous osteomyelitis before treatment: 1 – radius of a circle – the value of indicators in healthy children (group 1); 2 – values of indicators in patients with hematogenous osteomyelitis local form (group 2); 3 – values of indicators in patients with hematogenous osteomyelitis septicopieimic form (group 3); О -  $p < 0.05$  with respect to group 1

У детей с септикопиемической формой ОГО в плазме крови при поступлении в клинику установлено еще большее возрастание уровня ФНО $\alpha$ , ИЛ-4, С<sub>3</sub>-компонента системы комплемента, С<sub>1</sub>-ингибитора и фактора Н, при снижении концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 (см. рис. 1). У пациентов с ОГО с местной формой заболевания после проведенного лечения нормализуется концентрация ИЛ-8, С<sub>3</sub> и С<sub>4</sub>-компонента системы комплемента, С<sub>1</sub>-ингибитора и фактора Н (рис. 2).

У детей с ОГО с септикопиемической формой заболевания после проведенного оперативного и консервативного видов лечения нормализуется концентрация только С<sub>4</sub>-компонента системы комплемента (см. рис. 2).

У больных ОГО первой группы снижена фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови, о чем свидетельствуют значения фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ), тогда как у больных с септикопиемической формой ОГО возрастает активность кислородзависимых систем активности нейтрофилов: повышены значения НСТ-теста спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-сп. и НСТ-ст.) (табл. 2).

Согласно полученным данным, отметим, что уже к 21 суткам после начала курса лечения у детей с местной формой ОГО нормализовались показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, тогда как у больных с септикопиемической формой нормализуются только значения фагоцитарного индекса (см. табл. 2).

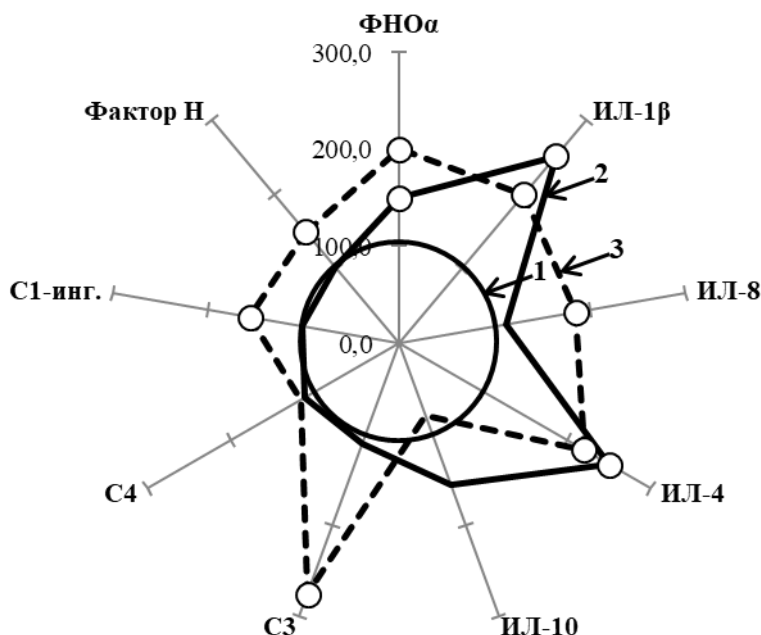


Рис. 2. Уровень цитокинов и компонентов системы комплемента у пациентов с ОГО на 21 сутки с момента поступления в стационар: 1 – радиус окружности – значение показателей у здоровых детей (1 группа); 2 – значения показателей у больных ОГО местная форма (2 группа); 3 – значения показателей у больных ОГО септикопиемическая форма (3 группа); О –  $p < 0.05$  по отношению к 1 группе.

Fig. 2. The level of cytokines and components of the complement system in patients with hematogenous osteomyelitis for 21 days from the moment of admission to hospital: 1 – radius of a circle – the value of indicators in healthy children (group 1); 2 – values of indicators in patients with hematogenous osteomyelitis local form (group 2); 3 – values of indicators in patients with hematogenous osteomyelitis septicopiemic form (group 3); O -  $p < 0.05$  with respect to group 1

Таблица 2  
Table 2

Функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови у пациентов с ОГО на фоне проводимого лечения  
Functional and metabolic activity of peripheral blood neutrophils in patients with acute hematogenous osteomyelitis during treatment

Показатели	Здоровые доноры	Местная форма (n=22)		Септикопиемическая форма (n=16)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	1	2	3	4	5
ФИ, %	57.1±3.4	47.4±2.5* <sup>1</sup>	58.8±4.7* <sup>2</sup>	40.5±2.9* <sup>1</sup>	58.7±4.5* <sup>4</sup>
ФЧ, абс.	4.5±0.3	3.2±0.2* <sup>1</sup>	4.2±0.3* <sup>2</sup>	3.1±0.3* <sup>1</sup>	3.6±0.2* <sup>1,4</sup>
НСТ-сп., %	11.9±0.7	12.9±0.9	11.9±1.1	16.2±1.0* <sup>1</sup>	13.8±0.8* <sup>1,4</sup>
НСП-ст., %	27.5±2.0	28.8±2.2	28.7±2.4	35.1±2.7* <sup>1</sup>	32.2±2.7* <sup>1</sup>

Примечание:

\* – достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0.05$ ); цифры рядом со звездочкой – группы, с которыми проводится сравнение.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что острый гематогенный остеомиелит (ОГО) – тяжелая гнойно-септическая патология опорно-двигательного аппарата, поражающая детей всех возрастных групп. Согласно нашим наблюдениям при ОГО у детей преимущественно поражаются большеберцовая и бедренная кости, а местная форма заболевания нередко сопровождается развитием остеомиелитической.

При ОГО в детском возрасте определяются выраженные нарушения показателей иммунитета, свидетельствующие о дезорганизованности иммунного гомеостаза. Проявлением чего можно считать повышение концентрации компонентов системы комплемента и провоспалительных цитокинов в периферической крови, при отсутствии «ответной» реакции со стороны противовоспалительного звена иммунитета. Выявленные изменения иммунного статуса после проведенного оперативного и консервативного послеоперационного лечения у детей с ОГО недостаточно полно корригируются, что диктует необходимость поиска и апробирования эффективных средств и способов иммунореабилитации.

### Список литературы

#### References

1. Гусейнова М.Г., Бисаев У.И. 2017. Фармакотерапия флегмоны и одонтогенного остеомиелита челюстных костей. Бюллетень медицинских интернет-конференций, 7 (6): 1279-1284.  
Gusejnova M.G., Bisaev U.I. 2017. Farmakoterapija flegmony i odontogennoho osteomielifita cheljstnyh kostej [Pharmacotherapy of phlegmon and odontogenic osteomyelitis of the jaw bones]. Bjuulleten' medicinskih internet-konferencij, 7 (6): 1279-1284. (in Russian)
2. Завадовкая В.Д., Полковникова С.А., Масликов В.М. 2017. Особенности ультразвуковой картины острого гематогенного остеомиелита у детей раннего возраста. Российский электронный журнал лучевой диагностики, 7 (2): 94-101.  
Zavadovkaja V.D., Polkovnikova S.A., Maslikov V.M. 2017. Osobennosti ul'trazvukovoj kartiny ostrogo gematogennoho osteomielifita u detej rannego vozrasta [Features of the ultrasound picture of acute hematogenous osteomyelitis in young children]. Rossijskij jelektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki, 7 (2): 94-101. (in Russian)
3. Жанкин Б.А., Альходжаев С.С., Килыбаев А.К., Джаксыбаев М.Н., Нурлыбеков Д.К. 2017. Ронколейкин в комплексном лечении хронического остеомиелита. Вестник Казахского Национального медицинского университета, 3-2: 225-227.  
Zhankin B.A., Al'hodzhaev S.S., Kilybaev A.K., Dzhaksybaev M.N., Nurlybekov D.K. 2017. Ronkolejkin v kompleksnom lechenii hronicheskogo osteomielifita [Roncoleukin in the complex treatment of chronic osteomyelitis]. Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta, 3-2: 225-227. (in Russian)
4. Кошель И.В., Щетинин Е.В., Быкова Н.И., Сирак С.В., Гатило Ю.Ю. 2017. Исследование иммуногенных свойств микроорганизмов, выделенных у больных с хроническим остеомиелитом верхней челюсти. Аллергология и иммунология, 18 (2): 106-111.  
Koshe' I.V., Shhetinin E.V., Bykova N.I., Sirak S.V., Gatilo Ju.Ju. 2017. Issledovanie immunogennyh svojstv mikroorganizmov, vydelennyh u bol'nyh s hronicheskim osteomielifitom verhnjej cheljusti [The study of the immunogenic properties of microorganisms isolated from patients with chronic maxillary osteomyelitis]. Allergologija i immunologija, 18 (2): 106-111. (in Russian)
5. Костин С.В., Гаврилюк В.П., Мучкина В.А., Фетисова И.В., Ефременков А.В., Трофисмов В.В. 2016. Клинико-иммунологическая характеристика острого гематогенного остеомиелита у детей. Научный электронный журнал INNOVA, 4 (5): 6-9.  
Kostin S.V., Gavriljuk V.P., Muchkina V.A., Fetisova I.V., Efremenkov A.V., Trofismov V.V. 2016. Kliniko-immunologicheskaja harakteristika ostrogo gematogennoho osteomielifita u detej [Clinical and immunological characteristics of acute hematogenous osteomyelitis in children]. Nauchnyj jelektronnyj zhurnal INNOVA, 4 (5): 6-9. (in Russian)
6. Крестова Е.И., Лебедев М.Ю., Живцов О.П., Ашкинази В.И. 2018. Оценка эффективности иммуномодулирующей терапии в лечении хронического остеомиелита длинных трубчатых костей. Медицинский альманах, 2 (53): 63-67.

Krestova E.I., Lebedev M.Ju., Zhivcov O.P., Ashkinazi V.I. 2018. Ocenka jeffektivnosti immunomodulirujushhej terapii v lechenii hronicheskogo osteomielita dlennyh trubchatyh kostej [Evaluation of the effectiveness of immunomodulatory therapy in the treatment of chronic osteomyelitis of the long tubular bones]. *Medicinskij al'manah*, 2 (53): 63-67. (in Russian)

7. Лебедев М.Ю., Крестова Е.И., Живцов О.П. 2017. Оценка применения иммуномодулирующей терапии в лечении хронического остеомиелита длинных трубчатых костей. *Современные проблемы науки и образования*, 5: 174-175.

Lebedev M.Ju., Krestova E.I., Zhivcov O.P. 2017. Ocenka primeneniija immunomodulirujushhej terapii v lechenii hronicheskogo osteomielita dlennyh trubchatyh kostej [Evaluation of the use of immunomodulatory therapy in the treatment of chronic osteomyelitis of the long tubular bones]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*, 5: 174-175. (in Russian)

8. Минаев С.В., Филиппева Н.В., Лескин В.В., Тимофеев С.В., Исаева А.В., Шамадаев Э.З., Качанов А.В., Ракитина Е.Н. 2018. Современные подходы к выбору антибактериальной терапии при лечении острого гематогенного остеомиелита у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*, 1 (71): 15-18.

Minaev S.V., Filip'eva N.V., Leskin V.V., Timofeev S.V., Isaeva A.V., Shamadaev Je.Z., Kachanov A.V., Rakitina E.N. 2018. Sovremennye podhody k vyboru antibakterial'noj terapii pri lechenii ostrogo gematogennoho osteomielita u detej [Current approaches to the selection of antibacterial therapy in the treatment of acute hematogenous osteomyelitis in children]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*, 1 (71): 15-18. (in Russian)

9. Румянцева Г.Н., Горшков А.Ю., Сергеечев С.П., Михайлова С.И. 2017. Острый метаэпифизарный остеомиелит у детей раннего возраста, особенности течения и диагностики. *Современные проблемы науки и образования*, 4: 41-45.

Rumjanceva G.N., Gorshkov A.Ju., Sergeechev S.P., Mihajlova S.I. 2017. Ostryj metajepifizarnyj osteomielit u detej rannego vozrasta, osobennosti techenija i diagnostiki [Acute metaepiphyseal osteomyelitis in young children, especially the course and diagnosis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*, 4: 41-45. (in Russian)

10. Сажин А.А., Румянцева Г.Н. 2017. Особенности течения метаэпифизарного остеомиелита у детей раннего возраста. *Тверской медицинский журнал*, 3: 70-72.

Sazhin A.A., Rumjanceva G.N. 2017. Osobennosti techenija metajepifizarnogo osteomielita u detej rannego vozrasta [Features of the course of metaepiphyseal osteomyelitis in young children]. *Tverskoj medicinskij zhurnal*, 3: 70-72. (in Russian)

11. Скворцов А.П., Мустафин И.Г., Андреев П.С. 2013. Оценка иммунологического статуса у больных с ортопедическими последствиями острого гематогенного метаэпифизарного остеомиелита суставов нижних конечностей и его коррекция. *Практическая медицина*, 2 (1-2): 141-143.

Skvorcov A.P., Mustafin I.G., Andreev P.S. 2013. Ocenka immunologicheskogo statusa u bol'nyh s ortopedicheskimi posledstvijami ostrogo gematogennoho metajepifizarnogo osteomielita sustavov nizhnih konechnostej i ego korrekciya [Immunity status assessment in patients with orthopedic consequences of acute hematogenous metaepiphysial osteomyelitis of lower limbs' joints and its correction]. *Prakticheskaja medicina*, 2 (1-2): 141-143. (in Russian)

12. Столяров С.А., Бадаян В.А., Попова М.И. 2017. Диагностика хронического остеомиелита костей конечностей на фоне его местных гнойных осложнений в неспециализированных лечебно-профилактических учреждениях. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*, 27 (3): 44-47.

Stoljarov S.A., Badejan V.A., Popova M.I. 2017. Diagnostika hronicheskogo osteomielita kostej konechnostej na fone ego mestnyh gnojnyh oslozhnenij v nespecializirovannyh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenijah [Diagnosis of chronic osteomyelitis of the bones of the extremities against the background of its local purulent complications in non-specialized medical and preventive institutions]. *Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»: rehabilitacija, vrach i zdorov'e*, 27 (3): 44-47. (in Russian)

13. Стрелков Н.С., Кирьянов Н.А., Шкляев П.О. 2017. Морфогенез сосудистых расстройств на ранних стадиях экспериментального остеомиелита. *Актуальные научные исследования в современном мире*, 5-3 (25): 62-64.

Strelkov N.S., Kir'janov N.A., Shkljaev P.O. 2017. Morfogenez sosudistyh rasstrojstv na rannih stadijah jeksperimental'nogo osteomielita [Morphogenesis of vascular disorders in the early stages of



experimental osteomyelitis.]. Aktual'nye nauchnye issledovanija v sovremennom mire, 5-3 (25): 62-64. (in Russian)

14. Строев Ю.В., Блинков Ю.Ю., Конопля А.И., Гаврилюк В.П. 2011. Фармакологическая коррекция иммунных и оксидантных нарушений при распространенном перитоните. Фундаментальные исследования. 2: 152-156.

Stroev Ju.V., Blinkov Ju.Ju., Konoplja A.I., Gavriljuk V.P. 2011. Farmakologicheskaja korekcija immunnyh i oksidantnyh narushenij pri rasprostranennom peritonite [Pharmacological correction of immune and oxidative disorders in patients with peritonitis]. Fundamental'nye issledovanija. 2: 152-156. (in Russian)

15. Трофимов В.В., Гаврилюк В.П., Костин С.В., Конопля А.И., Ефременков А.М. 2017. Активность системы комплемента у детей с острым гематогенным остеомиелитом. Медицинская иммунология, 19 (S): 353-354.

Trofimov V.V., Gavriljuk V.P., Kostin S.V., Konoplja A.I., Efremenkov A.M. 2017. Aktivnost' sistemy komplementa u detej s ostrym gematogennym osteomielitom [Activity of the complement system in children with acute hematogenous osteomyelitis]. Medicinskaja immunologija, 19 (S): 353-354. (in Russian)

16. Agarwal A., Aggarwal A.N. 2016. Bone and joint infections in children: acute hematogenous osteomyelitis. Indian J. Pediatr, 83 (8): 817-824.

17. Ariza Jiménez A.B., Núñez Cuadros E., Galindo Zavala R., Núñez Caro L., DíazCordobés Rego G., Urda Cardona A. 2017. Recurrent multifocal osteomyelitis in children: Experience in a tertiary care center. Reumatol Clin, May 19: 6-12.

18. Chiappini E., Mastrangelo G., Lazzeri S. 2016. A case of acute osteomyelitis: an update on diagnosis and treatment. Int. J. Environ. Res. Public Health, 13 (6): 539-541.

19. Dartnell J., Ramachandran M., Katchburian M. 2012. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis. A systematic review of the literature. J. Bone Joint Surgery, 94-B (5): 584-595.

20. Lázaro-Martínez J.L., Tardáguila-García A., García-Klepzig J.L. 2017. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. Endocrinol Diabetes Nutr. Feb, 64 (2): 100-108.

21. Wynn Jones H., Beckles V.L.L., Akinola B., Stevenson A.J., Harrison W.J. 2011. Chronic haematogenous osteomyelitis in children. J. Bone Joint Surgery, 93-B (8): 1005-1010.



УДК 616.142-008 6-07:575.17

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-547-557

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

### CLINICAL CURRENT AND OUTCOMES OF THE ACUTE CORONARY SYNDROME

**М.М. Киселевич, О.А. Ефремова, Г.Д. Петрова**  
**M.M. Kiselevich O.A. Efremova, G.D. Petrova**

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Belgorod National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: marianna1970@live.ru

#### Аннотация

Статья посвящена изучению острого коронарного синдрома. Проведен анализ 1 206 историй болезни лиц среднего, пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом (ОКС). Оценены клинические проявления и факторы риска ОКС, лабораторные тесты, электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях и эхокардиография (ЭхоКГ). В исследовании преобладали мужчины (61.8 %) среднего и пожилого возраста (35.8 и 39.0 % соответственно). По исходу заболевания количество выписанных из стационара живыми составило 92.0 % человек, умерших – 8.0 %. В группе выписанных живыми ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) был установлен при поступлении в 20.6 % случаев, ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) – в 79.4 %. В группе умерших ОКСпST и ОКСбпST составили соответственно 47.4 и 52.6 %. В клинической картине в группе выписанных живыми типичная ангинозная боль наблюдалась у 19.7 % больных, атипичная клиническая картина – у 34.2 %, в группе умерших типичная ангинозная боль – у 26.0 % больных, атипичная клиническая картина – у 39.6 %. В ряде случаев заболевание протекало как прогрессирующая стенокардия (в группе живых – у 46.2 % больных и в группе умерших – у 34.4 % больных). Анализ лабораторных и инструментальных данных подтверждал диагноз нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда. Эффективность проведенного лечения составила 92.0 %. Приведенные результаты свидетельствуют, что больных с ОКС без подъема сегмента ST, которые были в дальнейшем выписаны из стационара, было в 4 раза больше, чем с подъемом сегмента ST. В группе умерших больных количества ОКСпST и ОКСбпST достоверно не различались. Тем не менее, отмечено, что большую часть умерших с ОКСбпST составили больные с нестабильной стенокардией. Все они имели высокую степень риска (мужской пол, пожилой возраст, фоновые и коморбидные заболевания). На исход также влияло время от начала симптоматики до поступления в стационар и тактика лечебных мероприятий.

#### Abstract

The article is devoted to the study of acute coronary syndrome. The analysis was conducted 1206 of case histories from middle-aged, elderly and senile patients with acute coronary syndrome. Evaluated by clinical symptoms and risk factors of acute coronary syndrome, laboratory tests, electrocardiography (ECG) in 12 leads and echocardiography. That was dominated by men (61.8 %), middle and old age (35.8 % and 39.0 % respectively). On the outcome of the disease number of discharged alive amounted to 92.0 % of people, but dead-8.0 %. The Group issued live acute coronary syndrome with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) was established for admission to 20.6 % of cases, and non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) -79.4 %. In the dead with STEMI and NSTEMI were 47.4 % and 52.6 % respectively. In the clinical picture in the Group issued alive, a typical anginosus pain was observed at 19.7 % of patients, atypical clinical picture-34.2 %, in the dead of a typical anginosus pain-26.0 % of patients have atypical clinical picture-39.6 %. In some cases, the disease was as progressive angina (live-46.2 % of patients and in the dead-34.4 % of patients). Analysis of laboratory and instrumental data



confirmed the diagnosis of unstable angina or heart attack the myocardium. The effectiveness of the treatment amounted to 92.0 %. The results showed that patients with non-ST segment elevations (NSTEMI), which were later discharged from hospital; it was 4 times more than with ST segment elevation (STEMI). Deceased patients group STEMI and NSTEMI nobody. However, it was noted that most of the dead with NSTEMI accounted for patients with unstable angina. However, it was noted that most of the dead comprised patients with unstable angina. They all had a high degree of risk (male sex, advanced age, background and comorbidic diseases), the outcome also influenced the time from the beginning of symptoms before entering hospital and treatment tactics.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, клиника, диагностика, исходы заболевания.

**Keywords:** acute coronary syndrome, coronary heart disease, myocardial infarction, clinical picture, diagnosis, disease outcomes.

### Введение

Среди сердечно-сосудистых заболеваний ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности и инвалидности населения во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от ИБС ежегодно умирает около 8 миллионов человек, превышая смертность от цереброваскулярных, онкологических болезней и СПИДа [Бунова и др., 2014]. Ежегодно в Европе от ИБС умирает 1.8 млн. человек, что составляет 20 % от всех летальных исходов [Ощепкова и др., 2013].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по течению заболевания имеет периоды стабилизации и обострения. Период обострения ИБС диагностируется как острый коронарный синдром (ОКС), представляющий совокупность клинических признаков и синдромов, по которым можно предположить у больного наличие инфаркт миокарда (ИМ).

При ОКС у больных может развиваться инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ОКСпST), или может возникнуть другой вариант ОКС – без подъема сегмента ST (ОКСбпST). У больных с ОКСбпST диагностируется или нестабильная стенокардия (НС), или инфаркт без зубца Q (не Q-инфаркт миокарда), или, крайне редко, в дальнейшем развивается инфаркт миокарда с зубцом Q [Беленков, Оганов, 2012]. В основе всех вариантов ОКС наблюдается недостаточное кровоснабжение миокарда в результате окклюзии коронарных сосудов, обусловленное в основном атеросклерозом [Эрлих, Грацианский, 2016; Шеховцова и др., 2015].

Больные с ОКСпST при поступлении в стационар имеют более высокий риск смерти на раннем этапе заболевания, чем больные с ОКСбпST [Шилова и др., 2015; Ibanez et al., 2017]. Проведенные ранние исследования доказали, что у больных с ангинозными болями при НС и ОКСбпST имеется более низкий риск ранней смерти и ближайших ишемических коронарных событий как в остром периоде заболевания, так и в течение шести месяцев после него и в течение года. Но, несмотря на это, при НС и ИМ без подъема ST смертность может быть выше, чем при ИМ с подъемом сегмента ST [Эрлих и др., 2016]. Такие данные объясняются тем, что ОКСбпST чаще развивается у больных старших возрастных групп, женщин, больных с повторным ОИМ, сахарным диабетом, «микрососудистой стенокардией» [Гришаев, Никифоров, 2013].

У больных пожилого возраста часто сочетаются мультифокальный сосудистый атеросклероз, повторный ИМ, сниженная фракция выброса левого желудочка, ожирение и другие факторы риска, влияющие на неблагоприятный отдаленный прогноз заболевания [Константинова и др., 2018; Subherwal et al., 2012]. Ассоциируются с проявлениями мультифокального атеросклероза, а также с высоким уровнем воспалительного ответа, сахарный диабет и метаболический синдром [Какорин и др., 2013; Mandelzweig et al., 2006].

Острый коронарный синдром является временным диагнозом и его установление предполагает проведение первичной оценки, стратификации факторов риска, неотложных диагностических и лечебных мероприятий [Hamm et al., 2011]. К факторам риска при ИМ и смерти при ОКС относят возраст, мужской пол, длительно существующую стенокардию высоких функциональных классов, перенесенный ИМ в прошлом, нарушения функции левого желудочка, тяжелую хроническую сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, сахарный диабет и др. [Барбараш, Кашталап, 2017.].

Следует отметить, что почечная дисфункция также является дополнительным фактором высокого риска негативного влияния на прогноз у больных с ОКС. При этом отмечено, что чем выраженнее ухудшение функции почек в анамнезе, тем выше имеется риск кровотечений. У этих больных также существует высокая вероятность развития тяжелой сердечной недостаточности и фатальных нарушений ритма сердца, пониженная эффективность проведенного лечения [Зыков, 2015; Baber et al., 2012; Fox et al., 2010; Шеховцова и др., 2018].

Таким образом, многочисленные факторы риска развития острого коронарного синдрома требуют уточнения. Существует необходимость в выделении наиболее доступных и надежных маркеров диагностики тяжести этого синдрома в плане скорейшего определения тактики ведения этих больных.

**Цель исследования** – изучить структуру, клиническое течение и исходы у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), поступивших в стационар, для выделения наиболее доступных и надежных маркеров диагностики тяжести этого синдрома.

Достижение цели предполагает решение следующих задач:

- 1) Изучить распределение больных с ОКС по полу и возрастной структуре.
- 2) Проанализировать, в какие сроки с начала заболевания больные с ОКС доставляются в стационар, особенности клинической картины, результаты дополнительных методов исследования в зависимости от исхода заболевания.
- 3) Оценить исходы ОКС и тактику ведения поступивших больных.

### **Объекты и методы исследования**

Методом случайного бесповторного отбора проведено исследование историй болезни больных с ОКС, получивших лечение в инфарктном отделении ОГБУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Белгорода за 2014–2016 гг. Больные с ОКС были разделены на две группы. Первую группу составили больные с ОКС, выписанные в дальнейшем живыми из стационара – 1 110 человек (92.0 %) и группа умерших больных – 96 человек (8.0 %). В этих группах в зависимости от подъема сегмента ST выделены подгруппы – больные с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Также группу больных с ОКСбпST разделили на больных с нестабильной стенокардией (НС) и больных, имеющих не Q-инфаркт миокарда.

Диагностика ОКСпST и ОКСбпST включала данные проведенного обследования с анализом клинической картины заболевания, результатов электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо-КГ), лабораторных тестов (сердечный тропонин Т, МВ-фракция КФК, АСТ, АЛТ, ЛДГ). Также в анализах крови оценивались: уровень гемоглобина, лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ), креатинина, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Статическая обработка материала выполнена с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA 10.0,V. Для описания количественных и порядковых данных рассчитывались средние арифметические значения и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ). Для анализа качественных данных рассчитывались абсолютные и относительные значения

(в %). Для статистического анализа проводился расчет количественного критерия Стьюдента, качественного критерия «кси-квадрат» ( $\chi^2$ ), коэффициент корреляции Спирмана. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

Исследование было наблюдательным и дополнительных вмешательств с участием пациентов в исследовании не проводилось.

### Результаты и обсуждение

Для исследования были проанализированы 1 206 историй болезни больных, поступивших в отделение с острым коронарным синдромом (ОКС). По исходу заболевания количество выписанных живыми составило 1 110 человек (92.0 %), умерших – 96 (8.0 %).

Из обследованных больных, выписанных живыми, преобладали мужчины – 686 человек (61.8 %), женщин было 424 (38.2 %). В группе умерших больных мужчин было 47 (48.5 %) и женщин – 49 (51.5 %) (рис. 1).

Средний возраст больных составил  $65.4 \pm 10.2$  лет.

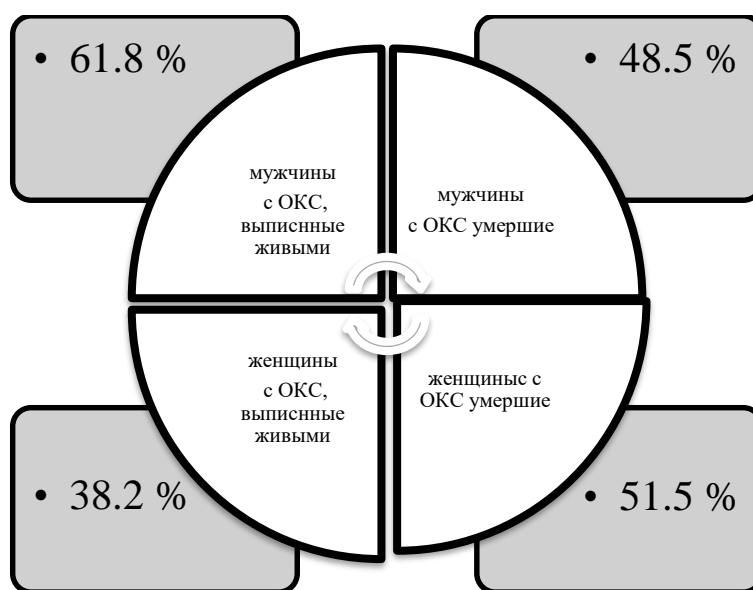


Рис. 1. Распределение больных с ОКС по полу

Fig. 1. The distribution of the patients with acute coronary syndrome by sex

Среди выписанных живыми в возрасте до 40 лет было 4.3 % больных, 40–59 лет – 35.8 %, 60–74 лет – 39.0 %, 75–89 лет – 18.7 %, старше 90 лет – 2.2 % человек (рис. 2). Таким образом, в группе выписанных живыми были больные преимущественно среднего (35.8 %) и пожилого (39.0 %) возраста.

В группе умерших больных в возрасте до 40 лет было – 2.1 %, 40–59 лет – 8.2 %, 60–74 лет – 21.6 %, 75–89 лет – 65.0 %, старше 90 лет – 3.1 %. В этой группе были больные преимущественно старческого возраста – 75–89 (65.0 %) лет (см. рис. 2).

Время от начала возникновения заболевания и до госпитализации больных, выписанных живыми, составило: до 6 часов – 16.9 % человек, до 24 часов – 55.5 %, свыше 24 часов – 27.6 %. В этой группе больных поздняя госпитализация (свыше, чем через 24 часа от начала заболевания) составила наименьший процент (27.6 %). А в группе умерших больных поздняя госпитализация преобладала – более 24 часов (79.2 %).

Основная причина поздней госпитализации – несвоевременное обращение больного за медицинской помощью.

Больных, выписанных живыми, поступило в отделение по скорой медицинской помощи (СМП) 73.2 % и по направлению из поликлиник города – 26.8 %. В группе умерших

больных доставлено СМП 87.4 % больных и 12.6 % больных – в порядке экстренной медицинской помощи.

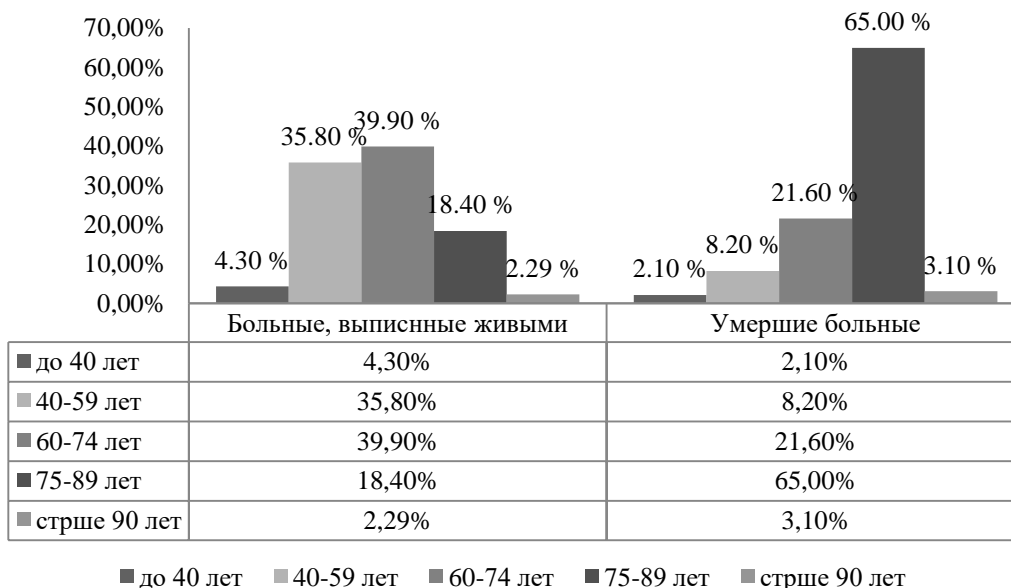


Рис. 2. Возрастная структура больных с ОКС  
 Fig. 2. The age structure of the patients with acute coronary syndrome

При поступлении в стационар в зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ все больные с ОКС разделились на больных с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST. В группе выписанных живыми ОКСпST был диагностирован у 229 (20.6 %) больных и ОКСбпST – у 881 (79.4 %) больных. В группе больных с ОКСбпST у 715 (81.2 %) больных установлена нестабильная стенокардия (НС) и у 166 (18.8 %) больных – не Q-инфаркт миокарда (табл.). Таким образом, в группе больных, выписанных живыми, преобладали больные с ОКСбпST (81.2 %) и их было в 4 раза больше, чем в группе умерших больных ( $t_{p,k} 19.6$ ,  $m_p \pm 3.0$ ,  $p < 0.05$ ).

В группе умерших больных при поступлении ОКСпST был выявлен у 46 (47.4 %) и ОКСбпST – у 50 (52.6 %). Среди ОКСбпST нестабильная стенокардия (НС) составила 47 (94.1 %) случаев, не Q-инфаркт миокарда – 3 (5.9 %) (см. табл.). Таким образом, в этой группе достоверных различий не было ( $t_{p,k} 0.51$ ,  $m_p \pm 10.1$ ,  $p < 0.05$ ).

При сравнении ОКСпST и ОКСбпST у выписанных живыми и умерших выявлена достоверная разность ( $\chi^2 4.86 > 3.842$ ,  $r_{xy} +0.840$ ).

Анализ больных с острым коронарным синдромом при поступлении в стационар  
 The analysis of patients with acute coronary syndrome for admission to hospital

Больные с ОКС	Количество больных с ОКС, выписанных живыми, %	Количество умерших больных с ОКС, %	Р
			1-2
ОКСпST	20.6 %	47.4 %	0.02
ОКСбпST	79.4 %	52.6 %	0.03
ОКСбпST:			
1) НС	81.2 %	94.15	0.01
2) не Q-ИМ	18.8 %	5.9 %	0.03

В отделении подробно анализировались жалобы больных, анамнез возникновения заболевания и жизни, выполнялось комплексное клиническое обследование, лабораторное

и инструментальное исследование и кардиомониторное наблюдение. При осмотре в группе выписанных живыми типичная ангинозная боль наблюдалась у 19.7 % больных, атипичная клиническая картина – у 34.2 %; в группе умерших типичная ангинозная боль возникала у 26.0 % больных, атипичная клиническая картина была у 39.6 %.

Атипичная коронарная боль в группе выписанных живыми и в группе умерших больных наблюдалась у больных до 40 лет (4.3 и 2.1 % соответственно) и больных старше 75 лет (20.7 и 68.1 % соответственно), у больных с ИМ в прошлом (5.0 и 12.5 % соответственно), у больных с сахарным диабетом (21.5 и 31.2 % соответственно) и у женщин (23.4 и 44.8 % соответственно). Симптомы прогрессирующей стенокардии в виде увеличения частоты и продолжительности приступов стенокардии со снижением толерантности к физической нагрузке и уменьшение эффективности антиангинальной терапии в группе живых отметили 46.2 % больных и в группе умерших – 34.4 % больных (рис. 3).

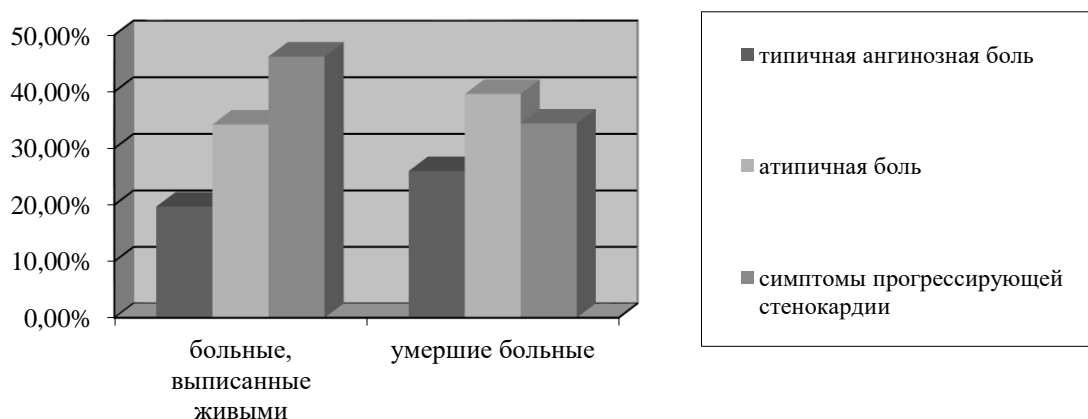


Рис. 3. Клиническая картина больных с ОКС

Fig. 3. The clinical picture of the patients with acute coronary syndrome

В обеих группах у большинства больных в анамнезе имелись изначально фоновые заболевания – артериальная гипертензия II-III степени (65.8 % больных 1 группы и 79.2 % – 2-ой), сахарный диабет (21.5 % пациентов, выписанных живыми и 31.2 % – умерших больных). Перенесенный в прошлом ИМ имели 5.0 % больных, выписанных живыми и 12.5 % умерших пациентов; коронарное шунтирование и стентирование в анамнезе – 2.8 и 4.9 % больных, выписанных живыми, соответственно.

У обследованных больных средняя масса тела составила  $82.7 \pm 13.9$  кг, средний рост  $168.3 \pm 11.8$  см, средний индекс массы тела  $29.6 \pm 12.3$ . Ожирением II и III степени (ИМТ более  $35 \text{ кг/м}^2$ ) страдали 17.6 % больных, выписанных живыми и 37.6 % умерших больных.

ОКС развивался также у больных, ранее имевших тяжелую хроническую сердечную недостаточность: ПБ-III стадии (III-IV ФК по NYHA) у 39.7 % больных 1 группы и у 63.5 % пациентов 2 группы. Диагностированную хроническую болезнь почек (ХБП) 3а, 3б, 4с имели 21.3 % выживших больных и 39.6 % умерших больных с ОКС. Эти заболевания оказывали неблагоприятное влияние на течение, прогноз основного заболевания и тактику лечения, что согласуется с данными литературы (Гарганеева и др., 2017, Ibanez et al., 2017).

По данным лабораторных исследований у больных с ОКС в обеих группах выявлена дислипидемия. В группе выписанных живыми повышены уровни общего холестерина (более  $5.0 \text{ ммоль/л}$  –  $6.3 \pm 0.4 \text{ ммоль/л}$ ) у 46.1 % больных, триглицеридов (более  $1.7 \text{ ммоль/л}$  –  $2.3 \pm 0.1 \text{ ммоль/л}$ ) – у 28.4 % больных, ХС ЛПНП (более  $3.3 \text{ ммоль/л}$  –  $3.6 \pm 0.2 \text{ ммоль/л}$ ) – у 24.2 % больных. В группе умерших больных повышенные уровни общего холестерина (более  $5.0 \text{ ммоль/л}$  –  $7.6 \pm 0.3 \text{ ммоль/л}$ ), триглицеридов (более  $1.7 \text{ ммоль/л}$  –  $2.75 \pm 0.2 \text{ ммоль/л}$ ), ХС ЛПНП (более  $3.3 \text{ ммоль/л}$  –  $3.0 \pm 0.2 \text{ ммоль/л}$ ) обнаружены у 69.8, 56.2 и 39.6 % больных

соответственно. В группе умерших число больных с дислипидемией было достоверно выше, чем в группе больных, выписанных живыми ( $p < 0.05$ ).

Показатели воспалительного процесса миокарда – увеличение СРБ (более 10.0 мг/л) – были повышены у 18.8 % больных в группе выписанных живыми и у 82,3 % больных в группе умерших. Уровень СРБ по группам соответственно составил  $26.3 \pm 2.7$  и  $46.2 \pm 2.3$ . Лейкоцитоз (более  $9.5 \times 10^9$ /л) был выявлен у 27.7 % больных в группе выписанных живыми и у 84.4 % больных в группе умерших, составляя соответственно  $11.4 \pm 1.3 \times 10^9$ /л и  $15.7 \pm 1.3 \times 10^9$ /л.

Повышение АСТ (более 35 ед/л) и АЛТ (более 45 ед/л) наблюдалось у 21.3 и 10.2 % больных 1 группы соответственно и у 79.2 и 54.2 % пациентов 2-ой группы. Уровень АСТ в 1 группе составил  $58.4 \pm 2.2$  ед/л и  $181.9 \pm 6.2$  ед/л – во 2 группе ( $P < 0.05$ ); уровень АЛТ составил в 1 группе  $61.5 \pm 2.3$  ед/л и во второй –  $107.2 \pm 5.7$  ед/л ( $P < 0.05$ ).

Повышение ЛДГ (более 248 ЕД/л) наблюдалось у 26.6 % больных 1 группы, при этом уровень составил  $297.7 \pm 3.4$  ЕД/л в группе больных, выписанных живыми, и  $378.2 \pm 6.1$  ЕД/л (36.4 %) – в группе умерших больных. Показатель некроза миокарда – повышенный уровень тропонина Т более 0.1 нг/мл – составил  $1.4 \pm 0.2$  нг/мл у 28.5 % больных в 1 группе пациентов и  $6.2 \pm 0.7$  нг/мл у 67.7 % – в группе умерших больных. Повышение (более 24 ЕД/л) маркера повреждения миокарда – МВ-фракции КФК – составило  $115.9 \pm 4.1$  ЕД/л у 34.0 % больных в группе выписанных живыми и  $172.8 \pm 5.2$  ЕД/л у 76.0 % больных в группе умерших.

Таким образом, в группе умерших больных повышенные лабораторные показатели встречались чаще и имели более высокие значения, чем в группе больных, выписанных живыми. Все эти показатели подтверждали тяжесть течения ОКС, что согласуется с данными литературы [Белая и др., 2017], указывающими на неблагоприятный исход ОКС при совокупности признаков (содержания  $NO_2 \geq 22.755$  мкмоль/л, ТГ  $\geq 1.565$  ммоль/л, эритроцитов  $\geq 4.91$  Т/л, АСТ  $\geq 1.23$  ммоль/л, мочевины  $\geq 7.05$  ммоль/л, ХС ЛПОНП  $\geq 0.965$  ммоль/л, креатинин  $\geq 91.55$  мкмоль/л).

При обследовании больных с ОКС в обеих группах выявлены следующие осложнения: фибрилляция предсердий по данным ЭКГ была зафиксирована в группе выписанных живыми у 9.4 % больных и у 12.5 % умерших больных; атриовентрикулярная блокада 2 степени Мобитц 2 и 3 степени были выявлены в группе выписанных живыми у 2.1 и 1.1 % больных и в группе умерших 6.2 и 2.6 % больных соответственно и потребовали постановки временной ЭКС; острая сердечная недостаточность Killip III и Killip IV была диагностирована в группе выписанных живыми у 3,1 и 2,9 % больных соответственно, в группе умерших больных – у 7.3 и у 6.2 % соответственно. Снижение фракции выброса при ЭхоКГ (менее 55 %) диагностировано у 37.1 % больных, выписанных живыми и у 65.6 % умерших больных. В группе умерших аневризма сердца выявлена у 4.2 % больных, разрывы миокарда с тампонадой сердца у 3,1 % больных (рис. 4).

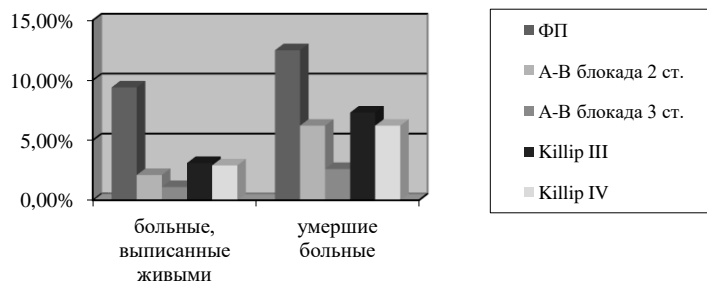


Рис. 4. Осложнения у больных с ОКС  
 Fig. 4. Complications of the patient with acute coronary syndrome



Больные с ОКС страдали и различными коморбидными заболеваниями (анемией, хронической обструктивной болезнью легких, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей). Хроническая анемия легкой степени тяжести при поступлении была выявлена у 18.9 % больных, выписанных живыми, и у 26.0 % умерших больных. Постгеморрагическая анемия легкой степени тяжести развивалась при остро возникших эрозиях желудка у 5.6 % больных, выписанных живыми, и 7.3 % умерших больных. При этом отмечено, что группа больных с анемией в основном состояла из пожилых пациентов, страдающих сахарным диабетом (52.6 %) и хронической сердечной недостаточностью (65.7 %). Хроническая обструктивная болезнь легких имела место у 27.2 % больных из группы выписанных живыми и у 78.1 % умерших пациентов с ОКС. У 38.2 % больных, выписанных живыми, и у 23.9 % умерших больных выявлено табакокурение. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей был выявлен у 5.2 % умерших больных.

Все пациенты получали стандартную консервативную терапию (тромболитическую по показаниям; антикоагулянтную: нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин; двойную антиагрегантную терапию: ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель; статины; бета-адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний; ингибиторы АПФ; нитраты при необходимости).

Хирургическая реваскуляризация (балонная ангиопластика или стентирование инфаркт-связанной артерии, коронарное шунтирование) было выполнено у 6.3 % больных с ОКСпST и у 2.1 % больных с ОКСбпST. Эти данные согласуются с результатами Российского регистра пациентов с ОКС РЕКОРД-3 [Эрлих, Грацианский, 2016; Барбараш, Каштап, 2017], согласно которому инвазивное ведение больных с ОКСбпST проводится реже. При выписке из отделения в группе выписанных живыми, инфаркт миокарда диагностирован у 39.7 % больных, стабильная стенокардия напряжения (I, II, III ФК) составила 51.9 %, хирургическое лечение выполнено у 8.4 % больных. В группе умерших инфаркт миокарда имел место у 89.6 % больных, сочетание инфаркта миокарда и ишемического инсульта – у 2.1 % больных, хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии (III-IV ФК по NYNA) – у 7.3 %, хроническая обструктивная болезнь легких – у 1.0 %.

Эффективность выздоровления больных в результате консервативного и хирургического лечения составила 92.0 %. В 8.0 % случаях отмечался летальный исход у больных ввиду их запоздалой госпитализации (свыше 24 часов), ранних осложнений течения заболевания, сопутствующей патологии.

### Заключение

Таким образом, по исходу заболевания количество выписанных живыми составило 1 110 (92.0 %) человек, умерших – 96 (8.0 %). В группе выписанных живыми ОКС с подъёмом сегмента ST (ОКСпST) был установлен при поступлении в 20.6 % случаев, ОКС без подъёмов сегмента ST (ОКСбпST) – в 79.4 %. В группе умерших ОКСпST и ОКСбпST – 47.4 и 52.6 % соответственно. В клинической картине в группе выписанных живыми типичная ангинозная боль наблюдалась у 19.7 % больных, атипичная клиническая картина – у 34.2 %, в группе умерших типичная ангинозная боль – у 26.0 % больных, атипичная клиническая картина – у 39.6 %. Симптомы прогрессирующей стенокардии в группе живых отметили 46.2 % больных и в группе умерших – 34.4 % больных.

Анализ лабораторных и инструментальных данных подтверждал диагноз нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда. В группе умерших больных повышенные лабораторные показатели встречались чаще и имели более высокие значения, чем в группе выписанных живыми; фибрилляция предсердий по данным ЭКГ была в группе выписанных живыми у 9.4 % и у 12.5 % умерших больных; атриовентрикулярная блокада 2 степени Морбитц 2 и 3 степени была выявлена в группе выписанных живыми у 2.1 и 1.1 % и в группе умерших больных 6.2 и 2.6 % пациентов соответственно; снижение фракции выброса при ЭхоКГ (менее 55 %) у 37.1 % больных, выписанных живыми и у 65.6 % умерших больных.



Приведенные результаты свидетельствуют, что больных с ОКС без подъема сегмента ST, которые были в дальнейшем выписаны из стационара, было в 4 раза больше, чем с подъемом сегмента ST. В группе умерших количества больных ОКСпST и ОКСбпST достоверно не различались. Тем не менее, отмечено, что большую часть умерших ОКСбпST составили больные с нестабильной стенокардией. Все они имели высокую степень риска (мужской пол, пожилой возраст, фоновые и коморбидные заболевания). На исход также влияли время от начала появления симптомов до поступления в стационар, оказание первой помощи врачом скорой медицинской помощи, инвазивная или неинвазивная тактика лечебных мероприятий в стационаре.

Исследования еще раз подтвердили важность дальнейшего изучения проблемы ОКС, факторов риска, своевременной медицинской госпитализации, комплексного обследования и выбора правильной тактики ведения и лечения больных.

### Список литературы References

1. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. 2017. Пациент с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и консервативное лечение. Медикаментозные возможности улучшения прогноза Медицинский совет, 7: 28-38.

Barbarash O.L., Kashtalap V.V. 2017. Pacijent s akutni koronarni sindrom bez ST segmenta oporavka i konzervativni tretman. [Patient with acute coronary syndrome without ST segment recovery and conservative treatment]. Medicinski mogućnosti za bolje predviđanje medicinskog saveta, 7:28-38. (in Russian)

2. Белая И.Е., Коломиец В.И., Мусаева Э.К. 2017. Значимость лабораторных показателей в прогнозировании исходов острого инфаркта миокарда. Клиницист, 1, том 11:29-35.

Belaja I.E., Kolomic V.I., Musaev E. K. 2017, Znahimosty laboratornyh poksatelej v prognozy isxodov akut inpharkta miocarda. [Significance of laboratory parameters in predicting outcomes of acute myocardial infarction]. Klinicist, 1, tom 11: 29-35. (in Russian)

3. Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. 2014. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002–2012 гг.). Социальные аспекты здоровья населения, 6(40):1-14.

Bunova S.S., Usacheva E.V., Zamahina O.V. 2014. Dinamika zaboлеваemosti infarktomiokarda v regionach Rassijskoj Federacii za 11-letnij period (2002-2012). [Dynamics of the incidence of myocardial infarction in regions of the Russian Federation for the 11-year period (2002-2012)]. Socijalnie aspekti zdorovuja naselenija, 6 (40):1-14. (in Russian)

4. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Александренко В.А. 2017. Популяционное исследование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда в Томске. Российский кардиологический журнал, 11 (151).

Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A.G. Aleksandrenko V.A. 2017. Prebivalstva na osnovi študije dolgoroćnih rezultatov akutni miokardni infarkt v Tomsk. [Population-based study of long-term outcomes of acute myocardial infarction in Tomsk]. Ruski Kardiologija listu, 11 (151). (in Russian)

5. Гришаев С.Л., Никифоров В.С. Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. 2013. TERRA MEDICA®, 4: 9-12. Grishaev S.L., Nikiforov V.S. Moderan pristup lijećenju akutnog koronarnog sindroma bez ST segmentiranja oporavak. [Modern approaches to the treatment of acute coronary syndrome without ST segment recovery]. 2013. TERRA MEDICA®, 4:9-12. (in Russian)

6. Зыков М.В. 2015. Особенности течения и стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома в сочетании с почечной дисфункцией и различной стратегией лечения (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 3:68-78.

Zikov M.V. 2015. Karakteristike toka i raslojavanja od rizika komplikacija akutnog koronarnog sindroma u spoju sa disfunkcijom bubrega i drugaćiji tretman strategije (pregled literature). [Features of flow and stratification of risk complications of acute coronary syndrome in conjunction with renal dysfunction and different treatment strategy (review of literature)]. Složeni problemi kardiovaskularnih bolesti, 3:68-78. (in Russian)



7. Какорин С.В., Шашкова Л.С., Мкртумян А.М., Аверкова И.А. 2013. Исход острого коронарного синдрома и осложнения острого инфаркта миокарда при нарушениях углеводного обмена. Кардиосоматика, 1:5-10.

Kakorin S.V., Shashkova L.C., Mkrtyumyan A.M., Averkova L.A. 2013. Ishod akutnog koronarnog sindroma i akutni infarkt miokarda komplikacija poremećaji u metabolizmu, ugljeni hidrat. [The outcome of acute coronary syndrome and acute myocardial infarction complications disorders of carbohydrate metabolism]. Kardiosomatika, 1: 5-10. (in Russian)

8. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание /под ред. Беленкова Ю.Н., Оганова Р.Г. 2012. М.: ГЭОТАР-Медиа: 499–517.

Kardiologija. Nacionalnoe rukovodstvo: [Cardiology. National leadership]. kratkoe isdanje/pod red. U.N. Belenkova, R.G. Oganova. 2012: GEOTAR medija: 499-517. (in Russian)

9. Константинова Е.В., Гиляров М.Ю., Шостак Н.А., Аничков Д.А. 2018. Антиагрегантная терапия острого коронарного синдрома: современные возможности. Клиницист, 12(1):10-16.

Konstantinova E.V., Gilyrov M.Y., Shostak N.A., Anichkov D.A. 2018. Antiagregantnaja terapija akutnog koronarnog sindroma: moderne karakteristike [Antiplatelet therapy of acute coronary syndrome: current capabilities]. Psihijatar kog 12 (1): 10-16. (in Russian)

10. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я. 2013. Организация медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях в 2009–2012 гг. (по данным регистра ОКС). Терапевтический архив, 12: 4–10.

Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A., Gridnev V.I., Dovgalevskij P.Y. 2013. Organizacija medicinskoj pomoshi s akutni koronarni sindrom bez ST segmenta oporavka v regionalnim centrima vaskularni i primarni vaskularni ogranke u 2009-2012 biennium. (po popisu od OKS). [Organization of medical care to patients with acute coronary syndrome without ST segment recovery in regional vascular centers and primary vascular branches in 2009-2012 biennium. (according to the register of OKS)]. Terapeutski arhive, 12:4-10. (in Russian)

11. Шилова А.С., Новикова Н.А., Щекочихин Д.Ю., Сыркин А.Л. 2015. Отдаленные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при применении фармакоинвазивного подхода и первичного чрескожного коронарного вмешательства: результаты двухлетнего наблюдения в условиях реальной клинической практики. Клиницист, 4, том 9:22-27.

Shilova A.S., Novikova N.A., Shhekochihin D.Y., Syrkin I.A. 2015. Dugoročni ishod kod pacijenata sa akutni koronarni sindrom sa podizanjem ST segmenta u primeni farmakološke invazivni pristup i primarni izvela prvu perkutanu koronarna intervencija: rezuliaty dve godine posmatranja u stvarno kliničkoj praksi. [Long-term outcome in patients with acute coronary syndrome with the rise of ST segment in applying pharmacological invasive approach and primary percutaneous coronary intervention: rezuliaty two years of observations in real clinical practice]. Psihijatar kog. 4, Tom 9:22-27. (in Russian)

12. Шеховцова Л.В., Осипова О.А., Аскари И.В., Плаксина К.Г., Клеткина А.С., Добромирова Е.В. 2018. Сравнительный анализ влияния антагонистов минералокортикоидных рецепторов эплеренона и спиронолактона на динамику дисперсии интервала qt у больных острым инфарктом миокарда. Современные проблемы науки и образования. 3: 21.

Shexovczova L.V., Osipova O.A., Askari I.V., Plaksina K.G., Kletkina A.S., Dobromirova E.V. 2018. Sravnitel'nyj analiz vliyaniya antagonistov mineralokortikoidny`x receptorov e`plerenona i spironolaktona na dinamiku dispersii intervala qt u bol`ny`x ostrym infarktom miokarda [Comparative analysis of the effect of antagonists of mineralocorticoid receptors eplerenone and spironolactone on the dispersion dynamics of the qt interval in patients with acute myocardial infarction]. Sovremennye problemy` nauki i obrazovaniya. 3: 21.

13. Шеховцова Л.В., Осипова О.А., Комисов А.А., Басараб Д.А., Аскари И.В., Клеткина А.С., Нагибина А.И., Паулаускас А.В., Суязова С.Б. 2015. Структурно-функциональные и гемодинамические механизмы хронической сердечной недостаточности у больных окс после стентирования. Международный журнал экспериментального образования. 7: 154-155.

Shexovczova L.V., Osipova O.A., Komisov A.A., Basarab D.A., Askari I.V., Kletkina A.S., Nagibina A.I., Paulauskas A.V., Suyazova S.B. 2015. Strukturno-funkcional`ny`e i gemodinamicheskie mehanizmy` xronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u bol`ny`x oks posle stentirovaniya [Structural, functional and hemodynamic mechanisms of chronic heart failure in patients with oks after stenting. International Journal of Experimental Education]. Mezhdunarodny`j zhurnal e`ksperimental`nogo obrazovaniya. 7: 154-155.

14. Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. 2016. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд-3»). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2: 75-82.

Ehrlich A.D., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Gracianskij N.A. 2016. Stepen pridržavanje kliničke smjernice iz akutnog koronarnog sindroma bez podizanja ST: odnos sa ishoda, predictors "lošeg" liječenja (rezultate registrujete "zapis-3"). [The degree of adherence to clinical guidelines in acute coronary syndrome without lifting ST: relationship with outcomes, predictors of "bad" treatment (results register record-3)]. Složeni problemi kardiovaskularnih bolesti, 2:75-82. (in Russian)

15. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. 2010. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных процедур. Кардиология, 7: 8-14.

Ehrlich, A.D., Gracianskij N.A. i učesnici u dnevniku zapis. 2010. dnevniku zapis. Tretman pacijenata sa akutni koronarni sindromi u bolnicama sa i bez sposobnosti da biste izvršili invazivne procedure. [Treatment of patients with acute coronary syndromes in hospitals with and without ability to perform invasive procedures]. Kardiologija, 7:8-14. (in Russian)

16. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. 2016. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология, 56(4): 16-24.

Ehrlich A.D., Gracianskij N.A. 2016. Ruski dnevnik od akutnog koronarnog sindroma "ZAPIS-3". Karakteristike pacijenata i tretman pred otpust iz bolnice. [Russian register of acute coronary syndrome "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment before discharge from hospital]. Kardiologija, 56 (4): 16-24. (in Russian)

17. Baber U., Stone G.W., Weisz G., Moreno P., Dangas G., Maehara A., Mintz GS., Cristea E., Fahy M., Xu K., Lansky A.J., Wennerblom B., Mathey D.G., Templin B., Zhang Z., Serruys P.W., Mehran R. 2012. Coronary plaque composition, morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. JACC Cardiovasc. Imaging, 5 (3 Suppl): 53–61.

18. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y., Alexander K.P., Roe M.T., Cannon C.P., Sausedo J.F., Kontos M.C., Wiviott S.D. 2010. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. Circulation, 121: 357– 365.

19. Goldberg R.J., Currie K., White K., et al. Goldberg R.J., Currie K., White K., Briefers D., Steg P.G., Goodman S.G., Dabbous O., Fox K.A., Gore J.M.. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). Am J Cardiol. 2004 Feb 1; 93 (3): 288-93

20. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., Caso p., Dudek D., Gielen S., Huber K., Ohman M., Petrie MC., Sonntag F., Uva M.S., Storey R.F., Wijns W., Zahger D. 2011. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart J, 32 (23): 2999–3054.

21. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). 2018. Eur Heart J., 39(2):119-177.

22. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V., Bueno H., Danchin N., Filippatos G., Gitt A., Hasdai D., Hasdai D., Hasin Y., Marrugat J., Van de Werf F., Wallentin L., Behar S. Euro Heart Survey Investigators... 2006. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. European Heart Journal, 27: 2285–2293.

23. Subherwal S., Bhatt D.L., Li S., Wang T.Y., Tomas L., Alexander K.P., Patel M.R., Ohman E.M., Gibler W.B., Peterson E.D., Roe M.T. 2012. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes, 5 (4): 541–549.



УДК 616.24-002-036-07-085

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-558-567

**ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО  
И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ  
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

**THE EFFECT OF THIOTRIAZOLINE ON THE STATE OF CELLULAR  
AND HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS  
WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

**В.И. Вишнеvский, И.И. Мироненко, О.В. Демьяненко  
V.I. Vishnevskij, I.I. Mironenko, O.V. Demyanenko**

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева  
Россия, 302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

Orel State University named after I.S. Turgenev,  
95 Komsomolskaya St., Orel, 302026, Russia

E-mail: mivan@list.ru

**Аннотация**

При наблюдении 149 больных внебольничными пневмониями было изучено влияние антиоксиданта тиотриазолина на состояние клеточного и гуморального иммунитета. Проведённые исследования показали, что внебольничные пневмонии протекают на фоне вторичного иммунодефицита, который проявляется снижением общих циркулирующих Т-лимфоцитов и их субпопуляций: НК-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров, увеличением содержания Ig A и Ig G и снижением Ig M. Применение тиотриазолина в комплексной терапии больных внебольничными пневмониями сопровождается снижением как общей Т-лимфоцитопении, так и их субпопуляций на фоне возрастания содержания иммуноглобулинов класса Ig M, уменьшения иммуноглобулинов классов Ig A и Ig G.

**Abstract**

In 149 patients with community-acquired pneumonia, the influence of the antioxidant tiotriazoline on the state of cellular and humoral immunity was studied. Studies have shown that out-of-hospital pneumonia occurs against the background of secondary immunodeficiency, which is manifested by a decrease in the total circulating T-lymphocytes and their subpopulations: NK-cells, T-helper cells, T-suppressors, Ig A and Ig G increase in Ig M decrease. Tiotriazoline in the complex therapy of patients with community-acquired pneumonia is accompanied by a decrease in both total T-lymphocytopenia and their subpopulations against the background of an increase in the content of immunoglobulins of class Ig M reduction in immunoglobulin classes Ig A and Ig G.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, иммуноглобулины, тиотриазолин, эффективность лечения.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, cellular immunity, humoral immunity, immunoglobulins, tiotriazolin, efficacy of treatment.

---

**Введение**

В последние десятилетия в большинстве стран мира, в том числе и в России, отмечается рост заболеваемости внебольничной пневмонией, что связывают с загрязнением окружающей среды [Albert et al., 2004; Чучалин, 2013, 2017], распространением привычки к курению [Albert et al., 2004; Mandell et al, 2007; Чучалин, 2017], аллергизацией и измене-

ниями реактивности организма [Хайтов, 2001; Змушко и др., 2001; Парахонский, 2005; Чучалин, 2017], увеличением частоты эпидемий гриппа и острых респираторных заболеваний [Albert et al., 2004; Синопальников, Козлов, 2008; Чучалин, 2017], увеличением продолжительности жизни [Mandell et al., 2007; Чучалин, 2013, 2017]. Отмечается рост частоты затяжного течения пневмонии [Притулина и др., 2012; Синопальников, Козлов, 2008; Чучалин, 2017].

Важная роль в патогенезе внебольничных пневмоний принадлежит иммунной системе [Парахонский, 2005; Зуева Е.Е. 2008; Притулина и др., 2012; Чучалин, 2014]. Ряд авторов [Змушко и др., 2001; Хайтов, 2001, 2009; Ярилин, 2010] отмечают при внебольничных пневмониях нарушения в системах клеточного и гуморального иммунитета. Во всех случаях затяжного течения пневмонии отмечено развитие вторичного иммунодефицита и дисбаланс в различных звеньях данной системы [Щукина, 2004; Парахонский, 2005; Новиков и др., 2005; Ярилин, 2010]. С патофизиологической точки зрения можно утверждать, что важной задачей данной проблемы является поиск и применение лекарственных средств, способных контролировать состояние клеточного и гуморального иммунитета, перекисного окисления липидов, системы антиоксидантной защиты и взаимоотношений между ними. Это принципиально изменит прогноз пациентов с внебольничной пневмонией.

В связи с этим наше внимание привлёк антиоксидантный препарат тиотриазолин, обладающий мембраностабилизирующими свойствами.

**Цель исследования:** моделирование иммунного статуса пациентов с внебольничной пневмонией (очаговой, крупозной, затяжной) путём влияния на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантных факторов для проведения контролируемой эффективной патогенетической терапии.

**Задачи исследования:**

1. Анализ перекисного окисления липидов, антиоксидантных факторов, клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с внебольничной пневмонией.
2. Обоснование включения в комплексную терапию пациентов с внебольничной пневмонией антиоксиданта тиотриазолина.
3. Предложить дозировку использования тиотриазолина при внебольничной пневмонии.

### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 149 больных внебольничной пневмонией (средний возраст  $46.3 \pm 1.8$  года), из которых у 54 была диагностирована очаговая пневмония, у 53 – крупозная и у 42 – затяжная. С целью контроля обследована группа здоровых лиц соответствующего пола и возраста в количестве 40 человек. Среди пациентов с очаговыми и затяжными пневмониями пневмококковая этиология заболевания диагностирована у 39 пациентов, стафилококковая – у 28, а у 29 больных пневмония была вызвана гемофильной палочкой. Диагностика внебольничных пневмоний проводилась на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1213н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1658н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести», приложения к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.01.2013 г. №741н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями», с применением широкого комплекса клинических, инструментальных, клинико-лабораторных и рентгенологических методов исследования [Невзорова и др., 2004; Новиков, 2005; Акуленко, 2007; Хайдуков, 2009; Маршалл В.Дж., Бангерт С. 2016; Чучалин, 2006, 2014, 2017]. Диагностика затяжной пневмонии проводилась согласно критериям, изложенным в национальном руководстве, руководства «Респираторная медицина» под редакцией академика РАМН А.Г. Чучалина,

практических рекомбинаций [Чучалин и др., 2014; Чучалин, 2006, 2013, 2017]. Определение состояния клеточного иммунитета осуществлялось методом иммунофлюоресцентного тестирования при помощи наборов моноклональных антител фирмы «Сорбент-сервис» (Москва) в популяции Т-лимфоцитов (CD3) и их субпопуляций: Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD11b), NC-клеток (CD16) и в популяции В-лимфоцитов (CD20). Состояние гуморального иммунитета определялось по уровню сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G. Содержание иммуноглобулинов определялось с помощью наборов реактивов UNIMATE 3 для иммуноглобулинов А, М и G для количественного их определения *in vitro* на аппарате COBAS FARA. Точность определения на COBAS FARA оценивалась с использованием двух коммерческих контрольных сывороток в соответствии с руководством NCCLS EP5-T. Лечение внебольничной пневмонии проводилось в соответствии с национальными и международными протоколами [Казанцев В.А., 2003; Dimopoulos et al., 2008; Рачина и др., 2009; Woodhe et al, 2011; приказ МЗ РФ № 1213н, 2012; приказ МЗ РФ №741н, 2013].

Тиотриазолин назначался больным внутримышечно по 4.0 мл 2.5 % 1 раз в сутки в соответствии с рекомендациями. Курс лечения составлял в среднем 16–20 дней. С целью контроля эффективности лечения были выделены группы больных (А), в комплекс лечения которых включался тиотриазолин и контрольные группы больных (Б), в комплекс лечения которых тиотриазолин не включался, а также контрольная группа здоровых людей соответствующего пола и возраста в количестве 40 человек (табл. 1).

Таблица 1  
Table 1

Группы обследованных  
Groups of surveyed

Возбудитель	Группы	Больные с внебольничной пневмонией			Здоровые	Кол-во больных по группам
		Очаговая пневмония	Крупозная пневмония	Затяжная пневмония	Контроль	
Пневмококк	А	14		6		39
	Б	13		6		
Стафилококк	А	6		9		28
	Б	5		8		
Гемофильная палочка	А	8		7		29
	Б	8		6		
Всего	А		27		20	93
	Б		26		20	
		54	53	42	40	

Примечание: А – группа больных, которым в комплекс лечения тиотриазолин включался; Б – группа больных, которым в комплекс лечения тиотриазолин не включался.

Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Статистическая обработка полученных данных проведена методами вариационного и корреляционного анализов на персональном компьютере по стандартным программам.

### Результаты и их обсуждение

Как видно из представленных данных (табл. 2), у всех больных внебольничной пневмонией отмечалось состояние общей Т-лимфоцитопении. Так, у лиц с очаговым характером



воспаления в группе А оно составило 6.0 %, в группе Б – 6.8 %; у лиц с крупозной пневмонией соответственно – 12.6 и 12.2 % и наиболее существенный уровень снижения общих Т-лимфоцитов отмечался у обследованных с затяжным течением пневмонии – 18.5 и 15.7 %.

Таблица 2  
Table 2

Особенности изменений клеточного и гуморального иммунитета у больных внебольничной пневмонией на фоне курсового лечения тиотриазолином  
Features of changes in cellular and humoral immunity in patients with community-acquired pneumonia against the background of course treatment with thiotriazoline

Показатели	Контроль	Очаговая пневмония		Крупозная пневмония		Затяжная пневмония		
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
CD 3 ( %) (Т-общ.)	74.5 ±2.4	А	70.0±1.5	73.6±1.2	65.1±1.9*	71.3±1.6**	60.7±2.9*	68.3±3.0**
		Б	69.4±1.9	71.5±1.6	65.4±2.0*	68.1±1.8*	62.8±2.1*	65.2±2.8*
CD 16 ( %) (NK-кл.)	12.3 ±1.2	А	11.8±0.9	12.1±0.6	9.7±0.4*	11.4±0.6**	9.2±0.9*	10.7±0.5
		Б	11.9±0.7	12.0±0.9	9.8±0.7	10.7±0.5	9.5±0.7*	9.9±0.8
CD 4 ( %) (Т-хелп.)	38.2 ±0.9	А	36.5±1.3	37.7±0.6	30.8±0.9*	36.4±1.5*.*	28.4±1.5*	34.8±1.3*.*
		Б	36.8±0.8	37.5±1.0	31.0±0.5*	33.5±1.1**	30.1±1.8*	32.7±2.1*
CD 11b ( %) (Т-супр.)	21.7 ±0.8	А	20.4±1.3	21.6±0.9	18.5±1.1*	20.7±1.5	26.1±1.3*	23.7±1.5
		Б	21.1±0.8	21.3±1.2	18.3±1.3*	19.0±1.9	26.5±2.0*	24.9±1.5
CD 20 ( %) (В-лимф.)	12.5 ±1.0	А	12.8±1.2	12.5±1.5	18.5±2.4*	14.9±1.9	13.3±0.8	12.8±0.6
		Б	12.9±1.0	12.6±0.7	18.7±1.5*	15.3±2.1	13.0±1.0	12.9±0.7
IgA (г/л)	1.79 ±0.08	А	2.21±0.10*	1.87±0.09**	2.45±0.16*	1.91±0.09**	2.28±0.08*	1.95±0.11**
		Б	2.17±0.08*	1.98±0.06	2.41±0.13*	1.95±0.11**	2.30±0.06*	2.08±0.05***
IgM (г/л)	1.36 ±0.05	А	1.31±0.13	1.33±0.10	1.29±0.08	1.32±0.10	1.22±0.07	1.29±0.10
		Б	1.29±0.08	1.31±0.06	1.24±0.09	1.30±0.04	1.14±0.07	1.20±0.06*
IgG (г/л)	12.01 ±0.49	А	14.25±0.45*	12.71±0.53**	16.44±1.02*	13.76±0.85**	13.54±0.27*	13.01±0.30
		Б	14.26±0.52*	13.06±0.48	16.40±1.18*	14.22±1.21	13.48±0.51*	13.15±0.72

Примечание: \* – различия достоверны (p<0.05–0.001) относительно контроля; \*\* – различия достоверны (p<0.05–0.001) относительно данных до лечения. А – группа больных, которым в комплекс лечения тиотриазолин включался; Б – группа больных, которым в комплекс лечения тиотриазолин не включался.

В то же время наблюдалось и снижение содержания НК-клеток и Т-хелперов во всех группах больных. Так, исходный уровень НК-клеток у больных очаговой пневмонии был снижен на 4.1 % (контроль – на 3.2 %) относительно здоровых лиц, а Т-хелперов – на 3.7 % (контроль – на 3.7 %). У лиц с крупозной и затяжной пневмониями снижение данных показателей соответственно составляло: 21.1 и 19.4 % (контроль – 20.3 и 18.8 %) и 25.2 и 26.7 % (контроль – 22.8 и 21.2 %). Вместе с тем в группах больных с очаговыми и крупозными пневмониями отмечалось и снижение содержания Т-супрессоров, которое составило соответственно 6.0 и 14.7 % (контроль – 2.8 и 15.7 %), а у обследованных с затяжными пневмониями уровень Т-супрессоров достоверно превышал данные здоровых лиц (20.3 %, контроль – 22.1 %).

Содержание циркулирующих В-лимфоцитов в периферической крови при очаговых пневмониях повышалось незначительно, а у больных крупозной пневмонией отмечалось их достоверное увеличение (46.4 %, контроль – 49.6 %). У пациентов с затяжными пневмониями уровень циркулирующих В-лимфоцитов превышал данные здоровых лиц (на 6.4 %, контроль – 49.6 %).

контроль – 4.0 %) и больных с очаговыми пневмониями (на 3.9 %, контроль – 0.8 %), а по отношению к группе больных с крупозной пневмонией был снижен на 28.1 % (контроль – на 30.5 %).

Состояние показателей гуморального иммунитета у обследованных больных с внебольничными пневмониями характеризовалось повышением уровня иммуноглобулинов классов А и G и снижением иммуноглобулинов класса М, что для больных с очаговыми пневмониями составляло соответственно: + 23.5 %, + 18.7 % и – 3.7 % (контроль: + 21.2 %, + 18.7 % и – 5.1 %); у обследованных с крупозной пневмонией: + 36.9 %, + 36.9 % и – 5.1 % (контроль – + 34.6 %, + 8.7 % и – 8.8 %); у пациентов с затяжными пневмониями: + 27.4 %, + 12.7 % и – 10.3 % (контроль – + 28.5 %, + 12.2 % и – 11.8 %).

Влияние тиотриазолина на состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с внебольничными пневмониями (см. табл.2) характеризовалось увеличением уровня циркулирующих общих Т-лимфоцитов и NK-клеток, составляло соответственно у обследованных с очаговыми пневмониями 5.1 и 2.5 % (контроль – 3.0 и 0.8 %); у больных с крупозными пневмониями – 9.5 и 17.5 % (контроль – 4.1 и 9.2 %) и у лиц с затяжными пневмониями – 12.5 и 16.3 % (контроль – 3.8 и 4.2 %).

Углубленный анализ изменений уровня общих Т-лимфоцитов и NK-клеток под воздействием лечения тиотриазолином, который был проведен у больных очаговыми внебольничными пневмониями (табл. 3) и затяжными пневмониями (табл. 4) показал, что у больных с пневмококковой этиологией заболевания уровень общих Т-лимфоцитов вырос соответственно на 4.5 и 17.6 %, а NK - клеток – на 4.1 и 17.3 %.

Таблица 3  
Table 3

Особенности изменений клеточного и гуморального иммунитета у больных очаговыми пневмониями на фоне курсового лечения тиотриазолином в зависимости от их этиологии  
Peculiarities of changes in cellular and humoral immunity in patients with focal pneumonia on the background of course treatment with thiotriazoline depending on their etiology

Показатели	Пневмококк		Стафилококк		Гемофильная палочка	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD 3 ( %) (Т-общий)	70.9±1.3	74.1±2.0	65.3±1.7	72.8±1.4*	72.0±1.5	73.9±1.7
CD 16 ( %) (NK-клетки)	12.3±1.2	12.8±0.5	11.5±0.7	11.9±0.6	11.9±0.8	12.1 ±0.4
CD 4 ( %) (Т-хелперы)	36.7±1.1	38.0±0.5	35.8±1.3	37.4±0.8	37.2±1.5	37.7±0.7
CD 11b ( %) (Т-супрессоры)	21.5±1.1	21.7±0.7	19.9±1.8	21.3±1.1	19.9±1.4	21.8±0.8
CD 20 ( %) (В-лимфоциты)	12.9±0.9	12.5±1.4	13.2±1.3	12.8±1.6	12.4±1.4	12.4±1.2
IgA (г/л)	2.17±0.13	1.82±0.06*	2.18±0.08	1.91±0.12	2.23±0.10	1.87±0.08
IgM (г/л)	13.1±0.11	1.35±0.07	1.29±0.15	1.31±0.11	1.27±0.13	1.33±0.12
IgG (г/л)	14.53±0.51	12.49±0.38*	14.72±0.41	12.96±0.33	13.57±0.21	12.68±0.46

Примечание: \* – различия достоверны (p<0.05–0.001) относительно данных до лечения

При пневмониях, вызванных стафилококком, увеличение содержания циркулирующих Т-лимфоцитов составляло 11.5 и 12.6 %, а NK-клеток – 3.5 и 15.3 %; при пневмониях, вызванных гемофильной палочкой, – соответственно 2.6 и 5.8 %, 1.7 и 11.7 %.

Уровень Т-хелперов на фоне применения тиотриазолина также имел тенденцию к росту, которая у лиц с крупозной и затяжной пневмониями была достоверной и составляла



соответственно 18.2 и 22.5 %. У обследованных больных с очаговыми пневмониями увеличение уровня Т-хелперов под влиянием тиотриазолина было менее выраженным (3.3 %). В контрольных группах больных также отмечалась аналогичная тенденция, однако она была менее существенной и соответственно составляла 1.9, 8.1 и 8.6 %.

Показатели содержания Т-супрессоров у больных очаговыми и крупозными пневмониями несущественно увеличивались относительно данных до лечения (5.9 и 11.9 %, контроль – 0.9 и 3.8 %), а у больных с затяжными пневмониями – имели тенденцию к снижению (9.2 %, контроль – 6.0 %).

Таблица 4  
Table 4

Особенности изменений клеточного и гуморального иммунитета у больных с затяжными пневмониями на фоне курсового лечения тиотриазолином в зависимости от их этиологии  
Peculiarities of changes in cellular and humoral immunity in patients with protracted pneumonia against the background of course treatment with thiotriazoline depending on their etiology

Показатели	Пневмококк		Стафилококк		Гемофильная палочка	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD 3 ( %) (Т-общий)	61.2±2.5	72.0±2.7*	57.9±3.3	65.2±2.9	64.0±2.9	67.7±3.4
CD 16 ( %) (НК-клетки)	9.8±0.7	11.5±0.4*	8.5±1.0	9.8±0.8	9.4±0.8	10.5±0.6
CD 4 ( %) (Т-хелперы)	27.3±1.6	35.6±1.0*	27.9±1.1	34.0±1.2*	29.8±1.5	34.8±1.6*
CD 11b ( %) (Т-супрессоры)	25.6±1.2	22.5±1.5	26.0±1.7	24.9±1.3	27.2±1.5	23.7±1.7
CD 20 ( %) (В-лимфоциты)	13.5±0.5	12.6±0.7	13.2±0.9	13.0±0.4	13.6±0.10	12.8±0.5
IgA (г/л)	2.35±0.07	1.82±0.10*	2.38±0.05	2.05±0.12*	2.20±0.11	1.98±0.11
IgM (г/л)	1.18±0.06	1.33±0.12	1.09±0.10	1.20±0.08	1.24±0.05	1.34±0.10
IgG (г/л)	13.27±0.25	12.42±0.33*	13.81±0.31	13.41±0.27	13.26±0.29	13.20±0.30

Примечание: \* – различия достоверны (p <0.05–0.001) относительно данных до лечения.

При анализе изменений уровня Т-хелперов и Т-супрессоров в зависимости от этиологии воспалительного процесса отмечалось их увеличение, которое у обследованных с очаговыми пневмониями, вызванными пневмококком, соответственно составляло 3.5 и 0.9 %, при стафилококковой этиологии – 4.5 и 7.0 % и при очаговых пневмониях, вызванных гемофильной палочкой – 1.3 и 9.5 %. У обследованных с затяжным течением заболевания уровень Т-хелперов достоверно возрастал как при пневмококковой (30.4 %), так и при стафилококковой (21.9 %) этиологии заболевания и при пневмониях, вызванных гемофильной палочкой (16.8 %). В то же время динамика Т-супрессоров имела противоположную направленность, то есть их уровень снижался, и у больных с пневмококковым характером заболевания составляла 12.1 %, у больных со стафилококковой этиологией – 4.2 % и при пневмониях, вызванных гемофильной палочкой – 12.9 %.

Анализ содержания циркулирующих В-лимфоцитов свидетельствовал о тенденции к уменьшению во всех группах. Уровень снижения В-лимфоцитов у обследованных с очаговыми пневмониями составлял 2.3 %, у больных крупозной пневмонией – 19.5 % и у лиц с затяжным течением заболевания – 3.8 %. В контрольных группах больных также отмечалось снижение уровня В-лимфоцитов, однако оно было выражено в меньшей степени и составляло соответственно 2.3, 18.2 и 0.8 %.

Изучение особенностей изменений уровня циркулирующих В-лимфоцитов в зависи-

мости от этиологии пневмоний свидетельствует, что под влиянием лечения тиотриазолином содержание В-лимфоцитов в периферической крови при пневмококковом и стафилококковом генезе воспалительного процесса увеличивалось соответственно на 3.1, 6.7, 3.0 и 1.5 %; у больных с пневмониями, вызванными гемофильной палочкой, при очаговом характере воспалительного процесса их уровень практически не менялся, а при затяжном – снижался на 5.9 %.

Динамика показателей гуморального иммунитета (иммуноглобулины классов А, М и G) под влиянием курсового лечения тиотриазолином имела разнонаправленные изменения. Как видно из таблицы 2, уровень иммуноглобулинов классов А и G во всех группах имел тенденцию к уменьшению, при этом изменения содержания иммуноглобулинов класса А носили достоверный характер. Так, уменьшение иммуноглобулинов А и G у больных с очаговыми пневмониями составляло соответственно 15.4 и 10.8 %; у больных с крупозными пневмониями – 22.0 и 16.3 %, у обследованных с затяжными пневмониями – 14.5 и 3.9 %. Увеличение иммуноглобулинов класса М под влиянием курсового лечения тиотриазолином у больных с очаговыми пневмониями составила 1.5 %, при крупозной пневмонии – 2.3 % и у лиц с затяжным течением – 5.7 %.

При анализе динамики иммуноглобулинов классов А, М и G в контрольных группах больных также отмечались аналогичные тенденции, однако они были выражены в меньшей степени и составили (соответственно по группам) для иммуноглобулинов классов А и G: 8.8 и 8.4 %, 19.1 и 13.3 %, 9.6 и 2.4 %, и для иммуноглобулинов класса М – 1.6, 4.8 и 5.3 %.

Изучение изменений иммуноглобулинов в зависимости от этиологии очаговых и затяжных пневмоний под влиянием лечения тиотриазолином показало, что уровень иммуноглобулинов классов А и G у обследованных с очаговыми и затяжными пневмониями наиболее существенно снижался при пневмококковой этиологии заболевания – соответственно на 19.2 и 22.6 %, на 14.0 и 6.4 %; при пневмониях, вызванных стафилококком – соответственно на 12.4 и 13.9 %, на 12.0 и 2.9 %; у больных пневмониями, вызванными гемофильной палочкой – соответственно на 16.4 и 6.6 %, на 10.0 % и 4.5 %. Наиболее существенное увеличение иммуноглобулина М под влиянием тиотриазолина отмечалось у больных при пневмококковом затяжном течении воспалительного процесса – 12.7 %, при стафилококковом – 10.9 % и при пневмониях, вызванных гемофильной палочкой – 8.1 %. У больных с очаговыми пневмониями изменения иммуноглобулина М были менее выражены и соответственно составляли 3.1, 1.6 и 4.7 %.

Таким образом, проведённые исследования показывают, что включение в комплекс курсового лечения тиотриазолина приводит к улучшению состояния клеточного и гуморального иммунитета больных с внебольничной пневмонией, позволяет повысить эффективность лечения больных.

### Выводы

1. Внебольничные пневмонии протекают на фоне выраженного Т-клеточного иммунодефицита и дисбаланса в звене гуморального иммунитета, который характеризуется снижением содержания иммуноглобулинов класса М и увеличением иммуноглобулинов классов А и G.

2. Включение в комплексную терапию антиоксиданта тиотриазолина способствует нормализации Т и В-клеточного иммунитета и росту содержания иммуноглобулина класса М при снижении содержания иммуноглобулинов классов А и G.

Внебольничные пневмонии протекают со сдвигами в звеньях клеточного и гуморального иммунитета, характеризующимися развитием вторичного Т-клеточного иммунодефицита и дисбаланса гуморального иммунитета на фоне существенной активации перекисного окисления липидов и угнетения активности системы антиоксидантной защиты. По-видимому, этим и обусловлен эффект антиоксиданта тиотриазолина.

3. Стандартная схема применения тиотриазолина – внутримышечно по 4.0 мл 2.5 %

1 раз в сутки курсом 16-20 дней в комплексе лечения внебольничной пневмонии позволяет улучшить состояние иммунитета и повысить эффективность лечения больных.

### Список литературы References

1. Акуленко Л.В. 2007. Пособие по клинической биохимии. М, 256.  
Akulenko L.V. 2007. Posobie po klinicheskoi biohimii [Manual on clinical biochemistry]. М, 256. (in Russian)
2. Змушко Е.И., Белозеров Е.С, Митин Ю.А. 2001. Клиническая иммунология: руководство для врачей. СПб: Питер, 576.  
Zmushko E.I., Belozеров E.S, Mitin Ju.A. 2001. Klinicheskaja immunologija: rukovodstvo dlja vrachej [Clinical immunology: a guide for physicians]. SPb: Piter, 576. (in Russian)
3. Зуева Е.Е. 2008. Иммунная система, иммунограмма: рекомендации по назначению и применению в лечебно-диагностическом процессе. СПб. – Тверь: Триада, 60.  
Zueva E.E. 2008. Immunnaja sistema, immunogramma: rekomendacii po naznacheniju i primeniju v lecebno-diagnosticheskom processe [Immune system, immunogram: recommendations for the appointment and use in the diagnostic and treatment process]. SPb. – Tver': Triada, 60. (in Russian)
4. Казанцев В.А. Современные представления о лечении пневмонии. 2003. Фарминдекс-Практик, (5): 33-84.  
Kazancev V.A. Sovremennye predstavlenija o lechenii pnevmonii [Modern ideas about the treatment of pneumonia]. 2003. Farmindeks-Praktik, (5): 33-84. (in Russian)
5. Маршалл В.Дж., Бангерт С. 2016. Клиническая биохимия. М., Бином. Лаборатория знаний, 408.  
Marshall V.Dzh., Bangert S. 2016. Klinicheskaja biohimija [Clinical biochemistry]. М., Binom. Laboratorija znanij, 408 (in Russian).
6. Невзорова В.А., Туркутюков В.Б., Мартыненко И.М., Мокшина М.В., Мазур М.Е. 2004. Микробиологические аспекты диагностики внебольничной пневмонии. Бюллетень физиологии и патологии дыхания, (18): 15-17.  
Nevezorova V.A., Turkutyukov V.B., Martynenko I.M., Mokshina M.V., Mazur M.E. 2004. Mikrobiologicheskie aspekty diagnostiki vnebol'nicnoj pnevmonii [Microbiological aspects of diagnosis of community-acquired pneumonia]. Bjul'teten' fiziologii i patologii dyhaniija, (18): 15-17. (in Russian)
7. Новиков П.Д., Коневалова Н.Ю., Титова Н.Д. 2005. Принципы оценки иммунного статуса и диагностики иммунодефицитных болезней. Иммунопатология. аллергология. инфектология, (2): 8-22.  
Novikov P.D., Konevalova N.Ju., Titova N.D. 2005. Principy ocenki immunного statusa i diagnostiki immunodeficitnyh boleznej [Principles of evaluation of immune status and diagnosis of immunodeficiency diseases]. Immunopatologija. allergologija. Infektologija, (2): 8-22. (in Russian)
8. Парахонский А.П. 2005. Нарушения иммунной системы у больных пневмонией и методы их коррекции. Современные наукоемкие технологии, (1): 116-117.  
Parahonskij A.P. 2005. Narushenija immunnoj sistemy u bol'nyh pnevmoniej i metody ih korrekcii [Immune system disorders in patients with pneumonia and methods of their correction]. Sovremennye naukoemkie tehnologii, (1): 116-117. (in Russian)
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1213н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии».  
Prikaz Ministerstva zdavoohranenija Rossijskoj Federacii ot 20 dekabrja 2012 g. № 1213n "Ob utverzhenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi pri pnevmonii" [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 20, 2012 №1213 n "on approval of the standard of primary health care for pneumonia"]. (in Russian)
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1658н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести».  
Prikaz Ministerstva zdavoohranenija Rossijskoj Federacii ot 29 dekabrja 2012 g. № 1658n "Ob utverzhenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshhi pri pnevmonii srednej stepeni tjazhesti" [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 29, 2012 № 1658 n "on approval of the standard of specialized medical care for pneumonia of moderate severity"]. (in Russian)
11. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от

29.01.2013 № 741н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями».

Prilozhenie k prikazu Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii ot 29.01.2013 №741n "Ob utverzhenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi pri pnevmonii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshhi pri pnevmonii tjazheloj stepeni tjazhesti s oslozhnenijami" [Appendix to the order of the Ministry of health of the Russian Federation of 29.01.2013 No. 741n "about the approval of the standard of primary health care at pneumonia of the standard of specialized medical care at pneumonia of heavy severity with complications"]. (in Russian)

12. Притулина Ю.Г., Саломехин Г.Г., Шенцова В.В., Астапченко Д.С., Ларин С.В. 2012. Особенности пневмоний различной этиологии. Современные проблемы науки и образования. (6). URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7478>.

Pritulina Ju.G., Salomahin G.G., Shencova V.V., Astapchenko D.S., Larin S.V. 2012. Osobennosti pnevmonij razlichnoj jetiologii. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Features of pneumonia of different etiology. Modern problems of science and education]. (6). URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7478>. (in Russian)

13. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., Недорозенюк И.В., Лещенко И.В., Бочанова Е.Н., Кузин В.Б., Можина Л.Н., Жесткое А.В., Оськина А.А., Решетько О.В., Бурдинская Ю.В., Ортенберг Э.А., Сулейманов С.Ш., Игнатова Г.Л., Палютин Ш.Х., Устюжанин И.В. 2009. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. КМАХ, (1): 66-78.

Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal' E.P., Nedorozenyuk I.V., Leshhenko I.V., Bochanova E.N., Kuzin V.B., Mozhina L.N., Zhestkoe A.V., Os'kina A.A., Reshet'ko O.V., Burdinskaya Yu.V., Ortenberg E'.A., Sulejmanov S.Sh., Ignatova G.L., Palyutin Sh.X., Ustyuzhanin I.V. 2009. Analiz antibakterial'noj terapii gospitalizirovannyh pacientov s vnebol'nichnoj pnevmoniej v razlichnyh regionah RF: uroki mnogocentrovogo farmakojepidemiologicheskogo issledovaniya [Analysis of antibacterial therapy of hospitalized patients with community-acquired pneumonia in different regions of the Russian Federation: lessons of multicenter pharmacoepidemiological study]. КМАН, (1): 66-78. (in Russian)

14. Синопальников А.И., Козлов Р.С. 2008. Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М: М-Вести, 132.

Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. 2008. Vnebol'nichnye infekcii dyhatel'nyh putej: diagnostika i lechenie [Community-acquired respiratory infections: diagnosis and treatment]. Rukovodstvo dlja vrachej. М: М-Vesti, 132. (in Russian)

15. Хайтов, Р.М. 2001. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. Иммунология, (4): 4-6.

Haitov, R.M. 2001. Ocenka immunnogo statusa cheloveka v norme i pri patologii [Evaluation of the immune status of the person in norm and at a pathology]. Immunologija, (4): 4-6. (in Russian)

16. Хайтов, Р.М. 2009. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 352.

Haitov, R.M. 2009. Rukovodstvo po klinicheskoj immunologii. Diagnostika zabolevanij immunoj sistemy: rukovodstvo dlja vrachej [Guidelines for clinical immunology. Diagnosis of diseases of the immune system: a guide for doctors]. М.: GJeOTAR-Media, 352. (in Russian)

17. Хайдуков С.В. 2009. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (метод многоцветного цитометрического анализа). Мед. Иммунология, 11 (2-3): 227-238.

Hajdukov S.V. 2009. Osnovnye i malye populjicii limfocitov perifericheskoy krovi cheloveka i ih normativnye znachenija (metod mnogocvetnogo citometriceskogo analiza) [Main and small populations of human peripheral blood lymphocytes and their normative values (multi-color cytometric analysis method)]. Med. Immunologija, 11 (2-3): 227-238. (in Russian)

18. Чучалин А.Г. 2013. Пульмонология. Национальное руководство. М., ГЭОТАР-Медиа, 800.

Chuchalin A.G. 2013. Pul'monologija. Nacional'noe rukovodstvo [Pulmonology. National leadership]. М., GJeOTAR-Media, 800. (in Russian)

19. Чучалин А.Г. 2017. «Респираторная медицина»: руководство в 3т. М., ГЭОТАР-Медиа, 640.

Chuchalin A.G. 2017. «Respiratornaja medicina»: rukovodstvo v 3t ["Respiratory medicine"]. М., GJeOTAR-Media, 640. (in Russian)

20. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. 2014. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология, (4): 13-48.

Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tjurin I.E., Rudnov V.A., Rachina S.A., Fesenko O.V. 2014. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo (RRO) Mezhhregional'naja asociacija po klinicheskoj mikrobiologii i antimikrobnoj himioterapii (MAKMAH) Klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike tjazheloj vnebol'nichnoj pnevmonii u vzroslyh [Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults]. Pul'monologija, (4): 13-48. (in Russian)

21. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Рачина С.А., Яковлев С.В. 2006. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. КМАХ, 8 (1): 54-86.

Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskij L.S., Kozlov R.S., Rachina S.A., Yakovlev S.V. 2006. Vnebol'nichnaja pnevmonija u vzroslyh: prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike [Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention]. КМАН, 8 (1): 54-86. (in Russian)

22. Щукина Т.В. 2004. Затяжные пневмонии: особенности современного течения и терапии в условиях стационара. Автореф. дис. ... канд. мед. Наук. СПб., 20.

Shhukina T.V. 2004. Zatjazhnye pnevmonii: osobennosti sovremennogo techenija i terapii v uslovijah stacionara [Prolonged pneumonia: features of the modern course and therapy in a hospital]. Avtoref. dis. ... kand. med. Nauk. SPb., 20. (in Russian)

23. Ярилин, А.А. Иммунология. 2010. М.: ГЭОТАР-Медиа, 752.

Jarilin A.A. 2010. Immunologija [Immunology]. М.: GJeOTAR-Media, 752. (in Russian)

24. Albert R.K., Spiro S.G., Jett J.R. 2004. Clinical respiratory medicine. Philadelphia: Mosby, 889.

25. Dimopoulos G., Matthaiou D.K., Karageorgopoulos D.E., Grammatikos A.P., Athanassa Z., Falaaas M.E. 2008. Short versus Long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia. Drugs; 68: 1841-1854.

26. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C., Dowell S.F., File T.M., Musher D.M., Niederman M.S., Torres A., Whitney C.,G. 2007. Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis, 44 (Suppl 2): 27-72.

27. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. 2011. ERS/ESCMID Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin. Microbiol. Infect. Vol. 17. Suppl. 6: 1-59.



УДК 616.155.392-0.36.11

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-568-575

**АНАЛИЗ ЗНАЧИМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА  
ПРИ ОСТРОЙ ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛЕЙКЕМИИ И НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ****ANALYSIS OF VALUE OF BLOOD-BRAIN BARRIER  
OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AND NEUROLEUKEMIA****И.А. Джаныбекова****I.A. Dzhanymbekova**Международный университет Кыргызстана,  
Кыргызстан, 720011, г. Бишкек, ул. 7 апреля, д. 4/3International University of Kyrgyzstan,  
7 April St. 4/3, Bishkek, Kyrgyzstan, 720011

E-mail: indi.zhan.98@mail.ru

**Аннотация**

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – важная структура организма, охраняющая центральную нервную систему (ЦНС) от неблагоприятных воздействий и в то же время определяющая стабильный состав спинномозговой жидкости (СМЖ). Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) и нейролейкемия (НЛ) у детей, несмотря на большую встречаемость в популяции, сегодня излечимы. Применявшаяся нами методика исследования ГЭБ и СМЖ оказалась равноценной исследованиям с радиоактивными веществами и нейронспецифическими белками. Различные варианты течения ОЛЛ, НЛ отличались по исследованным показателям (ИП) – (концентрации общего белка, альбумина-А и глобулинов, суммарного  $\alpha$ -аминоазота-Ам и отдельных нейроактивных аминокислот (глутаминовой кислоты-ГлуК и глутамин-Глу) в СМЖ и сыворотке (Сыв) крови при ОЛЛ (статус СТ-ЦНС-1): острый период, ремиссия, костномозговой КМ-рецидив и развившейся НЛ: доклинический (ДНЛ) и клинический варианты (КНЛ) (СТ-ЦНС-3), инициальной нейролейкемии (ИНЛ) у детей (СТ-ЦНС-6), N-ацетилнейраминаовой кислоты (НАНК) в СМЖ во все вышеуказанные периоды. На основании определения концентрационных градиентов (К) СМЖ/Сыв для А, суммарного  $\alpha$ -Ам, ГлуК и Глу в различные периоды ОЛЛ (СТ-ЦНС-1) и при осложнении НЛ (СТ-ЦНС -3, СТ-ЦНС-6) у детей встречаемость НЛ составила только 2.4 % (лишь единичные случаи). В нашем исследовании лечение может быть обозначено как российский модифицированный протокол (РМП). ТПТ – 3-х компонентная интратекальная терапия показала лучшие исходы. НАНК СМЖ показательна и надежна для ранней диагностики НЛ – не только ИНЛ, но, возможно, и оккультной ОНЛ. ГЭБ, по данным этого исследования, показал диагностическую значимость: при развитии НЛ происходят процессы интратекального синтеза, также можно дифференцировать реактивный плеоцитоз (Ц) от бластного, также может быть несоответствие малого Ц высоким ИП и высокого Ц низким ИП, что, скорее всего, говорит об активности НЛ процесса, степени нейротоксичности, эффективности сопроводительной терапии, прогностической значимости ИП.

**Abstract**

Blood-brain barrier (BBB) – important structure of organism, defending CNS from unpleasant acts and determine the stable compound of CSF. High rate of ALL and NL in population and letal outcomes may be curable today. Showmethod's of investigation of blood-brain barrier and cerebrospinal fluid (CSF) as radioactive nuclide and neurospecific protein's research. Various types of clinical NL had different values of this research parameters - RP – biochemical (BCP) (protein, albumin, globulines, aminonitrogen, neuroactiveaminoacids – glutamic acid, glutamine in cerebrospinal fluid and serum (S) of blood). During ALL (status CNS-1): acute period, remission, recurrence and CNS leukemia (NL): preclinical and clinical variants of NL (CNS-3), initial NL in children (CNS-6). Concentration's gradients CSF/S for albumin,

aminonitrogen, glutamic acid, glutamine in ALL, NL were determine. Cytosis is not good for all cases NL. NL met only 2.4 %. Treatment of this research may be indicating as RM-P – Russian modified Protocol. Determining of cytosis (C), and blast C, and with single blasts, not always were evidence for clinics and prognosis. Pt therapy RMP as pilot project more improving results of survival, therefore of high dose's complications during treatment, CSF's INL, preclinical NL normalizing fastly. Intrathecal therapy with 3 components (TIT) showed best outcomes. NANA CSF – showing and reliable marker for early diagnostics of NL, not only INL, but may be occult NL (ONL). Intrathecal therapy with 3 components (TIT) showed best outcomes. BBB of this investigation show diagnostic value: in development of NL of processes of intrathecal synthesis (ITS), may be differentiationsigm of reactive pleiC from blast's C, may be low C with high BCP. high C with low BCP, therefore, indicate activity of NL's processes, degree of neurotoxicity, effect of accompany's therapy, prognostic value.

**Ключевые слова:** гематоэнцефалический барьер, спинномозговая жидкость, острая лимфобластная лейкемия, нейролейкемия, дети.

**Keywords:** blood-brain barrier, cerebrospinal fluid, acute lymphoblastic leukemia, neuroleukemia, children.

## Введение

Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) на сегодня представляет 25 % среди всех опухолей и 75 % всех детских гемобластозов, являясь самой частой онкопатологией с высокой летальностью у детей [Румянцев, 2015]. 30–40 случаев на 1 млн. населения в год – популяционная частота ОЛЛ у детей сейчас. [Румянцева, 2011]

С учетом влияния современных экологических факторов популяционная встречаемость не уменьшается.

Современное протокольное (Пт) лечение позволило добиться высоких результатов выживаемости, (85 %). Ключевая значимость оккультной нейролейкемии (ОНЛ) у детей позволила по другому посмотреть на патогенез ОЛЛ, а НЛ рассматривать не как эпизодические случаи, а как важное звено патофизиологического генеза ОЛЛ, и усовершенствовать профилактические и лечебные подходы к НЛ, которая, как считается, может стать триггером любых рецидивов. Так как НЛ, как общепризнано сегодня, имеется у каждого пациента с начала заболевания, обуславливая развитие рецидивов как ОЛЛ, так и НЛ, то рассматриваются риск-фактор, группы риска, риски рецидивов ОЛЛ и НЛ, кумулятивные риски, в том числе и для нейрорецидивов [Shrappe, 2004, Рогачева, 2007]. Профилактическая и лечебная интенсификация интратекального (ИТ) введения 3-мя препаратами (ТИТ-ТИТ) в остром периоде, консолидации в период 1 года терапии позволяет не применять в большем количестве случаев краниальное облучение, имеющее серьезные неблагоприятные последствия для детского организма. Острый период и консолидация оказались слабым звеном в плане предпосылок для развития ОЛЛ- и НЛ- рецидивов.

80 % выживаемость детей в России стала возможной благодаря применению российских Пт ALL-MB-2002, 2008 и др. в последние десятилетия. Дальнейшие исследования, анализ прогностических факторов (ПФ) позволили выявить подгруппы внутри основных групп риска. ИНЛ на основе метаанализа стал одним из основных ПФ риска на сегодня [Karachunsiyetal., 2015].

Таким образом, для качественной интенсификации профилактики, лечения и повышения выживаемости детей, возможно, нужны дополнительные мини-стратификационные критерии (максимальные, минимальные), в том числе и СМЖ, которые, возможно, определяются состоянием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

**Цель исследования** – изучение и оценка коэффициентов проницаемости (КПГЭБ), состояния ГЭБ, состава спинномозговой жидкости (СМЖ), обмена мозга, предикторов нарушения нервной ткани при ОЛЛ и НЛ у детей в динамике ОЛЛ и определение их диагностической и прогностической значимости при НЛ.

### Задачи исследования:

1. Изучить биохимические (БХ) концентрации общего белка (ОБ), альбумина (А) и глобулинов (Г), суммарного  $\alpha$ -аминоазота (Ам) и отдельных нейроактивных аминокислот (глутаминовой кислоты-ГлуК и глутамин-Глу) в СМЖ и сыворотке (Сыв) крови при ОЛЛ (статус СТ-ЦНС-1): острый период (ОП), ремиссия (Рем), костномозговой рецидив (КМР) и развившейся НЛ: доклинический (ДНЛ) и клинический (КНЛ) варианты НЛ (СТ-ЦНС-3), (ИНЛ) инициальной НЛ у детей (СТ-ЦНС-6), а также максимальные (max) и минимальные (min) колебания исследованных показателей (ИП).

2. На основании определения концентрационных градиентов (К) СМЖ/ Сыв для А, суммарного  $\alpha$ -Ам, ГлуК и Глу в различные периоды ОЛЛ (СТ-ЦНС-1: ОП, Рм, Рц) и при осложнении НЛ (СТ-ЦНС -3: ДНЛ, КНЛ, СТ-ЦНС-6: ИНЛ) у детей:

- оценить проницаемость ГЭБ на протяжении ОЛЛ, НЛ с учетом max и min величин;
- оценить динамику проницаемости ГЭБ в различные периоды ОЛЛ и при осложнении НЛ у пациентов с НЛ с исходом в ремиссию (ИР), с затяжным течением (ЗТ) НЛ, с летальным исходом (ЛИ) НЛ. Оценить значимость этих показателей в ранней диагностике и прогнозе НЛ с учетом максимальных и минимальных величин;

- проанализировать концентрации исследованных показателей при различных течениях ОЛЛ, вариантах и течениях НЛ с учетом max и min величин;

- оценить концентрации исследованных показателей при различных цитозах НЛ и различных видах терапии ОЛЛ (Пт и стандартной), эффективность интратекальной терапии (ИТТ), процессы интратекального синтеза (ИТС).

3. Сравнить и оценить степень специфического процесса в ЦНС при ОЛЛ и НЛ в динамике заболевания по определявшимся биохимическим исследованным показателям СМЖ с учетом max и min величин.

4. Изучить и определить возможные границы СМЖ-параметров для оценки состояния ремиссии при ОЛЛ и НЛ в динамике заболевания с учетом max и min величин.

5. Сравнить и оценить применяющуюся методику исследования ГЭБ и СМЖ с исследованиями, использующими радиоактивные элементы и различные нейронспецифические белки (НСБ), ферменты.

6. Оценить стратификацию на группы риска, согласно использованному в данном исследовании российскому модифицированному протоколу (РМП), а также международным оригинальным протоколам, и необходимость и возможность проведения текущей мини-стратификации, скрининг-теста по данным СМЖ и ГЭБ по данной панели маркеров.

### Материалы и методы исследования

В процессе представленной работы нами пролечены, обследованы, проанализированы 103 пациента с ОЛЛ и НЛ в возрасте от 3 до 18 лет, которым проведен российский модифицированный протокол (РМП), согласно международным оригинальным Пт (BFM и др.) и стандартные курсы полихимиотерапии (СПХТ) в НЦЗД РАМН. Согласие родителей (опекунов) пациента на лечение в клинике и на настоящее исследование получено.

В качестве групп сравнения были выбраны пациенты с ремиссией ОЛЛ и НЛ. В процессе наблюдения дети переходили из одной группы в другие по мере протекания заболевания. НЛ наблюдалась нами с разделением по вариантам: ИНЛ, ДНЛ, КНЛ. Пациенты на РМП-лечении были распределены на три группы риска: 1 – стандартного риска (SRG), 2 – промежуточного риска (ImRG) и 3 – высокого риска (HRG) и по статусу ЦНС: ЦНС-1 (острый период, ремиссия, костномозговой рецидив), ЦНС-3 (доклинический НЛ, клинический НЛ), ЦНС-6 (ИНЛ) у детей согласно критериям РМП и международных оригинальных Пт.

Биохимические (БХ) методы исследования. Были изучены концентрации (Кц) общего белка (ОБ), альбумина (А), глобулинов (Гб),  $\alpha$ -аминоазота ( $\alpha$ -Ам), глутаминовой кислоты (ГлуК) и глутамин (Глу) в СМЖ и сыворотке (Сыв) крови, N-ацетилнейраминавой



кислоты (НАНК) в СМЖ. Проницаемость ГЭБ оценивалась нами на основании вычисления концентрационных градиентов (К) СМЖ/ Сыв для А (КА), К  $\alpha$ -Ам, КГлуК и КГлу. Реактивы использовались фирмы Berhinger (ФРГ), Sigma (США). Определения проведены на спектрофотометре «Atom» (Швеция), СФ-15а (Россия).

СМЖ брали у больных во время проведения контрольных люмбальных пункций (ЛП), одновременно интратекально вводили препараты (1-метотрексат-МТХ или в сочетании 2-МТХ и цитозин-арабинозид- ага-С, или 3-МТХ, ага-С, преднизолон-ПРЕД/дексаметазон-ДЕХА) с профилактической и лечебной целью. Венозную кровь брали натощак в день проведения ЛП из крупных магистральных сосудов или из катетера в подключичной вене перед введением препаратов.

Все определения проводились, как минимум, в трех параллельных пробах, а средние значения были использованы для статистической обработки результатов. Определение каждого БХ показателя проведено в динамике заболевания: в разные периоды ОЛЛ – от 1 до 5 раз, при осложнении ОЛЛ НЛ – от 1 до 12 раз (1 621 образец СМЖ, 834 образец Сыв – всего 2 455 образца).

Оценка всех полученных результатов проведена в сравнении с группой детей с ОЛЛ, находящихся в ремиссии (53 ребенка), а также с нормативами, принятыми в литературе, для здоровых детей. При проведении каждой серии исследований использованы контрольные сыворотки (PrecinormS, PrecinormG, PrecinormU – Berhinger, ФРГ). Все результаты обработаны статистически на компьютере пакетом программ «Statistica».

## Результаты и их обсуждение

### *Средние величины исследованных показателей СМЖ*

В данной работе все исследованные показатели оказались повышенными во все периоды ОЛЛ, НЛ. Ремиссия ОЛЛ была принята как группа контроля, т.к. значения в этой группе оказались наименьшими по сравнению со всеми другими группами детей. Однако ремиссионная (Рем) группа оказалась неоднородной. Так, были дети с более повышенными величинами ИП, несмотря на состояние полной продолжающейся Рем, и более интересными для исследования оказались дети с более продолжительной Рем – более 3-5-12 лет. У них увеличение белковых ИП, особенно ОБ, наблюдалось с удлинением Рем (чем длиннее, тем больше). Предполагаем, что такие изменения связаны с раздражением мозговых оболочек применяемыми препаратами.

В связи с тем, что одной из основных задач работы являлась оценка ГЭБ, для получения дополнительной характеристики состояния его проницаемости было предпринято вычисление коэффициентов линейной корреляции между концентрацией белков и аминокислот в СМЖ и их концентрации в сыворотке крови. Мы исходили из того, что наличие выраженной линейной положительной корреляции будет характеризовать зависимость концентрации вещества в СМЖ от его содержания в сыворотке крови, что свидетельствовало бы о попадании вещества из крови в ЦСЖ путем пассивной диффузии. Подобная зависимость характерна для незрелого ГЭБ или его повреждения, которое может способствовать повышению проницаемости барьера.

Наиболее высокие коэффициенты СМЖ/ сыворотка крови для аминокислот и белков были присущи ДНЛ. Достоверно значимые результаты были получены лишь для белков в периоде ремиссии ДНЛ ( $r=0.66$ ,  $p<0.05$ ), тем не менее мы можем говорить о выраженной тенденции к взаимосвязи концентрации ОБ, Альб и  $\alpha$ -Ам в СМЖ и сыворотке крови в остром и подостром периодах ДНЛ. Так, в остром и подостром периодах для белка коэффициент корреляции составил 0.66 и 0.45 соответственно, для Альб – 0.74 и 0.51, для  $\alpha$ -Ам 0.63 и 0.82 соответственно. Выраженная, но не достоверная линейная зависимость найдена для  $\alpha$ -Ам в период ремиссии КНЛ ( $r=0.79$ ). Анализ корреляционной зависимости в различные периоды ОЛЛ показывает как меняется зависимость концентрации Альб в СМЖ от его



содержания в крови. Эта зависимость минимальна в период ремиссии ОЛЛ ( $r=0.12$ ), возрастает в остром периоде ( $r=0.24$ ) и при возникновении рецидива ОЛЛ ( $r=0.49$ ).

Следовательно, приведенные данные свидетельствуют, что выраженная линейная зависимость содержания белков и аминокислот в СМЖ от их концентрации в крови при ОЛЛ без осложнения НЛ отсутствует, что может говорить о сохранности ГЭБ в эти периоды заболевания. Наличие выраженной зависимости рассматриваемых показателей при ДНЛ подтверждает полученные нами ранее данные о повышении проницаемости ГЭБ в этом периоде заболевания.

Таким образом, исследованные параметры белкового обмена ЦСЖ и индексы проницаемости Альб и  $\alpha$ -Ам оказались различными в каждый из периодов ОЛЛ у детей.

При обнаружении повышенных концентраций некоторых БХ веществ в СМЖ можно думать об «открытости» ГЭБ в некоторые периоды, которая происходит волнообразно, и об интраклеточном синтезе (ИТС). ИТС чаще всего нарастает в начале заболевания. При адекватности лечения он купируется. ИТС – микропроцесс, который улавливается БХ методами. В литературе предлагаются различные вещества для выявления ИТС. В данной работе использованы НАНК СМЖ и предполагается, что IgG может дополнять НАНК в дифференциально-диагностических случаях, что, однако, требует проведения дальнейших исследований.

### **Максимальные (max.) величины исследованных показателей СМЖ**

Максимальная (max.) концентрация общего белка СМЖ в ремиссии ОЛЛ была 0.74 г/л (увеличение относительно верхней границы нормы на 164.4 %), в остром периоде (ОП) ОЛЛ – 0.49 г/л (на 108.9 %), при костномозговом рецидиве ОЛЛ – 0.77 г/л (на 171.1 %), при ДНЛ в остром периоде – 2.8 г/л (на 622.2 %), в подостром периоде (ПОП) ДНЛ – 0.73 г/л (на 162.2 %), в период ремиссии ДНЛ – 0.62 г/л (на 137.8 %), КНЛ ОП – 2.7 г/л (на 600 %), КНЛ ПОП – 1.26 г/л (на 280 %), КНЛ Р – 0.62 г/л (на 137.8 %), ИНЛ ОП – 4.36 г/л (на 968.9 %), ИНЛ ПОП – 1.35 г/л (на 300 %), ИНЛ Р – 2.2 г/л (на 488.9 %), превышая нормативы и контрольные значения на 622 % при ДНЛ и до 968.9 % при ИНЛ.

Max. величины общего белка СМЖ имели 3 основных пика – ДНЛ: ОП – 2.8 (622.2 %), КНЛ: ОП – 2.7 (600 %), ИНЛ: ОП – 4.36 (968.9 %).

Основными четырьмя пиками в повышении альбумина СМЖ оказались в ОП КНЛ – 2.7 (увеличен на 771.4 %), ОП ИНЛ – 3.28 (↑ на 937.1 %), ПОП ИНЛ – 0.95 (↑ на 271.4 %), Р ИНЛ – 1.46 (↑ на 417.1 %).

Max. величины глобулинов СМЖ имели 8 пиков – ОЛЛ: Рем – ↑ 225 %, КМР – ↑ 160-280 %, ДНЛ: ОП – ↑ 160 %, ДНЛ: Рем – ↑ 115-155 %, КНЛ: ОП – ↑ 155-200 %, КНЛ: ПОП – ↑ 150 %, ИНЛ: ОП – ↑ 280 %, ИНЛ: ПОП – ↑ 350 %.

Max. величины Ам СМЖ имели 9 пиков – ОЛЛ: Рем – ↑ 223.2 %, ОЛЛ: ОП – ↑ 279 %, КМР – ↑ 297.7 %, ДНЛ: ОП – ↑ 237.2 %, Рем – ↑ 274.4 %, КНЛ: ОП – ↑ 325.6 %, КНЛ: Рем – ↑ 241.9 %, ИНЛ: ОП – ↑ 280.4 %, ИНЛ: Рем – ↑ 275.8 %.

Самая высокая величина Ам была при КНЛ: ОП (как правило, КНЛ – предиктор КМР). Увеличение Ам в Рем ДНЛ, КНЛ, возможно, является предиктором развития общего рецидива.

Max. величина ГлуК СМЖ имела 5 пиков – ОЛЛ: Рем – ↑ 280.5 %, КМР – ↑ 205.7 %, ДНЛ: ОП – ↑ 311.6 %, ДНЛ: Рем – ↑ 235.3 %, КНЛ: ОП – ↑ 186.9 %. Самая высокая величина Ам была при ДНЛ: ОП, ОЛЛ: Рем (возможно как признак КМР).

Max. величины Глу СМЖ имели 4 пика – ОЛЛ: Рем – ↑ 176.2 %, ОЛЛ: ОП – ↑ 176.3 %, КМР – ↑ 135.5 % (все ОЛЛ), ДНЛ: ОП – ↑ 155.9 %.

Max. величины НАНК СМЖ имели 12 пиков – все периоды.

Наиболее показательным индикатором оказалась НАНК СМЖ: в Рем ОЛЛ – концентрация 46.0 мг/л (увеличение относительно 1) средней величины Рем ОЛЛ – ↑ на 145.6 %, 2) max. норматива ↑ на 232.3 %) при max. Ц 5 клеток/мм<sup>3</sup>, в ОП ОЛЛ – 66.0 (1) ↑

на 208.9 %, 2) ↑ на 333.3 %) при max. Ц 5, КМР – 84.0 (1) 265.8 %, 2) 424.2 %) при max. Ц 7, ДНЛ ОП – 78.0 (1) 246.8 %, 2) 393.9 %) при max. Ц 318, ПОП – 60.0 (1) 189.9 %, 2) 303 %) при max. Ц 137, Рем – 82.0 (1) 259.5 %, 2) 414.1 %) при max. Ц 23, КНЛ ОП – 180.0 (1) 569.6 %, 2) 909.1 %) при max. Ц 672, ПОП – 100.0 (1) 316.5 %, 2) 505 %) при max. Ц 158, Рем – 121.8 (1) 385.4 %, 2) 615.1 %) при max. Ц 13, ИНЛ ОП – 180.0 (1) 569.6 %, 2) 909.1 %) при max. Ц 26, ПОП – 85.2 (1) 269.6 %, 2) 430.3 %) при max. Ц 10, Рем – 98.0 (1) 310 %, 2) 494.9 %) при max. Ц 8.

Таким образом, max. пики имели: общий белок – 3, альбумин – 4, Глу - 4, ГлуК – 5, глобулины – 8, Ам – 9, НАНК – 12.

### *Минимальные (min.) величины исследованных показателей СМЖ*

Min. величины общего белка СМЖ имели 2 пика – ИНЛ: ПОП, КНЛ: ОП, уменьшение имели 3 пика – ОЛЛ: ОП, ИНЛ: Рем, ДНЛ: ПОП.

Min. величины альбумина СМЖ имел 1 пик – КНЛ: ОП, уменьшение имели 2 пика – ОЛЛ: ОП, ИНЛ: Рем.

Min. величины глобулинов СМЖ имело 3 пика – КМР, ДНЛ: Рем, КНЛ: ОП, уменьшение имело 7 пиков – ОЛЛ: ОП, ДНЛ: ПОП, КНЛ: ПОП, КНЛ: Рем, ИНЛ: ОП, ИНЛ: ПОП, ИНЛ: Рем.

Min. величины Ам СМЖ во все периоды ОЛЛ, НЛ были в норме.

Min. величины ГлуК СМЖ во все периоды ОЛЛ, НЛ были в норме.

КНЛ: ПОП – самый высокий из min. величин ГлуК СМЖ, т.е. возбуждение может преобладать над торможением.

Min. величины Глу СМЖ во все периоды ОЛЛ, НЛ были в норме.

ОП, ПОП НЛ – достаточно серьезные состояния по Глу СМЖ. ОП-ДНЛ – самая высокая min. норма Глу СМЖ, которая говорит о напряженности Глу обмена при ДНЛ, когда нет неврологической клиники.

Min. величины НАНК СМЖ оказались повышенными во все периоды ОЛЛ, НЛ. Самая высокая min. НАНК СМЖ оказалась в ОП-ИНЛ (1) (повышена выше мин. нормы на 3 096.3 %), затем следовал ПОП-ДНЛ (2) (↑ на 814.8 %), (3) ПОП-ИНЛ (↑ на 803.7 %), (4) Рем-КНЛ (↑ на 776 %), (5) Рем-ИНЛ (↑ на 666.7 %), (6) ОП-КНЛ (↑ на 577.8 %), (7) КМР (↑ на 548.1 %), (8) ПОП-КНЛ (↑ на 422.2 %), (9) ОП-ДНЛ (↑ на 407.4 %), (10) ОП-ОЛЛ (↑ на 363.0 %), (11) Рем-ОЛЛ (↑ на 235.2 %), (12) Рем-ДНЛ (↑ на 148.1 %).

Самая высокая min. величина НАНК была при ИНЛ: ОП (↑ 3 096.3 %), ДНЛ: ПОП (↑ 814.8 %), ИНЛ: ПОП (↑ на 803.7 %), КНЛ: Рем (↑ 776 %), ИНЛ: Рем (↑ 666.7 %), КНЛ: ОП (↑ 577.8 %), КМР (↑ 548.1 %), КНЛ: ПОП (↑ 422.2 %), ДНЛ: ОП (↑ 407.4 %), ОЛЛ: ОП (↑ 363.0 %), ОЛЛ: Рем (↑ 235.2 %), ДНЛ: Рем (↑ 148.1 %).

Min. НАНК имело 12 пиков. Min. концентрационные градиенты ГЭБ у наблюдаемых детей были на верхней границе нормы как у недоношенных новорожденных.

Резервуар Оммаля при терапии НЛ – очень сложный нейрохирургический метод лечения для пациентов. Может быть, нано-профилактика НЛ и нано-лечение НЛ станут новыми перспективными и высокоэффективными подходами в терапии НЛ.

ГЭБ – достаточно надежная филогенетически физиологическая структура в организме, которая обладает природно обусловленными репаративными свойствами и самостоятельно может восстанавливаться при различных воздействиях. При нарастании проницаемости ГЭБ, конечно, прогноз неблагоприятный, но, возможно, обратимый, т.к. ГЭБ может восстанавливаться после значительных неблагоприятных воздействий (вирусных, бактериальных, травматических и др.). В экспериментальных исследованиях показано, что ГЭБ разрушается только через несколько часов после смерти [Mahmoud et al., 1983; Rautonen 1988; Annesley, Brown, 2015].

Вероятно, при «открытости» ГЭБ лечение может быть дополнено средствами, стабилизирующими, восстанавливающими ГЭБ и улучшающими общее, мозговое кровообращение, микроциркуляцию и метаболизм головного мозга и нервной ткани. Возможно, наночастицы нанотехнологий смогут улучшить проницаемость лекарственных веществ через ГЭБ, позволят применять наименьшие их концентрации, снизить число рекомендуемых люмбальных пункций и таким образом уменьшить количество таких осложнений как нейротоксичность, склерозирование мозговых оболочек и места люмбальных пункций, иммунодепрессию ЦНС и, соответственно, риск инфекций ЦНС, которые могут быть триггерными факторами лейкоэнцефалитов, менингитов, вторичных опухолей головного мозга [Saletta et al., 2014; Raetz et al., 2011, Pulsipher et al., 2014]. Таргетная терапия новыми усовершенствованными противовирусными препаратами может оказать более качественное лечебное и профилактическое воздействие на течение заболевания [Шугарева, Бойченко, 2012; Mahoney et al., 1984; Asami et al., 1986].

Max. величина ОБ не всегда была повышена за счет А, а значит они увеличивались и за счет других белковых соединений.

Наиболее показательным индикатором оказалась НАНК СМЖ. Max. величины Г и НАНК СМЖ не совпадают, поэтому можно предположить, что НАНК СМЖ увеличивается не всегда за счет ОБ, Г, а за счет других соединений. Таким образом, можно предположить, что НАНК СМЖ – независимый предиктор НЛ при ОЛЛ и, скорее всего, даже более надежный, чем IgG.

Min. величины НАНК СМЖ могут косвенно отображать лейкоэмический процесс ЦНС, поэтому, вероятно, можно говорить о диссеминированном этапе специфического процесса уже с дебюта ОЛЛ или об оккультной НЛ.

### Список литературы

#### References

1. Румянцев А.Г. 2015. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2: 5-15.  
Romiantsev A.G. 2015. Evolucia lechenia ostrogo lymfoblastnogo leikoza u detei: empiricheskie, biologicheskie i organizacionnie aspekti. [Evolution treatment acute lymphoblastic leukemia in children; empiric, biological and organization's aspects]. Voprosi gematologii/oncologii i immunologii v pediatrii, 2: 5-15. (in Russian)
2. Румянцев А.Г. 2017. Перспективы таргетной терапии острого лейкоза у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2: 62-74.  
Romiantsev A.G. 2017. Perspektivi targetnoi terapii ostrogo leikoza u detei [Perspective of target therapy acute leukemia in children]. Voprosi gematologii/oncologii i immunologii v pediatrii, 2: 62-74. (in Russian)
3. Румянцева Ю.В. 2011. Риск-адаптированная терапия острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков в исследовании ALL-MB-2002: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.  
Romiantseva J.V. 2011. Risk-adaptirovannaya terapia ostrogo lymfoblastnogo leikoza u detei i podrostkov v issledovanii ALL-MB-2002: avtoref. Diss. dokt. med. Nauk. M.; [Risk-adapting therapy acute lymphoblastic leukemia in children and teenagers in research ALL-MB-2002] Abstract. Dis. doctor of medical sciences. Moscow, 44. (in Russian)
4. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Румянцев А.Г. 2011. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2: 15-32.
5. Karachunsiy A., Romiantseva J., Romiantsev A.G. 2011. Evolucia lechenia ostrogo lymfoblastnogo leikoza u detei: Kriticheskoe ispolzovanie mirovogo opita v Rossii [Evolution treatment acute lymphoblastic leukemia in children: Critic Use of world experience in Russia]. Voprosi gematologii/oncologii i immunologii v pediatrii, 2: 15-32. (in Russian)
6. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., фон Штакельберг А. 2016. Анти CD-19 моноклональные антитела при острой лимфобластной лейкемии у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии, 3 (4): 60-72.

Karachunsiy A., Romiantseva J., fon Shtakelberg. 2016. Anti CD-19 monoklonalne antitela pri ostroi lymfoblastnoi leukemii u detei. [Anti CD-19 monoclonal antibodies during acute lymphoblastic leukemia in children]. *Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii*, 3 (4): 60-72. (in Russian)

7. Шугарева Л.М., Бойченко Э.Г. 2012. Неврологические осложнения у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2 (112): 80-84.

Schugareva L.M., Boichenko A.G. 2012. Nevrologicheskie oslojnenia u detei s ostrim ymfoblastnim leukozom. [Neurology complications in children with acute lymphoblastic leukemia] *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova. M.; 2012. 2 (112): 80-84. (in Russian)*

8. Asami T., Tanaka A., Asami K., Sakai K. 1986. Use of cerebrospinal fluid sialic acid to diagnose and monitor CNS leukemia. *Acta med. et biol.*, 34 (3): 85-92.

9. Crivii S.M., Neamty S., Bocsan G. 1989. Neuroimmunitary profile estimation in cerebrospinal fluid and its importance in childhood acute lymphoblastic leukemia//*Arch. Geschwulstforsch.*, 59 (3): 199-204.

10. Karachunsiy A., Romiantseva J., Lagoiko S., Buhner C., Tallen G., Aleinikova O. 2015. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB-2002. *Leukemia*. 10 (1038): 63-66.

11. Marra R., Pagano L., Storti S. 1987. Cerebrospinal fluid protein findings during prophylaxis and treatment of neuromeningitis in leukemic patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 47:765-769.

12. Magennis H., Markey G., Alexander Hd., Morris T. 1983. Leukemic/lymphoma cells in cerebrospinal fluid. *J ClinPathol.*, 36 (5): 606.

13. Mahoney D.H.Jr., Mahmoud H., Rivera G., Hancock M. 1984. Elevated myelin basic protein levels in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia. *JClinOncol.*, 2 (1):58-61.

14. Mahmoud H., Rivera G., Hancock M.L., Krance R.A., Kun L.E., Behm F.G., Ribeiro R.C., Sandlund J.T., Crist W.M. and Pui C.H. 1993. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J.Med.*, 329: 314-319.

15. Rautonen J. 1988. Elevated cerebrospinal fluid leukocyte count and protein concentration at diagnosis: independent risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blut*, (1ss) 56 (6): 265-268.

16. Saletta F., Wadham C., Ziegler D.S., Marshall G.M., Haber M., Mc Cowade G., Norris MD; Byrne JA. 2014. Molecular profiling of childhood cancer: Biomarkers and novel therapies. *BBA clinical*. 1: 59-77.

17. Annesley C.E., Brown P. 2015. Novel agents for the treatment of childhood acute leukemia. *Ther Adv Hematol*. 6 (2): 61-79.

18. Pulsipher M., Langholz B., Wall D., Schultz K.R., Bunin N., Carroll W.L., Raetz E, Gardner S, Gastier-Foster J.M., Howrie D., Goyal R.K., Douglas J.G., Borowitz M., Barnes Y., Teachey D.T., Taylor C., Grupp S.A. 2014. The addition of sirolimus to tacrolimus\methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group\Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial, *Blood*, 124: 2017-25.

19. Raetz E., Cairi M., Borowitz M., Lu X., Devidas M., Reid J. 2011. Re-induction chemoimmunotherapy with epratuzumab in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children, adolescents and young adults: results from Children's Oncology Group (COG) study ADVL04P2, *Blood*, 118 (21): 573.

УДК 616.314-089.2

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-576-583

**БИОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ  
В ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЕ ПРИ ЧАСТИЧНОМ ОТСУТСТВИИ ЗУБОВ**

**BIOMETRIC RESEARCH OF ADAPTIVE-COMPENSATORY CHANGES  
IN THE DENTOALVEOLAR SYSTEM WITH PARTIAL LOSS OF TEETH**

**Э.О. Исаков, А.О. Абдумомунов, А.Т.Кулукеева  
E.O. Isakov, A.O. Abdumomunov, A.T.Kulukееva**

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева,  
Кыргызстан, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92

Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev,  
92 Akhunbaeva St., Bishkek, 720020, Kyrgyzstan

E-mail: isakoverkin7@mail.ru.

**Аннотация**

Рассматриваются адаптационно-компенсаторные реакции организма, обеспечивающие приспособление организма при нарушении целостности зубных рядов. Частичная адентия представляет собой весьма существенное нарушение в структуре целой системы, так как именно зубные ряды верхней и нижней челюстей обеспечивают полноценность жевания как одной из функций организма. В изменившихся условиях в функциональной жевательной системе включаются адаптационно-компенсаторные механизмы для приспособления к этим условиям. Динамические процессы возрастных изменений зубочелюстной системы изучали методом биометрии моделей челюстей. Приводятся результаты биометрических исследований диагностических моделей челюстей в трех таблицах. Методика биометрических исследований по динамике морфо-функциональной перестройки пародонта дает возможность выбора способа устранения частичной утраты зубов с учетом адаптационно-компенсаторных реакций.

**Abstract**

The article considers the problem of studying adaptive-compensatory reactions of the body, as they provide the body adaptation to the dentition integrity break. Partial adentia is a very significant violation in the structure of the whole system because the dental arches of the upper and lower jaws provide full chewing as one of the functions of the body. In the changed condition of the functional chewing system the adaptation-compensatory mechanisms start acting to adapt to these conditions. Adaptive reactions help the biosystem to change its structures and functions while the compensatory ones provide the integral system with its main function. Dynamic processes of age-related changes in the dentition were considered using the biometric method at studying the jaw models. Results of biometric studies of the jaw diagnostic models are presented in three tables below. The method of biometric studies considering the morphofunctional periodontal reorganization dynamics provides the opportunity to select the way to eliminate the partial teeth loss at taking into account adaptive-compensatory reactions.

**Ключевые слова:** частичное отсутствие зубов, адаптационно-компенсаторные реакции, биометрические исследования.

**Keywords:** partial absence of teeth, adaptive-compensatory reactions, biometric research.

---

### Актуальность

Частичное отсутствие зубов имеет широкое распространение среди взрослого населения во всем мире, поэтому проблема перестройки в жевательном аппарате является весьма актуальной. Наличие дефектов в зубной дуге ведет к нарушению целостности зубного ряда и появлению морфофункциональных изменений в зубочелюстной системе, возникающих сначала вблизи дефекта, а затем распространяющихся на весь зубной ряд. Это приводит к вертикальному перемещению и наклону зубов, нарушению окклюзии, изменениям в височно-нижнечелюстном суставе [Берг, Капуто, 1993; Копейкин, 1993; Ряховский, 1999; Шнайдер, 2000; Захаров и др., 2003; Чуйко, 2004; Абакаров, 2005; Адамчик, 2009].

Частичная адентия, какой бы протяженности она ни была, означает нарушение целостности такого структурного элемента в жевательном аппарате, как зубной ряд. Это весьма существенное нарушение в структуре целой системы, так как именно зубные ряды верхней и нижней челюстей обеспечивают полноценность жевания как одной из функций организма. В изменившихся условиях в функциональной жевательной системе включаются адаптационно-компенсаторные механизмы для приспособления к этим условиям. Адаптивные реакции помогают биосистеме изменить свои структуры и функции, а компенсаторные обеспечивают целостность системы в ее основной функции. Для того, чтобы проводить ортопедическое лечение таким пациентам, необходимо четко представлять механизмы, которые включаются в адаптационно-компенсаторные процессы при утрате одного зуба или нескольких зубов [Колос, 1986; Амирханян, 2001; Шварц, 2002; Чуйко, 2004; Адамчик, 2009; Войтяцкая, 2016].

Изучение механизмов адаптивных и компенсаторных реакций в организме является одной из актуальных проблем в медицине, так как они обеспечивают приспособление организма к изменившимся условиям жизнедеятельности. Известно, что сбои в функционировании этих механизмов ведут к развитию патологических процессов, что в полной мере относится и к зубочелюстной системе. Многочисленные клинические исследования показали, что вертикальные смещения зубов могут возникать после удаления одного или нескольких зубов. Величина их смещения зависит от времени, прошедшего с момента удаления зубов антагонистов.

Этот факт подтверждается формой окклюзионной кривой на сместившихся зубах: при одновременном удалении трех или более зубов она выглядит как дуга, при удалении зубов в разные сроки окклюзионная кривая имеет ломаный характер. Наклон зубов в сторону дефекта и выдвижение зубов-антагонистов возможно при патологической отягощенности зубочелюстной системы, обусловленной декомпенсацией ее приспособительных механизмов. А при малых дефектах в зубных рядах не наблюдается наклона зубов, выдвижений антагонистов и деформации прикуса, что связано с компенсаторной перестройкой костной ткани альвеолярного отростка и образованием в ней более густой сети костных балочек в ответ на повышенную нагрузку зубов, стоящих по краям дефекта [Аллен и др., 1996; Гветадзе и др., 1999; Логинова, 2001; Логинова, 2003; Абдумомунов, 2007; Войтяцкая, 2016].

Некоторые авторы [Аллен и др., 1996; Воложин, 1998; Ряховский, 1999; Амирханян, 2001; Дистель, 2001; Лазарев, 2003] указывают, что в 95 % случаев у взрослых имеется укороченный зубной ряд из-за удаления жевательных зубов. 25 % из них в связи с этим имеют мостовидные протезы, но лишь 82 % пациентов были удовлетворены качеством ортопедического лечения. Укорочение зубного ряда в связи с потерей зубов и связанные с этим нарушения окклюзионных соотношений являются компенсаторной реакцией зубочелюстной системы на нарушение целостности зубного ряда. Такая большая распространенность вторичной частичной адентии и качество ее ортопедической коррекции делают эту проблему весьма актуальной в стоматологии. Более того, все еще остаются спорными вопросы как необходимости, так и способов протезирования при частичной утрате зубов, включая и вторичные деформации зубного ряда.

Серьезным недостатком работ, посвященных механизму образования зубочелюстных деформаций, является краковременность клинических наблюдений, отсутствие биометрических данных по динамике морфо-функциональной перестройки пародонта и тесной взаимосвязи между формой (структурой) и функцией. Для срока действия пусковых механизмов развития деформаций имеет значение возраст, так как грубые деформации встречаются чаще в молодом возрасте, чем в пожилом. При нормальном состоянии пародонта пограничные с дефектом зуба зоны десятилетиями сохраняют свое положение благодаря компенсаторным силам организма [Колос, 1986; Ди-стель, 2001; Логинова, 2001; Логинова, 2003; Чуйко, 2004; Абдумомунов, 2007].

Все вышесказанное демонстрирует необходимость дифференцированного подхода при выборе способа устранения частичной утраты зубов и вторичной деформации зубного ряда с учетом адаптационно-компенсаторных реакций.

**Цель** работы состоит в изучении динамики изменений в строении зубов и зубных дуг с помощью биометрического метода исследования диагностических моделей челюстей.

### **Материалы и методы исследования**

Материалом исследования служили 300 диагностических моделей челюстей. Для изучения динамического процесса изменений зубочелюстной системы, происходящего с возрастом, нами был избран метод биометрии моделей, позволяющий фиксировать возраст-ные и патологические изменения зубов и зубных рядов (Колос, 1986). Метод позволяет получить информацию о положении жевательных зубов в зубном ряду по отношению к двум плоскостям – сагиттальной и трансверсальной – с помощью математического анализа строения зубных дуг по показателю кривизны (К).

Изучение трансверсальной кривой окклюзионной поверхности на уровне премоляров и моляров, а также контуров неба, проводили на идентичных по основанию первичных и повторных моделей тех же пациентов с помощью аппарата Коркгауза (со срезающей решеткой на одномиллиметровой ленте с применением двухцветных графитовых стержней).

Антропометрические измерения на диагностических моделях челюстей с целью сопоставления данных, полученных в разном возрасте у тех же лиц, должны проводиться в строго идентичных условиях. Для этого диагностическую модель верхней челюсти, зафиксированную в фиксаторе, перемещали вверх до нижней плоскости. Затем путем регулировки винтов одну измерительную иглу устанавливали по сагиттальному небному шву у небного сосочка, вторую – на твердом небе в точке пересечения сагиттальной линии небного шва с горизонтальной линией, проходящей через середину жевательной поверхности вторых моляров. Третью и четвертую измерительные иглы устанавливали симметрично на твердом небе в точках, образуемых на пересечении линии, проходящей через середину внутренней поверхности клыка, с линией десневого края клыка. Затем модель опускали вниз до соприкосновения с опорой и с помощью отсчетной линейки определяли высоту основания модели.

Диагностические модели тех же лиц через 10–12 лет устанавливали в фиксаторе, измерительные иглы – в соответствующие точки, идентичные с предыдущими в первой возрастной группе.

С целью выявления изменений в зубах и зубных рядах производили линейные измерения на диагностических моделях челюстей в сагиттальной, трансверсальной и вертикальной плоскостях. Высоту клинической коронки центральных и боковых резцов обеих челюстей определяли как расстояние по вертикали от середины режущего края до шейки зуба с губной поверхности. На клыках – от рвущего бугра до шейки зуба с вестибулярной стороны. Высоту клинической коронки премоляров измеряли по середине вестибулярной поверхности от бугра до шейки зуба, первых и вторых моляров – от вершины мезио-вестибулярного бугорка до шейки зуба.



Фронтальный сегмент клыков измеряли от их дистальных контактных точек на уровне экватора. Сегменты 31–11 и 21–23 измеряли симметрично от мезиальной контактной точки центрального резца до контактной точки клыка с первым премоляром. Измерение сегментов зубного ряда 17–14 и 24–27 производили от мезиальной контактной точки первого премоляра до дистальной контактной точки второго моляра на уровне экватора.

Измерение размеров зубов у тех же лиц в различном возрасте проводили троекратно штангенциркулем со специально заостренными ножками с точностью до 0.1 мм.

### Результаты исследования

Биометрические исследования состояния зубов и зубных рядов в возрастном аспекте показали, что к норме адаптации зубочелюстной системы можно отнести следующее: в области резцов с возрастом отмечается стирание режущих краев; появляется вестибулярное отклонение верхних фронтальных зубов с образованием просветов между ними, а также расширение фронтального отдела зубной дуги. Кроме того, с возрастом отмечается уплощение трансверсальной окклюзионной кривой за счет большего истирания на верхней челюсти оральных бугров, на нижней челюсти – вестибулярных бугров жевательных зубов. Наблюдается достоверное расширение верхней и нижней зубных дуг, которое сопровождается увеличением радиуса сегментов жевательных зубов. Неизменным остается только рельеф твердого неба.

Наибольший интерес представили полученные результаты биометрического исследования изменений в зубном ряду при утрате 1-2 зубов у тех же лиц через 10-12 лет. Оказалось, что показатели темпа прироста высоты клинических коронок фронтальных зубов не отличались от таковых у лиц с интактными зубными рядами в той же возрастной группе. Это свидетельствовало о том, что «малые» дефекты в области жевательных зубов не влияют на состояние фронтальных зубов. Кроме того, для лиц с такими дефектами было наиболее характерно наличие двух явлений – ретракции десневого края и стираемости коронок зубов с превалированием процесса ретракции.

Клиническое состояние зубочелюстной системы у пациентов в подгруппе с давностью потери зубов до 10 лет отличалось большим разнообразием, но ведущими признаками являлись вертикальное зубоальвеолярное и мезиодистальное смещение зубов верхней и нижней челюсти. Характер изменений в зубочелюстной системе у больных зависел от величины и топографии дефекта зубного ряда, давности потери зубов и динамики их перемещения.

Абсолютную величину одноименного интактного сегмента зубной дуги противоположной стороны использовали для определения показателя абсолютного прироста сегмента на стороне дефекта. Его укорочение составило 8.4 мм за 10 лет (темп прироста равен 31.5 %). Измерения в подгруппе давности утраты зуба более 10 лет выявило дальнейшее укорочение сегмента, абсолютное значение которого составило 25.2 мм, абсолютный прирост – 1.4 мм, и темп прироста составил 5.26 %.

Индивидуальный анализ адаптационных изменений в зубном ряду позволил выявить у обследуемых укорочение зубного ряда вследствие смещения зубов. При этом происходило выдвижение зубов по вертикали, а также появление боковых трем и в связи с этим – изменения соотношения челюстей.

Исследования показали, что имеется связь между величиной деформации зубного ряда в мм, временем, прошедшим после удаления зуба и возрастом пациентов. Проведенный анализ позволил установить, что у молодых людей интенсивность перемещения зубов в более раннем возрасте после удаления превалирует в значительной степени над интенсивностью перемещения зубов в последующем возрастном периоде.

Средние значения темпа прироста длины коронки клыков, премоляров и моляров представлены в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

Средние значения показателя темпа прироста высоты коронки зубов  
у лиц с дефектами зубного ряда через 10-12 лет  
Average increase rate of the teeth crown height growth  
of persons with dentition defects after 10-12 years

Верхняя челюсть		
Правая сторона	Зубы	Левая сторона
0.04 (0.08; 0)	1	0.04 (-0.01; 0.09)
0.11 (0.22; 0)	2	0.09 (0.12; 0.06)
0.04 (0.08; 0)	3	0.04 (0.07; 0.01)
0.04 (0.08; 0)	4	0.002 (0.042; 0.038)
0.04 (0.09; -0.01)	5	0.003 (0.033; -0.028)
0.09 (0.14; 0.04)	6	0.12 (0.17; 0.07)
0.08 (0.12; 0.04)	7	0.09 (0.12; 0.06)
Нижняя челюсть		
Правая сторона	Зубы	Левая сторона
0.05 (0.1; 0)	1	0.07 (0.12; 0.02)
0.05 (0.01; 0)	2	0.04 (0.09; 0.01)
0.06 (0.1; 0.02)	3	0.05 (0.08; 0.02)
0.03 (0.04; 0.02)	4	0.03 (0.07; -0.01)
0.04 (0.09; -0.01)	5	0.01 (0.05; -0.03)
0.11 (0.17; 0.04)	6	0.06 (0.01; 0.02)
0.12 (0.18; 0.06)	7	0.05 (0.05; 0.45)

Было проведено сопоставление изменений зубных дуг по вестибулярному контуру у лиц с малыми дефектами зубного ряда (табл. 2.) со средними значениями при интактных зубных рядах. Анализ показал, что за 10-12 лет произошло сужение верхней зубной дуги в сегменте 47–37, обусловленное их мезиальным перемещением.

Наиболее существенное различие было выявлено по показателю прироста длины сегментов жевательных зубов на верхней и нижней челюстях по сравнению с интактными зубными рядами (табл. 3).

Так, укорочение сегментов жевательных зубов 17-14 и 24-27 на верхней челюсти произошло на -0.025 и 0.026 по сравнению с интактными зубными рядами, эти различия достоверны ( $P < 0.002$ ).

Установленный факт укорочения сегментов в области жевательных зубов объективно доказывает, что при адаптации зубочелюстной системы происходит сдвиг жевательных зубов в медиальном направлении, что указывает на существенные изменения во взаимоотношениях между зубными рядами при появлении дефекта в зубном ряду.

Таблица 2  
Table 2

Средние значения показателя прироста ширины зубной дуги верхней и нижней челюстей по вестибулярному контуру у лиц с дефектами зубного ряда через 10-12 лет  
Average growth rate of the dental arch width of upper and lower jaws along the vestibular contour of persons with dentition defects after 10-12 years

Сегменты зубной дуги	Показатели прироста ширины	Сегменты зубной дуги	Показатели прироста ширины
13-23	0.003 (0.009; -0.003)	43-33	0.001 (0.003; -0.001)
14-24	0.003 (0.012; -0.006)	44-34	0.007 (0.025; -0.011)
15-25	0.01 (0.017; 0.003)	45-35	0.004 (0.014; -0.022)
16-26	0.001 (0.017; 0.003)	46-36	0.024 (0.029; -0.019)
17-27	-0.04 (-0.02; -0.06)	47-37	0.32 (0.042; 0.022)

Таблица 3  
Table 3

Средние значения показателя прироста длины различных сегментов зубной дуги верхней и нижней челюстей у лиц с дефектами зубного ряда через 10-12 лет  
Average growth rate of length of different segments of the dental arch of upper and lower jaws of persons with dentition defects after 10-12 year

Сегменты зубной дуги	Показатели прироста длины	Сегменты зубной дуги	Показатели прироста длины
13-23	0.002 (0.004; -0.008)	43-33	0.001 (0.004; -0.002)
13-11	-0.014 (0.006; -0.022)	43-41	0.004 (0.019; -0.011)
21-23	-0.013 (0.002; -0.028)	31-33	0.013 (-0.005; 0.021)
17-14	-0.025 (-0.013; -0.037)	47-44	-0.02 (-0.004; -0.036)
24-27	-0.026 (-0.012; -0.04)	34-37	-0.01 (0.014; -0.05)

### Выводы

1. Возрастные адаптационные изменения в состоянии зубных рядов заключаются в истирании режущих краев резцов на верхней челюсти и ретракции десны в области резцов на нижней челюсти, в вестибулярном отклонении верхних фронтальных зубов, расширении фронтального сегмента зубной дуги, истирании верхних оральных и нижних вестибулярных бугров жевательных зубов.

2. С появлением дефекта зубного ряда адаптационно-компенсаторные изменения в зубочелюстной системе заключаются в ретракции десневого края и повышении стираемости коронок; ведущими признаками являются вертикальное зубоальвеолярное и мезодиальное смещение зубов верхней и нижней челюстей, укорочение зубного ряда вследствие сдвига жевательных зубов в медиальном направлении и изменения в соотношении челюстей.

## Список литературы References

1. Абакаров С.М. 2005. Функциональная нагрузка при дентальной имплантации. Матер. Всерос: научно-практическая конференция – “Стоматология сегодня и завтра”. – М., 164-165.  
Abakarov S.M. 2005. Funktsionalnaya nagruzka pri dentalnoi implantatsii. [Functional load at dental implantation] - Materialy Vserossiyskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii – “Stomatologiya segodnya i zavtra” – М., 164-165. (in Russian)
2. Абдумомунов А.О. 2007. Клинико-функциональное обоснование возможности коррекции адаптивно-компенсаторных изменений в зубочелюстной системе при частичной утрате зубов. Дис.... докт. мед. наук. Бишкек, 50-56.  
Abdumomunov A.O. 2007. Kliniko-funkcional'noe obosnovanie vozmozhnosti korrektsii adaptivno-kompensatornykh izmenenij v zubocheľustnoj sisteme pri chastichnoj utrate zubov [Clinic-functional substantiation of the possibility of correction of adaptive-compensatory changes in the dentoalveolar system with partial loss of teeth]. Dis.... dokt. med. nauk. Bishkek, 50-56. (in Russian)
3. Адамчик А.А. 2009. Эффективность современных методов комплексного лечения пациентов с дефектами зубных дуг в боковых сегментах. Автореф. дисс... докт. мед. наук. Волгоград, 68.  
Adamchik A.A. 2009. Jeffektivnost' sovremennykh metodov kompleksnogo lechenija pacientov s defektami zubnyh dug v bokovyh segmentah [Efficiency of modern methods of complex treatment of patients with defects of dental arches in lateral segments]. Avtoref. diss.... dokt. med. nauk. Volgograd, 68. (in Russian)
4. Амирханян А.Н. 2001. Функциональная перестройка зубочелюстной системы у пациентов при протезировании различными конструкциями с опорой на имплантаты. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. М. 19.  
Amirhanjan A.N. 2001. Funkcional'naja perestrojka zubocheľustnoj sistemy u pacientov pri protezirovanii razlichnymi konstrukcijami s oporoj na implantaty [Functional restructuring of the dentoalveolar system in patients with prosthetics with various implant supported structures]. Avtoref. diss.... kand. med. nauk. M. 19. (in Russian)
5. Войтяцкая И.В. 2016. Анатомо-физиологическое обоснование объема и тактики лечения стоматологических больных со снижением прикуса. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 17.  
Vojtjackaja I.V. 2016. Anatomico-fiziologicheskoe obosnovanie ob"ema i taktiki lechenija stomatologicheskikh bol'nyh so snizheniem prikusa [Anatomico-physiological substantiation of the volume and tactics of treatment of dental patients with reduced bite]. Avtoref. diss.... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg, 17. (in Russian)
6. Воложин А.И., Субботин Ю.К. 1998. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. – М. Медицина, 479.  
Volozhin A.I., Subbotin Yu.K. 1998. Bolezn i zdorovje: dve storony prisposoblениya. [Illness and health: two sides of fixtures]. – М. Medicine, 479. (in Russian)
7. Гветадзе Р.Ш., Матвеева А.И. 1999. Диагностика и прогнозирование функционального состояния тканей протезного ложа в дентальной имплантологии. Проблемы стоматологии и нейростоматологии. 2: 38-40.  
Gvetadze R.Sh., Matveeva A.I. 1999. Diagnostika i prognozirovaniye funktsionalnogo sostoyaniys tkanej v dentalnoi implantologii. [Diagnostics and prediction of the functional state of the prosthetic bed tissues in dental implantology]. Problemy stomatologii i neirostomatologii. 2: 38-40 (in Russian)
8. Дистель В.А. 2001. Зубочелюстные аномалии и деформации: основные причины развития. М.: Мед. книга, 102.  
Distel' V.A. 2001. Zubocheľustnye anomalii i deformatsii: osnovnye prichiny razvitiya. [Dentofacial anomalies and deformities: main causes of development]. М.: Med. kniga, 102. (in Russian)
9. Захаров К.В., Матвеева А.И., Гветадзе Р.Ш., Хачидзе К.Д. 2003. Биомеханические подходы к протезированию в дентальной имплантологии. Российский вестник дентальной имплантологии, 1: 34-37.  
Zakharov K.V., Matveeva A.I., Gvetadze R.Sh., Khachidze K.D. 2003. Biomekhanicheskiye podkhody k protezirovaniyu v dental'noi implantologii. [Biomechanical approaches to prosthetics in dental implantology].-Rossiyskij vestnik dental'noi implantologii. 1: 34-37. (in Russian)
10. Колос Г.А. 1986. Изменения зубных рядов после частичной потери зубов: профилактика и лечение: 14.00.21. – Автореф. Дисс....канд.мед. наук. М., 15.

Kolos G.A. 1986. *Izmeneniya zubnyh rjadov posle chastichnoj poteri zubov: profilaktika i lechenie* [Changes in the dentition after partial loss of teeth: prevention and treatment] 14.00.21. – Avtoref. Diss....kand.med. nauk. M., 15. (in Russian)

11. Копейкин В.Н. 1993. *Руководство по ортопедической стоматологии.* – М. Медицина, 211.

Kopeikin V.N. 1993. *Rukovodstvo po ortopedicheskoj stomatologii.* [Guide to orthopedic dentistry]. M. Medicine, 211. (in Russian)

12. Лазарев С.А. 2003. Изучение влияния различных видов протезов на протезное ложе и опорные зубы на математической модели. *Стоматология для всех.* 4: 34-38.

Lazarev S.A. 2003. *Izuchenie vlijaniya razlichnyh vidov protezov na proteznoe lozhe i opornye zuby na matematicheskoj modeli* [The study of the effect of different types of prosthesis on the prosthetic bed and supporting teeth on a mathematical model]. *Stomatologija dlja vseh.* 4: 34-38. (in Russian)

13. Логинова Н.К. 2003. *Метод гнатотренинга. Новое в стоматологии.* – М., 1: 21-24.

Loginova N.K. 2003. *Metod gnatotreninga.* [Gnata training method]. *Novoye v stomatologii* – M., -1: 21-24. (in Russian)

14. Логинова Н.К., Крылова О.В. 2001. Влияние жевательных нагрузок на напряжение кислорода в тканях пародонта. *Стоматология.* – М., 1: 23-25.

Loginova N.K., Krylova O.V. 2001. *Vliyaniye zhevatel'nykh nagruzok na napryazheniye kisloroda v tkan'yakh parodonta.* [Influence of chewing loads on oxygen tension in periodontal tissues]. *Stomatologiya.* – M., 1: 23-25. (in Russian)

15. Ряховский А.Н. 1999. Новые технологии и варианты лечения в ортопедической стоматологии. *Стоматология.* 78 (9): 42-46.

Rjahovskij A.N. 1999. *Novye tehnologii i varianty lecheniya v ortopedicheskoj stomatologii* [New technologies and treatment options in orthopedic dentistry]. *Stomatologija.* 78 (9): 42-46. (in Russian)

16. Чуйко А.Н. 2004. Некоторые вопросы окклюзии и их биохимический анализ. *Новое в стоматологии.* 4: 70-74.

Chujko A.N. 2004. *Nekotorye voprosy okkljuzii i ih biohimicheskij analiz.* *Novoe v stomatologii* [Some questions of occlusion and their biochemical analysis. New in dentistry]. 4: 70-74. (in Russian)

17. Шварц А.Д. 2002. Концепция ортопедического лечения дефектов зубных рядов. *Новое в стоматологии.* – М. 1: 61.

Schwartz A.D. 2002. *Kontseptsiya ortopedicheskogo lecheniya defektov zubov.* [Concept of dentition defects orthopedic treatment]. *Novoye v stomatologii.* – M. 1: 61. (in Russian)

18. Шнайдер Ю.Г., Гайгер М., Зориндер Ф.Т. 2000. Перестройка кости при перемещении зуба. *Биомеханика.* 4: 57-73.

Schneider Yu.G., Gaiger M., Zorinder F.T. 2000. *Perestroika kosti pri peremeschenii zuba.* [Reconstruction of the bone when tooth are moving]. *Biomekhanika.* 4: 57-73. (in Russian)

19. Allen P.F., Witter D.F., Wilson N.H., Kayser A.F. 1996. Shortened dental arch therapy: views of consultants in restorative dentistry in the United Kingdom. *Oral Rehabil.* 23 (7): 481-485.

20. Berg T., Caputo A.A. 1993. Maxillary distal-extension removable partial denture abutments with reduced periodontal support. *J. Prosthetic dentistry.* 70 (3): 245-250.

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## PREVENTIVE MEDICINE

УДК 614.23:378

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-584-590

### АНАЛИЗ ИТОГОВ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ АККРЕДИТАЦИИ ВЫПУСКНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА НИУ «БЕЛГУ» СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЛО» НА БАЗЕ ЦЕНТРА СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ И ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ

### ANALYSIS OF THE RESULTS OF PRIMARY ACCREDITATION OF THE GRADUATES IN THE FIELD OF GENERAL MEDICINE IN THE CENTER OF SIMULATION TRAINING AND ASSESSMENT OF PROFESSIONAL SKILLS OF BELGOROD NATIONAL RESEARCH UNIVERSITY

**В.Ф. Куликовский, Ю.А. Хощенко, Т.А. Начетова, А.В. Нагорный**  
**V.F. Kulikovskiy, Y.A. Khoschenko, T.A. Nachetova, A.V. Nagorniy**

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85

Belgorod National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: nachetova@bsu.edu.ru

#### Аннотация

В статье подведены итоги второго этапа аккредитации выпускников медицинского института НИУ «БелГУ» по специальности «лечебное дело». Аргументировано использование для оценки качества практических навыков таких показателей, как средний балл в группе аккредитуемых по каждой станции, процент лиц, набравших максимальное количество баллов, определение характера наиболее часто встречающихся неточных действий. Выпускники 2018 года по сравнению с аккредитуемыми в 2017 году показали более высокий средний процент правильно выполненных действий на таких станциях, как экстренная медицинская помощь (95.79±1.70 % против 86.63±2.95 %, P<0.05), неотложная медицинская помощь (98.34±1.08 % против 88.77±2.76 %, P<0.05), физикальное обследование сердечно-сосудистой системы (97.10±1.42 % против 90.84±2.52 %, P<0.05). Показано, что повышение уровня знаний и практических навыков аккредитуемых в 2018 году по сравнению с выпускниками 2017 года обусловлено увеличением времени на подготовку в связи с открытием Центра симуляционного обучения и оценки профессиональной квалификации, Центра дополнительного медицинского и фармацевтического образования, аккредитации и сертификации, развитием тьюторского движения и активного участия студентов в олимпиадах, посвященных практикоориентированной подготовке. Обоснована необходимость увеличения количества систематических тренингов практических навыков в симулированных условиях для студентов Медицинского института.

#### Abstract

There are the results of the second round of accreditation of the graduates in the field of general medicine in Belgorod National Research University. The article explains reasons for using such indicators in assessing of professional skills quality as the average score in the accredited group for each station,

percentage of persons attaining the highest grades, identification of the nature of the most frequent errors. In 2018 the graduates have higher rates of correctly implemented procedures than received in 2017 at such stations as emergency medical care ((95.79±1.70 % VS 86.63±2.95 %, P<0.05), urgent medical care (98.34±1.08 % VS 88.77±2.76 %, P<0.05), physical examination of cardiovascular system (97.10±1.42 % VS 90.84±2.52 %, P<0.05). This article illustrates that raised level of skills and knowledge in 2018 is due to increasing the time available for preparations which became possible through the development of tutoring movement, students' participation in practical training competitions and the opening of The Center For Simulation Training And Assessment Of Professional Qualifications Of The Department Of Medical And Pharmaceutical Supplementary Education, Certification And Accreditation. It is stressed the need to increase the number of systematic practical skills training in simulated conditions for students of the Medical Institute.

**Ключевые слова:** аккредитация, качество образования, практикоориентированная подготовка.

**Keywords:** accreditation, quality of education, practical skills training.

### Введение

В настоящее время в соответствии с приказом Минздрава Российской Федерации от 25.02.2016 г. № 127 н «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов» выпускники всех факультетов медицинских вузов, получившие после 1 января 2017 г. высшее образование по основным образовательным программам в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами в области образования «Здравоохранение и медицинские науки» (уровень специалитета) получают допуск к работе через систему первичной аккредитации. Она включает тестирование по специальности (1 этап), оценку практических навыков в смоделированных условиях (2 этап) и решение ситуационных задач (3 этап). Изменение модели медицинского образования настоятельно диктует необходимость обобщения опыта ее внедрения, однако обсуждению итогов первичной аккредитации в настоящее время посвящены лишь единичные работы [Кутепов и др., 2016; Гоголев и др., 2017], несмотря на важность проблемы. Особенно это актуально для второго этапа аккредитации в связи с внедрением в образовательный процесс симуляционных технологий, необходимых для определения уровня владения практическими навыками профессиональной деятельности в соответствии с требованиями профессионального стандарта [Муравьев и др., 2011; Борисова и др.].

**Цель исследования** – сравнение итогов второго этапа первичной аккредитации выпускников 2017 и 2018 года Медицинского института НИУ «БелГУ» специальности «Лечебное дело» (в дальнейшем – выпускников) для определения путей совершенствования доклинической подготовки практических навыков.

Задачи исследования:

1. Оценка динамики показателей итогов первичной аккредитации выпускников 2017 и 2018 года Медицинского института НИУ «БелГУ».
2. Выяснение характера наиболее частых ошибок, допускаемых аккредитуемыми, при выполнении практических навыков.
3. Определение путей совершенствования доклинической подготовки практических навыков выпускников Медицинского Института НИУ «БелГУ».

### Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели были проанализированы чек-листы аккредитуемых в 2017 и 2018 годах, которые были распределены по двум группам: группа I (аккредитуемые 2017 года, n=131), группа II (аккредитуемые 2018 года, n=140).

Оценка практических навыков выпускников проводилась аккредитационной комиссией, утвержденной приказом Министерства здравоохранения РФ, по принципу ОСКЭ



(объективного структурированного клинического экзамена) с использованием симуляционных сценариев для первичной аккредитации специалистов здравоохранения из Единой базы оценочных средств. В 2017 году цепь ОСКЭ состояла из пяти станций: базовая сердечно-легочная реанимация (станция 1), экстренная медицинская помощь (станция 2), неотложная медицинская помощь (станция 3), диспансеризация (станция 4), физикальное обследование сердечно-сосудистой системы (станция 5). В 2018 году в качестве пилотного проекта была добавлена шестая станция для 20 % (30 человек) аккредитуемых – сбор жалоб и анамнеза на первом амбулаторном приеме врача (станция 6).

Рассчитывали среднее значения процента (в группах) правильных действий, выполняемых аккредитуемыми при прохождении каждой станции, определяли процент лиц, выполнивших испытание без ошибок на каждой из станций, а также выявляли наиболее частые ошибки, которые были допущены при втором этапе аккредитации. Кроме того, в 2018 году проводилось анкетирование выпускников с целью выявления проблемных моментов в освоении практических навыков, самооценки знаний и готовности приступить к самостоятельной врачебной практике.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ «Statgraphics Centurion». Для оценки достоверности различий применяли метод Стьюдента и углового преобразования Фишера [Гублер, 1978].

### Результаты и их обсуждение

При подведении итогов второго этапа аккредитации установлено, что выпускники показали устойчивые высокие оценки приобретенных практических навыков.

Выявлено, что аккредитуемые 2018 года показали лучшие результаты по сравнению с 2017 годом (см. таблицу). Это можно объяснить тем, что выпускники 2018 г. применяли уже имеющийся опыт и уделяли больше времени на подготовку в симуляционном центре, так как сам принцип ОСКЭ исключает субъективность оценки практических навыков [Chong et al, 2018.; Morales et al, 2018].

Итоги второго этапа аккредитации  
The results of the second round of accreditation

M±m, %

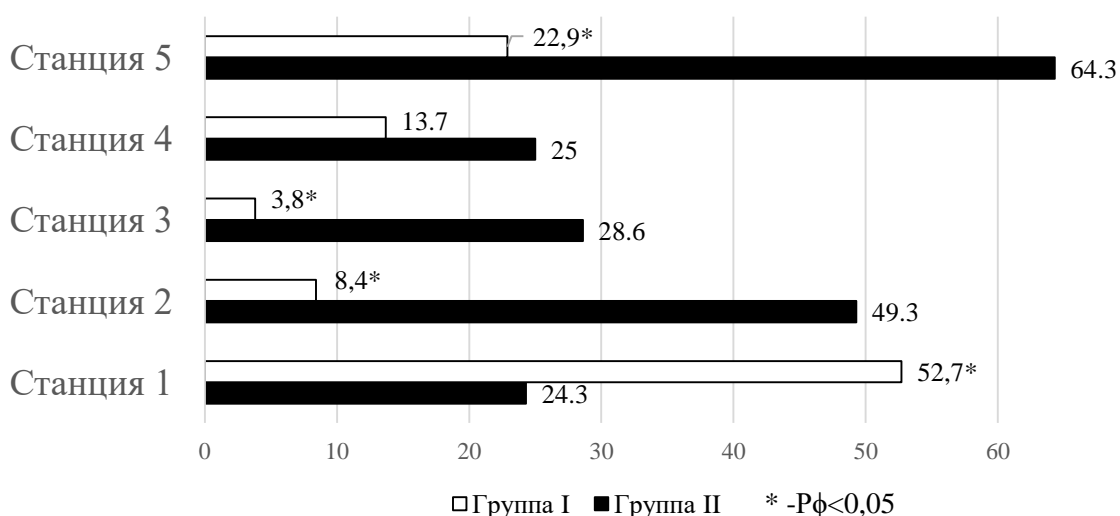
Станция	Группа I n=131	Группа II n=140	P
Станция 1	98.28±1.14	94.91±1.86	>0.05
Станция 2	86.63±2.95	95.79±1.70	<0.05
Станция 3	88.77±2.76	98.34±1.08	<0.05
Станция 4	88.49±0.89	91.41±2.37	>0.05
Станция 5	90.84±2.52	97.10±1.42	<0.05

При проведении второго этапа аккредитации процент набранных баллов из 100 возможных для получения оценки «зачтено» должен превышать 70. Однако хорошо известно, что в некоторых случаях даже единичная неточность или небрежность врача при выполнении практических действий может иметь тяжелые последствия (от возникновения конфликтных ситуаций до состояний, угрожающих жизни пациента или здоровью самого медицинского работника). Поэтому, с нашей точки зрения, представилось важным определение таких показателей, как процент выпускников, набравших максимальное количество баллов по каждой станции и анализ характера неправильно выполненных действий (этический, угрожающий жизни пациента, опасный для здоровья врача или влекущий нарушения санитарно-эпидемиологического режима лечебного учреждения).

В 2018 году значительно увеличилось количество выпускников, набравших максимальное количество баллов по чек-листам (см. рисунок).



Анализ чек-листов станции 1 не выявил заданий, выполнение которых приводило к ошибкам более чем у 20 % испытуемых в 2017 году, а в 2018 году был установлен только один тест, удовлетворяющий указанному критерию (при проведении сердечно-легочной реанимации не использовали собственное надежное средство защиты 26.4 % аккредитуемых).



Процент аккредитуемых с максимальным баллом по станциям  
Percentage of accredited with a maximum score in each station

В 2017 году наиболее часто ошибки на станции 2 допускались в следующих заданиях: «обеспечить правильное положение пациента в соответствии с его состоянием» (у 76.3 % выпускников), «обеспечить последовательность ABCDE-осмотра» (у 45.8 %), «провести повторное обследование показателей общего состояния» (у 26.7 %), «провести повторное обследование неврологического статуса» (у 24.4 %), «сделать верное разведение лекарственного средства» (у 23.6 %). А в 2018 году ошибки были только в задании «обеспечить правильное положение пациента (в соответствии с его состоянием)» (у 24.3 %).

Аналогичная положительная динамика наблюдалась на станции 3: в 2017 году высокий процент ошибок имел место при выполнении таких заданий, как «правила утилизации расходных материалов» (ошибки у 42.7 %), «правильное позиционирование руки пациента и правильное наложение венозного жгута» (у 27.4 %), «контроль отсутствия воздуха в шприце с лекарственным средством» (у 27.4 %), «уточнение аллергоанамнеза», «безопасный набор лекарственного средства», «правильная уборка инвентаря» (у 21.3 %), а в 2018 году – только при выполнении «контроля назначения» (у 27.1 %).

На станции 4 в 2017 году проблемными оказались такие задания, как «подготовка оборудования» (ошибки у 39.6 %), «предложить пациенту одеться» (у 37.4 %), «правильная оценка носового дыхания» (у 28.2 %), «правильная пальпаторная проба нагнетания манжеты» (у 27.4 %), «правильное позиционирование пациента (облокотиться на спинку стула)» (у 25.9 %), «нанесение мыльного раствора после смачивания рук», «правильная обработка рук мыльным составом», «правильное завершение обработки рук», «приступить к измерению АД, правильно задав вопросы о факторах, изменяющих показатели ад)» (у 22.1 %), а в 2018 году – «предложить пациенту одеться» (ошибка при выполнении у 30.0 % аккредитуемых).

При прохождении Станции 5 в 2017 году трудности вызывали следующие задания: «правильная аускультация сонных артерий» (ошибки у 31.2 %), «правильное измерение частоты дыхательных движений» (у 24.4 %), «подготовка оборудования» (у 22.9 %), а в 2018 году таких ошибок не отмечалось.



В 2018 году впервые проводилась оценка практических навыков на станции 6. Установлено, что средний показатель выполненных заданий 25 аккредитуемых составил  $90.72 \pm 2.45$  %, при этом 12.0 % выпускников не допустили ошибок при выполнении заданий. Возможно, на полученные данные повлиял тот факт, что навыки общения оцениваются сложнее по сравнению с клиническими навыками [Brannick et al, 2011].

Полученный положительный эффект мы объясняем формированием тьюторского движения, поддерживаемого администрацией Медицинского института. Тьюторство – это особый вид образовательной деятельности, основу которого составляет поддержка и сопровождение образовательной деятельности студента, когда тьютор устанавливает со студентами отношения партнерства, организывает их практикоориентированное обучение [Волченкова, 2013; Khalid et al, 2018]. Результаты анкетирования показали, что занятия в центре симуляционного обучения под руководством тьютора предпочли 70.1 % аккредитуемых.

Принцип «научился сам – научи друга» достаточно эффективен [Herrmann-Werner et al, 2017]. Во-первых, он позволяет привлечь всех студентов, заинтересованных в получении профессиональных навыков. Во-вторых, не ограничивает количество тренировок, так как формирование практического навыка происходит в свободное от основных занятий время по индивидуальным графикам. В-третьих, контроль качества профессиональных компетенций постоянно проверяется по оценочным листам, поэтому закрепления навыка, который не соответствует трудовому стандарту, сводится к нулю. В-четвертых, публичная демонстрация своих компетенций придает уверенность и формирует психологическую готовность к самостоятельной клинической практике [Dandavino et al, 2007; Venè et al, 2014].

Также, большое стимулирующее влияние на стремление студентов к практикоориентированному обучению в симулированных условиях оказывает желание победить в специализированных олимпиадах [Цыбусов и др., 2013; Пономарева и др. 2016]. Олимпийское движение на основе симуляционных технологий в медицине активно развивается, так как оно значительно способствует формированию профессионально-мотивированного мышления [Попов и др., 2010; Кирпиченок и др., 2012]. Наши студенческие команды стали призерами Шестой Всероссийской студенческой олимпиады по практической подготовке «Золотой МедСкилл», первой студенческой профессиональной олимпиады «Я – профессионал», XII студенческой олимпиады с международным участием по хирургическим навыкам (г. Курск), III Международной практической олимпиады (г. Курск), V Всероссийской научно-практической олимпиады студентов и молодых ученых по медицине катастроф (г. Москва). В этом учебном году проводились внутривузовские олимпиады.

Примечательно, что по данным анкетирования, проведенного в 2018 году, 138 аккредитуемых высоко оценили уровень собственной подготовки: на 100 % – 9.4 % выпускников, на 90-99 % – 45.7 % выпускников, на 80-89 % – 30.4 % выпускников, ниже 80 % – всего 14.5 % выпускников. Однако настораживает то, что при этом только половина опрошенных считают себя готовыми приступить к самостоятельной врачебной практике, что, в то же время, согласуется с данными исследований, направленных на выявление образа профессионального будущего у студентов на «кризисных» этапах обучения и личностных особенностей медицинских работников [Асеева и др., 2011; Бохан и др., 2013; Акимова и др., 2014].

## Выводы

1. Выпускники Медицинского института в 2018 году показали более высокие результаты по сравнению с аккредитуемыми в 2017 году, что выражается в более высоких средних значениях процента правильно выполненных действий по ряду станций и в увеличении процента выпускников, набравших максимальный балл по станциям.

2. Результаты исследования свидетельствуют о том, что наиболее часто встречающиеся ошибки, допускаемые аккредитуемыми в 2018 при выполнении практических навыков, не носят угрожающего характера для здоровья «пациентов».

3. На рост профессиональной зрелости выпускников и достижения ими высоких показателей при проведении первичной аккредитации влияют проведение систематических тренингов практических навыков в смоделированных условиях и развитие тьюторского и олимпиадного движений в медицинском образовании на базе симуляционного центра.

### Список литературы References

1. Акимова О.В. Щибря А.В., Аранович И.Ю. 2014. Структура личностных особенностей абитуриента медицинского вуза. Саратовский научно-медицинский журнал, 14 (2): 311-314.

Akimova O.V. Shchibrya A.V., Aranovich I.Yu. 2014. Struktura lichnostnykh osobennostey abituriyenta meditsinskogo vuza. [Personal characteristics of students entering higher medical school]. Saratovskiy nauchno-meditsinsky zhurnal, 14 (2): 311-314. (in Russian)

2. Асеева И.Н. Попкова Ю.А. 2011. Взаимосвязь оптимизма и копинг-стратегий поведения у медицинских работников. Вестник Самарской гуманитарной академии, 1: 18-22.

Aseyeva I.N. Popkova Yu.A. 2011. Vzaimosvyaz optimizma i koping-strategy povedeniya u meditsinskikh rabotnikov [The relationship between optimism and coping strategies behavior among health professionals]. Vestnik Samarskoy gumanitarnoy akademii, 1: 18-22. (in Russian)

3. Борисова Н.В., Петрова П.Г., Апросимов Л.А. 2013. Симуляционный центр как часть образовательного медицинского кластера. Якутский медицинский журнал, 4: 48-50.

Borisova N.V., Petrova P.G., Aprosimov L.A. 2013. Simulyatsionny tsentr kak chast obrazovatel'nogo meditsinskogo klastera [Simulation center as part of the educational medical cluster]. Yakutskiy meditsinsky zhurnal, 4: 48-50. (in Russian)

4. Бохан Т.Г., Алексеева Л.Ф., Языков К.Г., Шабаловская М.В., Морева С.А. 2013. Образ профессионального будущего у студентов на «кризисных» этапах обучения в вузе. Высшее образование в России, 11: 30-37.

Bokhan T.G. Alekseyeva L.F., Yazykov K.G., Shabalovskaya M.V., Moreva S.A. 2013. Obraz professional'nogo budushchego u studentov na «krizisnykh» etapakh obucheniya v vuze. [The image of a professional future for students at the "crisis" stages of education in the university]. Vyssheye obrazovaniye v Rossii, 11: 30-37. (in Russian)

5. Волченкова К.Н. 2013. Тьюторское сопровождение как основа субъект-субъектных отношений тьютора и студента. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование. Педагогические науки, 5 (3): 71-75.

Volchenkova K.N. 2013. Tyutorskoye soprovozhdeniye kak osnova subyekt-subyektnykh otnosheny tyutora i studenta. [Tutor support as basis of subject-to-subject relations of tutor and student]. Vestnik Yuzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovaniye. Pedagogicheskiye nauki, 5 (3): 71-75. (in Russian)

6. Гоголев Н.М., Апросимов Л.А., Потапов А.Ф., Ушницкий И.Д. 2017. Первичная аккредитация выпускников медицинского института как этап подготовки специалистов новой формации. Вестник Северо-восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, серия «Медицинские науки», 1: 18-24.

Gogolev N.M., Aprosimov L.A., Potapov A.F., Ushnitsky I.D. 2017. Pervichnaya akkreditatsiya vpusknikov meditsinskogo instituta kak etap podgotovki spetsialistov novoy formatsii [The initial accreditation of Medical Institute graduates of as part of the training of new formation specialists]. Vestnik Severo-vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova, seriya «Meditsinskiye nauki», 1: 18-24. (in Russian)

7. Гублер Е.В. 1978. Вычислительные методики анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 294 с.

Gubler Ye.V. 1978. Vychislitel'nyye metodiki analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov [Computational methods of analysis and recognition of pathological processes]. L.: Meditsina, 294 s. (in Russian)



8. Кирпиченок Л.Н., Скребло Е.И., Головки Е.С., Тихон Т.В. 2012. Предметная олимпиада по клинической лабораторной диагностике как способ формирования у студентов профессионально-мотивированного мышления. Вестник Витебского государственного медицинского университета, 11 (3): 125-127.

Kirpichenok L.N., Skreblo E.I., Golovko E.S., Tikhon T.V. 2012. Predmetnaya olimpiada po klinicheskoy laboratornoy diagnostike kak sposob formirovaniya u studentov professionalno-motivirovanogo myshleniya. [The subject Olympiad on clinical laboratory diagnostics as a way of forming in students of professionally-motivated thinking]. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 11 (3): 125-127. (in Russian)

9. Кутепов С.М., Давыдова Н.С., Бородулина Т.В., Мандра Ю.В., Ворожцова Л.И., Жолудев С.Е. 2016. Итоги проведения первичной аккредитации выпускников стоматологического факультета Уральского государственного медицинского университета в 2016 году. Перспективы аккредитации стоматологов. Проблемы стоматологии, 12 (3): 93-100.

Kutepov S.M. Davydova N.S., Borodulina T.V., Mandra Yu.V., Vorozhtsova L.I., Zholudev S.E. 2016. Itogi provedeniya pervichnoy akkreditatsii vypusnikov stomatologicheskogo fakulteta Uralskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta v 2016 godu. Perspektivy akkreditatsii stomatologov [Results of primary accreditation of graduates of dental faculty of ural state medical university in 2016. Prospects for accreditation of dentists]. Problemy stomatologii, 12 (3): 93-100. (in Russian)

10. Муравьев К.А., Ходжаян А.Б., Рой С.В. 2011. Симуляционное обучение в медицинском образовании – переломный момент. Фундаментальные исследования, 10: 534-537.

Muravyev K.A., Khodzhayan A.B., Roy S.V. 2011. Simulyatsionnoye obucheniye v meditsinskom obrazovanii – perelomny moment [Simulation training in medical education – turning point]. Fundamentalnye issledovaniya, 10: 534-537. (in Russian)

11. Пономарева Е.Ю., Лобанова О.С., Рощина А.А., Ребров А.П. 2016. Олимпиада по внутренним болезням: значение в профессиональной подготовке студентов и ординаторов. Саратовский научно-медицинский журнал, 12 (2): 210-212.

Ponomareva Ye.Yu. Lobanova O.S., Roshchina A.A., Rebrov A.P. 2016. Olimpiada po vnutrennim boleznyam: znachenije v professionalnoy podgotovke studentov i ordinatorov [Olympiad in internal Medicine: the SIGNIFICANCE for Professional training of students and residents]. Saratovskiy nauchno-meditsinsky zhurnal, 12 (2): 210-212. (in Russian)

12. Попов А.И., Пучков Н.П. 2010. Управление олимпиадным движением в вузе. Образование и самообразование, 3: 311-314.

Popov A.I. Puchkov N.P. 2010. Upravleniye olimpiadnym dvizheniyem v vuze. [Management of the olympiad movement in the university]. Obrazovaniye i samoobrazovaniye, 3: 311-314. (in Russian)

13. Цыбусов С.Н., Терентьев И.Г., Светозарский С.Н. 2013. Медицинское олимпиадное движение как путь в специальность. Медицинский альманах, 1: 25-27.

Tsybusov S.N. Terentyev I.G., Svetozarsky S.N. 2013. Meditsinskoye olimpiadnoye dvizheniye kak put v spetsialnost [Medical olympiad movement as a way to a specialty]. Meditsinsky almanakh, 1: 25-27. (in Russian)

14. Benè K.L., Bergus G. 2014. When learners become teachers: a review of peer teaching in medical student education. Fam Med., 10: 783-787.

15. Brannick M.T., Erol-Korkmaz H.T., Prewett M. 2011. A systematic review of the reliability of objective structured clinical examination scores. Med Educ., 12:1181-1189.

16. Chong L., Taylor S., Haywood M., Adelstein B.A., Shulruf B. 2018. Examiner seniority and experience are associated with bias when scoring communication but not examination skills in Objective Structured Clinical Examinations (OSCEs) in Australia. J. Educ Eval Health Prof., 7: 30-38.

17. Dandavino M., Snell L., Wiseman J. 2007. Why medical students should learn how to teach. Med Teach., 6: 558-565.

18. Herrmann-Werner A., Gramer R., Erschens R., Nikendei C., Wosnik A., Griewatz J., Zipfel S., Junne F. 2017. Peer-assisted learning (PAL) in undergraduate medical education: An overview. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes, 121: 74-81.

19. Khalid H., Shahid S., Punjabi N., Sahdev N. 2018. An integrated 2-year clinical skills peer tutoring scheme in a UK-based medical school: perceptions of tutees and peer tutors. Adv Med Educ Pract., 6: 423-432.

20. Morales C., Álvarez N., Candia P., Celedón F., Meyer L., Daniel K., Lombardic N., Guiraldes E. 2018. Objective structured clinical evaluation to assess clinical skills of international medical graduates. Rev Med Chil., 3:341-343.

УДК 614.2

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-591-599

**ОРГАНИЗАЦИЯ СТРАТЕГИЧЕСКОГО УПРАВЛЕНИЯ  
В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ОБЛАСТИ****THE ORGANISATION OF STRATEGIC MANAGEMENT  
IN MEDICAL ORGANISATIONS OF THE REGION****Н.Н. Зубарева  
N.N. Zubareva**

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85

Belgorod National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: nzubareva73@mail.ru

**Аннотация**

В статье описывается системный подход к процессу стратегического управления в медицинских организациях Белгородской области. Цель использования данного подхода – объединение в единую систему частных управленческих практик различных служб внутри медорганизаций. Методической основой системы является запуск реальных механизмов стратегического планирования и индикативного учета результатов деятельности основных и вспомогательных структурных подразделений медицинских организаций. Раскрыто содержание самого процесса стратегического управления, который будет внедряться в ходе реализации регионального проекта. Приводится укрупненный прогноз основных адресных эффектов проектных мероприятий. Существующую проблему раздробленности управленческих механизмов, методов и приемов в многочисленных службах (основных и вспомогательных) медицинских организаций может решить системный подход к стратегическому планированию процессов организации в целом. Именно такой подход способен подчинить достижению общей цели медорганизации деятельность отдельных ее структурных подразделений. Проектирование при этом выступает как надежный, проверенный механизм запуска позитивных изменений. Лидерская составляющая процесса усовершенствования (команда проекта) комплектуется не по принципу административного назначения, а на основе инициативности ее членов, доверия участников позитивных перемен. Все действия и прогнозируемые результаты достижимы и понятны исполнителям, что в итоге обеспечивает успешность проекта.

**Abstract**

The article deals with a systematic approach of the strategic management process in medical organisations of Belgorod region. The purpose of using this approach is to consolidate into a single system the private management practices of various services within medical organisations. The methodical basis of the system is the launch of real mechanisms for strategic planning and indicative accounting of the results of the activities of the main and auxiliary structural units of medical organisations. The content of the strategic management process itself, which will be introduced during the implementation of the regional project, is disclosed. The consolidated forecast of the main targeted effects of project activities is given. A systematic approach to the strategic planning of the organisation's processes in general is able to solve the existing problem of fragmentation of management mechanisms, methods and techniques in numerous services (main and auxiliary) of medical organisations. This approach is able to subordinate the activities of its individual structural units to the achievement of the common goal of a medical organisation. Designing acts as a reliable, proven mechanism for launching positive changes. The leadership component of the improvement process (the project team) is not built on the principle of administrative appointment, but on the basis of the initiative of its members and the confidence of the participants in positive change. All actions and predictable results are achievable and clear to the performers, which ultimately ensures the success of the project.



**Ключевые слова:** медицина, стратегическое управление, медицинские организации, медорганизации, проекты, менеджмент, стратегический менеджмент, Белгородская область, региональные проекты.

**Keywords:** medicine, strategic management, medical organisations, projects, management, strategic management, Belgorod region, regional projects.

## Введение

На современном этапе развития сферы здравоохранения медицинские организации (МО) все чаще выступают не только в роли исполнителей, но и активных инициаторов проектных, программных и иных стратегических мероприятий. Ежедневно организациям приходится решать ряд мультизадач: совершенствование процессов оказания медицинской помощи, переход на бережливые технологии, эффективное бюджетирование, информатизация, внедрение систем менеджмента качества и маркетинга и т. д. (одновременно в медицинской организации проходит в среднем 250–300 основных процессов параллельно) [Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения», 2017].

Среднестатистическое медицинское учреждение регионального уровня ежегодно формирует примерно 750 отчетов по 79 тысячам показателей. Контроль их достижения как условия эффективного функционирования больницы или поликлиники – основная управленческая задача руководителей. При этом главные врачи МО и их заместители часто используют так называемое «ручное управление» [Бакланова, 2012].

Практики стратегирования активно используются в бизнес-структурах и недостаточно распространены в государственных учреждениях социальной сферы [Ципес, Товб, 2016]. Существующая ситуация определяет актуальность перехода на управление стратегическое, которое позволит, во-первых, обеспечить системный подход к менеджменту в медицинской организации [Югай, Кадыров, 2012], во-вторых, – сократить потери в процессе ее функционирования, в-третьих, – обеспечить более эффективное развитие [Портных, 2015].

**Цель** использования системного подхода к процессу стратегического управления в медицинских организациях Белгородской области – объединение в единую систему частных управленческих практик различных служб внутри медорганизаций.

Для решения существующей проблемы Департаментом здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области на основе Постановления правительства Белгородской области от 31 мая 2010 года № 202-пп «Об утверждении Положения об управлении проектами в органах исполнительной власти и государственных органах Белгородской области» в 2018 году был инициирован проект «Организация стратегического управления в медицинских организациях области», рассчитанный на один год.

## Экспериментальная часть исследования

Создание проекта «Организация стратегического управления в медицинских организациях области» проходило в несколько шагов.

Первый шаг – инициация проекта. На площадке двухдневной проектной сессии, организованной Департаментом здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области, возникла идея выработки единого регионального подхода к управлению процессами внутри медорганизаций. Главные врачи, их заместители, руководители и работники проектного офиса департамента, концептуально обсудив существующие проблемы менеджмента в сфере здравоохранения, приняли решение о разработке проекта. Разделившись на несколько групп, возглавляемых модераторами, профессиональное сообщество приступило к наполнению единой для всех матрицы проекта. Были сформулированы: цель проекта, способы достижения, конечный результат, измеримые требования к результату, возможные риски в процессе реализации. Кроме того, был составлен план мероприятий,

определены команды проекта, пользователи результатами и необходимый бюджет. В финале сессии каждая группа представляла на общий суд свой вариант проекта. Методом принятия коллективного решения было определено содержание структурных компонентов матрицы проекта. Таким образом, был подготовлен рабочий вариант проекта, который в течение последующих нескольких дней дорабатывался членами команды. Были составлены инициативная заявка и паспорт проекта – документы, необходимые для его дальнейшего официального продвижения.

Второй шаг проектирования – защита проекта перед отраслевой экспертной комиссией. Руководитель проекта представил экспертам не просто концепцию, а актуальное и востребованное дело – оцифрованное, измеримое, подтвержденное существующими реалиями, структурированное соответствующим образом, ограниченное во времени. Эксперты признали проект реалистичным и рекомендовали к официальной инициации и последующей реализации через проектный офис Правительства Белгородской области.

Третий шаг – запуск проекта, который предусмотрен в начале 2019 года.

### Методика решения

#### Паспорт проекта

«Организация стратегического управления в медицинских организациях области»  
 «The organisation of strategic management in medical organisations of the region»  
 project passport

Измеримая цель проекта	Обеспечение вовлеченности в процесс стратегического планирования и бережливого управления не менее 50 % сотрудников медицинских организаций к концу 2019 года	
Способ достижения цели	Внедрение системы стратегического управления и бережливого производства в сфере здравоохранения Белгородской области	
Результат проекта	Разработка стратегии и реализация не менее 150 lean-проектов, участие в подготовке которых приняло не менее 50 % сотрудников медицинских организаций	Утвержденные стратегии, карточки проектов, аналитический отчет
Требования к результату проекта	Разработка и реализация не менее 150 lean-проектов медицинскими организациями области	Утвержденные стратегии, карточки проектов, аналитический отчет
	Обучение принципам стратегического управления в рамках ВКС-семинаров не менее 100 сотрудников медицинских организаций области	Отчет
	Повышение квалификации по направлению «Бережливое производство» не менее 150 сотрудников медицинских организаций области	Реестр свидетельств, примеры свидетельств
	Проведение стратегических сессий по разработке миссии и стратегии медицинской организации и стартовых встреч по бережливому производству в 100 % медицинских организаций области	Приказ Департамента здравоохранения, информационная справка
	Наполнение стендов информацией о миссии МО и кодексе поведения медицинских работников в помещениях не менее 70 % медицинских организаций	Аналитический отчет



	<p>Разработка и внедрение информационного программного продукта, в котором:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– отражена информация о не менее 3000 показателях результативности деятельности медицинских организаций;</li> <li>– создан многоуровневый контроль (региональный, муниципальный, уровень отдельного учреждения);</li> <li>– обеспечено каскадирование «стратегическая цель – задачи – мероприятия – показатели»;</li> <li>– использована система сигнального оповещения (индикации) отклонений по мероприятиям и показателям</li> </ul>	Отчёт, скриншот
	Применение инструментов бережливого производства (доска задач, ТРМ, организация рабочего пространства по системе 5С) в 100 % медицинских организаций	Приказы МО, аналитический отчёт
	Включение показателей реализации бережливых проектов в КРІ главных врачей	Приказ
	Организация системной работы с предложениями по улучшению процессов (утверждено положение, закреплён ответственный, организованы места и способы подачи предложений) в 100 % медицинских организаций	Приказы МО, аналитический отчёт
	Разработка не менее 30 чек-листов для оценки эффективности процессов, алгоритмов работ и услуг (стандартов операционных процедур) в каждой медицинской организации	Информационная справка, примеры чек-листов, алгоритмов
	Размещение в сети Интернет не менее 150 информационных материалов об организации работы по улучшению качества процессов в медицинских организациях	Информационная справка, ссылки на ресурсы
Пользователи результатом проекта	Департамент здравоохранения и социальной защиты населения области и медицинские организации области	

Охарактеризуем ситуацию до начала проекта с позиции «как есть». В настоящий момент в большей части медучреждений отсутствует договоренность среди сотрудников о видении своей организации через 5–10 лет (т.е. ответ на вопрос, куда и зачем идти?); не декларируется, что из себя представляет медицинская организация для всех так называемых стейкхолдеров (от учредителей до пациентов), какие системные задачи перед ней стоят и по каким показателям будет измеряться эффективность решения этих задач; отсутствует система комплексного стратегического планирования (планы создаются на уровне отдельных структурных подразделений и не всегда с учетом их взаимных интересов) [Сабанов и др. 2014].

Выходом из сложившейся ситуации, в рамках реализации регионального проекта, может быть внедрение системы стратегического управления в медорганизациях области посредством создания к концу 2019 года программного продукта – автоматизированной стратегической карты медицинской организации. Переходя к характеристике перспективной



ситуации с позиции «как будет», следует отметить, что изначально всем медицинским организациям предстоит ответить на вопрос, для чего им нужна сама стратегия. Если рассматривать существующие жизненные циклы любой организации, то следует понимать, что на каждом этапе ее жизни стратегия будет своя: при создании учреждения – одна, в процессе роста и развития – другая, а на этапе процветания, как ни странно, следует задуматься о ближайшем будущем, чтобы не уйти в фазу угасания [Чухраёв и др., 2014]. При этом структура процесса стратегического управления, как правило, остаётся единой и укрупненно представляет собой комплекс последовательных стандартных управленческих операций: анализ, планирование, организация и контроль долгосрочного (среднесрочного) развития больницы или поликлиники [Орлов, 2011].

Работы внутри самого процесса условно можно разделить на две фазы с учётом нескольких этапов [Шипова, 2014].

Первая фаза – стратегическое планирование. Здесь поэтапно происходят: выработка миссии и видения (стратегической цели) организации, проведение внешнего и внутреннего стратегического анализа, постановка стратегических задач, разработка показателей результатов их решения; создание стратегической карты (т.е. визуализация всей стратегии, лаконичное ее изображение) [Грей, Ларсон, 2015].

Вторая фаза – операционализация решения стратегических задач, т.е. разработка и исполнение дорожных карт структурных подразделений по достижению цели (воплощению в жизнь видения) [О’Коннэл, 2013].

Вектор развития организации задаёт миссия. Существует несколько определений этого понятия: философия и предназначение, смысл существования организации [Виханский, 2008]; основная общая цель организации – четко выраженная причина её существования [Мескон и др., 2006]. Мы под миссией понимаем краткую формулировку предназначения медорганизации через призму интересов и ценностей всех стейкхолдеров (пациентов, их родственников, общественности, сотрудников и т.д.).

Выделяют два варианта миссии: краткий, из двух-трёх предложений, так называемый брендовый вариант. Большинство формулировок миссий содержат правильные слова: «люди – наш важнейший актив», «мы будем лучшими в своем деле», «наша цель – превзойти ожидания», «наша цель – обеспечить акционерам доходы выше средних». «Ленивый» способ сформулировать миссию – просто соединить все это в любом порядке [Котлер, 2015]. Более развёрнутый вариант чаще всего формулируется для внутреннего пользования и должен подробно раскрывать все необходимые аспекты миссии, среди них: назначение функционирования, область деятельности и философия организации, методы достижения поставленных целей, методы взаимодействия организации с обществом (социальная политика организации).

Миссия организации может стать эффективным инструментом управления, если она содержит как описание задач, которые необходимо выполнить, так и их обоснование. Она должна отвечать на вопросы: зачем люди приходят на работу, чем они занимаются и как определяют, что они делают это хорошо.

Приведем пример миссии медицинской организации ООО «Клиника сердца» (Белгородская область, г. Старый Оскол): оказание пациентам Белгородской и других областей РФ своевременной комплексной высокотехнологичной медицинской помощи, в первую очередь, кардиологической, основанной на принципах партнерства с самим пациентом и членами его семьи; сопровождение пациентов на всех этапах: от диагностики и лечения до реабилитации; создание в медицинской организации пространства постоянных позитивных перемен для удовлетворения потребностей персонала, пациентского сообщества, общественных, муниципальных и государственных институтов.

Видение – это условно «договор на берегу» между всеми членами коллектива о том, что из себя будет представлять организация через несколько лет, т.е. прообраз медицинской организации, к которому нужно прийти, – конкретизированная, оцифрованная, комплексная цель ее развития на ближайшую перспективу [Томсетт, 2015].

Та же ООО «Клиника сердца» через пять лет позиционирует себя как организация, имеющая статус регионального сосудистого центра № 2, работающая по модели государственно-частного партнерства и оказывающая высокотехнологичную помощь населению по профилю «кардиология» в системе ОМС (не менее 10 % пациентов, обслуживаемых в системе ОМС, – жители других регионов). Используемые медицинские технологии современные и актуальны, одобрены лидерами профессионального сообщества федерального и международного уровней; помимо кардиологического, услуги предоставляются и по другим профилям, что позволяет максимально удовлетворять потребности населения (в том числе детского) в высокотехнологичной медицинской помощи.

Миссию и видение каждой медицинской организации в ходе реализации регионального проекта будут определять команды лидеров: главные врачи МО, их заместители, возможно, заведующие отделениями, неформальные лидеры, например, руководители профсоюзных комитетов. Миссия, видение и ценности в совокупности представляют собой идеологическую составляющую деятельности больницы или поликлиники, которая может быть формализована в виде единого краткого документа: «Политика медицинской организации».

Важный этап первой фазы стратегического планирования – анализ рисков [Локк, 2014]. По методике SWOT-анализа проводится оценка внешних и внутренних угроз (так называемых перспективных точек роста), сильных и слабых сторон медицинской организации, которые могут помочь или помешать достижению цели. Затем ставятся задачи, одни из которых будут направлены на ликвидацию угроз, другие – на использование возможностей. Все цели и задачи измеримы через показатели и индикаторы (это дает возможность мониторинга и контроля их решения), каскадированы по уровням ответственности (с уровня отрасли до конкретного сотрудника) [Мазур и др., 2011]. Работы на этапе анализа в ходе проекта будут проводиться коллективно внутри отдельных структурных подразделений медицинских организаций, а затем – на уровне экспертов-руководителей МО.

Завершает фазу стратегического планирования составление стратегической карты [Чилилов, Пирогов, 2014; Портных, 2015]. Она представляет собой визуализацию видения медицинской организации (главных ее целей), основных стратегических задач, решение которых отнесено к компетенциям разных структурных подразделений: основных, отвечающих за медицинскую деятельность, и функциональных, т.е. финансово-экономических, кадровых, хозяйственных и иных служб.

На второй фазе процесса стратегического управления каждое структурное подразделение разрабатывает, защищает перед экспертным сообществом и приступает к исполнению дорожной карты, т.е. комплекса мер по достижению заявленных целей и задач [Меняев, 2015]. В ходе реализации регионального проекта «Организация стратегического управления в медицинских организациях области» процессы наполнения и внесения изменений в дорожные карты, поиск необходимой информации в контексте решения конкретной задачи будут автоматизированы. Главному врачу в режиме онлайн станут доступны дорожные карты всех структурных подразделений МО. Дополнительными функциями автоматизированной стратегической карты будут визуальные сигналы о невыполнении мероприятий или недостижении заявленных показателей («горит красным»).

Информация с уровня медицинских организаций будет подниматься на уровень отраслевого органа исполнительной власти, обобщаться и анализироваться с целью принятия управленческих решений.

В итоге реализации проекта планируется достичь следующих адресных результатов:

- 1) департамент здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области получит дополнительные инструменты управления региональной стратегией развития здравоохранения;

- 2) медицинские организации будут иметь инструменты управления изменениями в рамках своих локальных стратегий;

3) руководители и работники медицинских организаций будут персонально ответственны не только за выполнение основных функций, но и за результаты деятельности организации в различных направлениях.

При этом станет возможным общий стратегический результат – достижение максимальных эффектов развития как отрасли здравоохранения в целом, так и отдельных медицинских учреждений в условиях имеющихся ресурсов.

### Заключение

Таким образом, существующую проблему раздробленности управленческих механизмов, методов и приемов в многочисленных службах (основных и вспомогательных) медицинских организаций может решить системный подход к стратегическому планированию процессов организации в целом. Именно такой подход способен подчинить достижению общей цели медорганизации деятельность отдельных ее структурных подразделений. Проектирование при этом выступает как надежный, проверенный механизм запуска позитивных изменений. Лидерская составляющая процесса усовершенствования (команда проекта) комплектуется не по принципу административного назначения, а на основе инициативности ее членов, доверия участников позитивных перемен. Все действия и прогнозируемые результаты достижимы и понятны исполнителям, что в итоге обеспечивает успешность проекта.

### Список литературы

#### References

1. Бакланова Ю.О. 2012. Эволюция подхода к проектному управлению инновациями: инициатива, проект, программа, портфель. *Современные технологии управления*. 3 (15): 1-8.  
Baklanova Ju.O. 2012. Jevoljucija podhoda k proektnomu upravleniju innovacijami: iniciativa, proekt, programma, portfel' [The evolution of the approach to project management of innovation: initiative, project, program, portfolio]. *Sovremennye tehnologii upravlenija*. 3 (15): 1-8. (in Russian)
2. Виханский О.С. 2008. Стратегическое управление: учебник. - М.: Гардарика. С. 87.  
Vihanskij O.S. 2008. Strategicheskoe upravlenie: uchebnik [Strategic management: textbook]. - M.: Gardarika. S. 87.
3. Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения» Постановление Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. № 1640 (с изм. и доп. от 1.03.2018). – URL: Gosudarstvennaja programma Rossijskoj Federacii «Razvitie zdavoohranenija» [State Program of the Russian Federation “Health Care Development” Resolution of the Government of the Russian Federation of December 26, 2017 No. 1640]. *Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 26 dekabrja 2017 g. № 1640 (s izm. i dop. ot 1.03.2018)*. – URL. (in Russian)
4. Грей К.Ф., Ларсон Э.У. 2007. Управление проектами. – М., Дело и Сервис, 608 с.  
Grej K.F., Larson Je.U. 2007. Upravlenie proektami [Project management]. – M., Delo i Servis, 608s. (in Russian)
5. Котлер Ф. 2015. Маркетинг от А до Я. 80 концепций, которые должен знать каждый менеджер. – М., Альпина Пабlishерз, 335 с.  
Kotler F. 2015. Marketing ot A do Ja. 80 koncepcij, kotorye dolzhen znat' kazhdyj menedzher [Marketing from A to Z. 80 concepts that every manager should know]. – M., Al'pina Pablisherz, 335 s. (in Russian)
6. Локк Д. 2014. Управление проектами. – М., НИППО, 253 с.  
Lokk D. 2014. Upravlenie proektami [Project management]. – M., NIPPO, 253 s. (in Russian)
7. Мазур И.И. 2011. Управление проектами. – М., Экономика, 574 с.  
Mazur I.I. 2011. Upravlenie proektami [Project management]. – M., Jekonomika, 574 s. (in Russian)
8. Меняев М.Ф. 2015. Управление проектами. – М., Омега-Л, 276 с.  
Menjaev M.F. 2015. Upravlenie proektami [Project management]. – M., Omega-L, 276 s. (in Russian)
9. Мескон М., Альберт М., Хедоури Ф. 2006. Основы менеджмента. М.: Вильямс. С.53.  
Meskon M., Al'bert M., Hedouri F. 2006. Osnovy menedzhmenta [Management bases]. M.: Vil'jams. S.53.



10. О'Коннэл Ф. 2013. Как успешно руководить проектами. Серебряная пуля. – М.: Кудиц-образ, 336 с.

O'Konnel F. 2013. Как uspešno rukovodit' proektami. Serebrjanaja pulja [How to successfully manage projects]. – М.: Kudic-obraz, 336 s. (in Russian)

11. Орлов А.И. 2011. Экспертные оценки. Организационно-экономическое моделирование. – М., МГТУ, Ч.2. 486 с.

Orlov A.I. 2011. Jekspertnye ocenki. Organizacionno-jekonomicheskoe modelirovanie [Expert evaluation. Organizational and economic modeling]. – М., MGTU, Ch.2. 486 s. (in Russian)

12. Портных В.В. 2013. Стратегия бизнеса. – М., Дашков и К, 276 с.

Portnyh V.V. 2013. Strategija biznesa [ ]. – М., Dashkov i K, 276 s. (in Russian)

13. Постановление правительства Белгородской области от 31 мая 2010 года №202-пп «Об утверждении Положения об управлении проектами в органах исполнительной власти и государственных органах Белгородской области» (в ред. постановлений правительства Белгородской области от 30.10.2010 N 369-пп, от 25.04.2011 N 155-пп, от 05.12.2011 N 447-пп). – URL: <http://belg-gov.ru/doc/12980>

Postanovlenie pravitel'stva Belgorodskoj oblasti ot 31 maja 2010 goda № 202-pp «Ob utverzhdenii Polozhenija ob upravlenii proektami v organah ispolnitel'noj vlasti i gosudarstvennyh organah Belgorodskoj oblasti» [Resolution of the Government of the Belgorod Region of May 31, 2010 No. 202-pp “On Approval of the Regulations on Project Management in the Executive Bodies and State Bodies of the Belgorod Region”] (v red. postanovlenij pravitel'stva Belgorodskoj oblasti ot 30.10.2010 N 369-pp, ot 25.04.2011 N 155-pp, ot 05.12.2011 N 447-pp). – URL: <http://belg-gov.ru/doc/12980>. (in Russian)

14. Прогноз социально-экономического развития Российской Федерации на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов (разработан Минэкономразвития РФ). – URL: <https://bazanra.ru/minekonomrazvitiia-rossii-prognoz-ot01012017-h3831886/>

Prognoz social'no-jekonomicheskogo razvitija Rossijskoj Federacii na 2017 god i na planovyj period 2018 i 2019 godov [Forecast of the socio-economic development of the Russian Federation for 2017 and for the planning period of 2018 and 2019] (razrabotan Minjekonomrazvitija RF). – URL: <https://bazanra.ru/minekonomrazvitiia-rossii-prognoz-ot01012017-h3831886/> (in Russian)

15. Проектно-ориентированная подготовка управленческого персонала медицинских организаций в период модернизации российского здравоохранения / под общ. ред. Н.В. Хан. – М.: Перо, 2014. – 100 с.

Proektno-orientirovannaja podgotovka upravlencheskogo personala medicinskih organizacij v period modernizacii rossijskogo zdavoohranenija [Project-oriented training of management personnel of medical organizations in the period of modernization of Russian healthcare] / pod obshh. red. N.V. Han. – М.: Pero, 2014. – 100 s. (in Russian)

16. Сабанов В.И., Дьяченко Т.С., Иваненко В.В. 2014. Организация и управление деятельностью больницы. – Волгоград, ВолГМУ, 140 с.

Sabanov V.I., D'jachenko T.S., Ivanenko V.V. 2014. Organizacija i upravlenie dejatel'nost'ju bol'nicy [Hospital organization and management]. – Volgograd, VolGMU, 140 s. (in Russian)

17. Томсетт Р. 2015. Радикальное управление проектами. – М., Лори, 291 с.

Tomsett R. 2015. Radikal'noe upravlenie proektami [Radical project management]. – М., Lori, 291 s. (in Russian)

18. Ципес Г., Товб А. 2006. Менеджмент проектов. – М., Олимп-Бизнес, 304 с.

Cipes G., Tovb A. 2006. Menedzhment proektov [Management of project]. – М., Olimp-Biznes, 304 s. (in Russian)

19. Чилилов А.М., Пирогов М.В. 2014. Нормативы ресурсного обеспечения здравоохранения. Теория и практика. Главврач. 2: 22-31.

Chililov A.M., Pirogov M.V. 2014. Normativy resursnogo obespechenija zdavoohranenija [Standards for resource provision of health care. Theory and practice]. Teorija i praktika. Glavvrach. 2: 22- 31. (in Russian)

20. Чухраёв А.М., Фраймович В.Б., Овсянников. А.М. 2014. Управление развитием медицинских комплексов ключевой компетенции в российском здравоохранении: методология и опыт проектирования систем эффективного управления. – СПб., Человек, 263 с.

Chuhrajov A.M., Frajmovich V.B., Ovsjannikov. A.M. 2014. Upravlenie razvitiem medicinskih kompleksov kljuchevoj kompetencii v rossijskom zdavoohranenii: metodologija i opyt proektirovanija sistem jeffektivnogo upravlenija [Management of the development of medical complexes of key competence

in Russian healthcare: methodology and experience in designing effective management systems]. – SPb.,Chelovek, 263 s. (in Russian)

21. Шипова В. 2014. Современные подходы к планированию и развитию сети медицинских организаций. Под ред. Р. У. Хабриева. – М., ГЭОТАР-Медиа, 136 с.

Shipova V. 2014. Sovremennye podhody k planirovaniyu i razvitiju seti medicinskih organizacij [Modern approaches to the planning and development of a network of medical organizations]. pod red. R. U. Habrieva. – М., GJeOTAR-Media, 136 s. (in Russian)

22. Югай М.Т., Кадыров Ф.Н. 2012. Внедрение принципов корпоративного менеджмента в управление государственной больницей. Менеджер здравоохранения. 9: 6-9.

Jugaj M.T., Kadyrov F.N. 2012. Vnedrenie principov korporativnogo menedzhmenta v upravlenie gosudarstvennoj bol'nicej [Implementing corporate management principles in public hospital management.]. Menedzher zdravoohranenija. 9: 6-9. (in Russian)

УДК 338.48(571)+615.8(571)

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-600-615

**НОВОСИБИРСК КАК ЦЕНТР РЕГИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ТУРИЗМА:  
ПОТЕНЦИАЛ И АСПЕКТЫ ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ****NOVOSIBIRSK AS A CENTER OF REGIONAL MEDICAL TOURISM:  
POTENTIAL AND IMPLEMENTATION ASPECTS****Н.В. Горошко<sup>1,2</sup>, Е.К. Емельянова<sup>2,3</sup>, Н.Г. Никифорова<sup>2</sup>  
N.V. Goroshko<sup>1,2</sup>, E.K. Emelyanova<sup>2,3</sup>, N.G. Nikiforova<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Новосибирский государственный педагогический университет,  
Россия, 630126, г. Новосибирск, ул. Вилуйская, 28<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет,  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52<sup>3</sup> ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,  
Россия, 630559, Кольцово, Новосибирская область<sup>1</sup> Novosibirsk State Pedagogical University,  
28 Viluyskaya St, Novosibirsk, 630126, Russia<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University,  
52 Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia<sup>3</sup> State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"  
Koltsovo, Novosibirsk region, 630559, Russia

E-mail: goroshko1@mail.ru, emelen1@yandex.ru, natnik@ngs.ru

**Аннотация**

Целью работы являлась оценка современного состояния регионального рынка медицинского туризма Новосибирска и выявление условий его развития и сдерживающих факторов. Показаны перспективы Новосибирска как центра регионального медицинского туризма. Факторами, обуславливающими развитие медицинского туризма в Новосибирске, являются статус города как регионального центра, имидж «столицы Сибири», наличие транспортных узлов, научно-исследовательские институты медико-биологического профиля, национальные и федеральные исследовательские центры медицинской направленности, мощная сеть учреждений здравоохранения. Географическая концентрация научных, образовательных и производственно-промышленных предприятий и учреждений обусловила предпосылки для создания и функционирования Академпарка, биотехнопарка, медицинского промышленного парка, медицинского технопарка. Формированию медицинской инфраструктуры и поддержке медицинского туризма в регионе также способствовало создание «Центра регионального развития» при министерстве экономического развития Новосибирской области. В настоящее время приоритетным направлением экономического развития региона является формирование и функционирование нескольких профильных инновационных кластеров в области медицины (региональный медицинский «Сибирский», бальнеологический «Озерный», научно-производственный «Сибирский наукополис»). Для достижения цели применялись методы обобщения, моделирования, абстрактно-логический, информационный сравнительный анализы.

**Abstract**

This paper examines the current state of regional medical tourism market. The impact of medical tourism on Novosibirsk as regional centre as well as conditions of development and limiting factors are revealed. Factors of causing the development of medical tourism in Novosibirsk are the status of city as regional center, and as the "capital of Siberia", the international airport and large transport and interchange railway junctions. Moreover, numerous research institutes of medical and biological profiles entering into structure of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, and the Russian Federal Service for Surveillance

on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), National and Federal Research Centers of medical orientation form a powerful network of healthcare institutions. Geographical concentration of scientific, educational and industrial enterprises and institutions led to creation and functioning of Academpark, Biotechnology park, Medical Industrial park, Medical Technology park. Formation of medical infrastructure and support of medical tourism in the region were also facilitated by establishing of the Novosibirsk Region State Institution "Center for Regional Development" under the guide of Ministry of Economic Development of the Novosibirsk Region. On basis of this Ministry have been operating the Center for Cluster Development and the Tourist Information Center. Currently, priority direction of region economic development is in functioning of several specialized innovation clusters in the field of medicine (Regional Medical Cluster "Sibirsky", Balneological Cluster "Ozerny", Research and Production Cluster "Siberian Naukopolis", Cluster of Information and Biopharmaceutical Technologies, Industrial Medicinal Technology Cluster).

**Ключевые слова:** медицина и здравоохранение, медицинские услуги, лечебно-оздоровительный туризм, медицинский туризм, региональный туристский центр, медицинский кластер.

**Keywords:** medicine and health care, medical services, health tourism, medical tourism, regional tourist center, medical cluster.

## Введение

Мировой медицинский туризм в настоящее время имеет значимые темпы роста в сравнении с другими секторами туризма. Свыше пятидесяти стран обозначают продвижение медицинского туризма на уровне государственной политики [Марченко, 2013].

Для формирования в стране комплекса медицинских услуг мирового уровня немаловажное значение имеют государственная поддержка и частное инвестирование. Решение данной задачи сопряжено с получением международной аккредитации, сертификатов качества. Необходимо добиться прозрачности статистики клиник, конкурентных цен, политической прозрачности, предсказуемости и стабильности общества, отлично подготовленного опытного медицинского персонала. Важную роль играет наличие медицинских достижений и инноваций, максимально быстрое внедрение новейших методов лечения [Чистобаев, Семенова, 2017].

Постепенно игроком рынка медицинского туризма становится Россия. Но пока наша страна проигрывает и по объёмам, и по привлекательности отрасли. На долю России приходится не более 0,4 % этого рынка. России ещё предстоит многое сделать в сфере здравоохранения для улучшения качества предоставляемых услуг. Но, несмотря на имеющиеся трудности, туристский поток в Россию «за здоровьем» растёт [Программа реиндустриализации экономики Новосибирской области до 2025 года]. По данным Минздрава РФ, в 2016 году помощь в медицинских учреждениях федерального уровня получили 66,4 тыс. иностранцев, три четверти из них амбулаторно. Девальвация курса рубля с 2015 года определила снижение стоимости медицинских услуг в сравнении с зарубежными аналогами и создала специфические предпосылки конкурентного превосходства лечения в России [Горошко, Пацала, 2015].

Несмотря на то, что основной поток как въездного, так и внутреннего медицинского туризма приходится на Европейскую часть России с двумя крупнейшими центрами медицинских услуг – Москву и Санкт-Петербург, в стране существуют региональные центры, достойные внимания. Среди них крупнейшим от Урала до Дальнего Востока является город Новосибирск.

Сегодня приводятся противоречивые данные по темпам развития медицинского туризма в регионе. Отсутствие объективных статистических данных связано, прежде всего, с тем, что пока не отрегулирована система учета медицинскими организациями услуг, оказанных иностранным гражданам, а также жителям других регионов РФ. Отдельные расхождения в публикуемой статистике также можно объяснить нечеткостью формулировок, обилием вариаций и отсутствием жестких рамок в определении медицинского туризма.

В последнее время появляются работы, направленные на рассмотрение вопросов терминологии и типологии лечебно-оздоровительного и медицинского туризма [Бурменко,

2016; Ефимов, Ефимова 2017; Попова, 2017], где даются отечественные и зарубежные подходы к определению этих понятий. При этом в период СССР традиционным и широко представленным являлся «оздоровительный», но не «медицинский» туризм [Ветитнев, 2012].

Популяризация рынка медицинских услуг выстраивается не только на создании программ, направленных на предоставление медицинского сопровождения по организации высококвалифицированной медицинской помощи. Заинтересованность у потребителей могут вызвать познавательные экскурсии и туры медицинской тематики. Подобные предложения можно встретить в Москве и Санкт-Петербурге. Экскурсия для школьников «Москва медицинская» предлагает познакомиться с историей медицинских учреждений и ведущих больниц Москвы (Российской детской клинической больницы, Морозовской детской городской клинической больницы, Детской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова, Университетской детской клинической больницы, МГМУ им. И.М. Сеченова, Марфо-Мариинской Обители Милосердия, Университетской клинической больницы № 2 акушерства и гинекологии им. И.М. Снегирева, МГМУ, Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, Университетской клинической больницы № 1, МГМУ, Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Городской клинической больницы № 23 им. «Медсантруд» ДЗМ (новое название ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»)), узнать основные направления их деятельности, историю создания.

Экскурсия «Петербургские медики и аптекари» знакомит с традициями и историей медицинской науки в Санкт-Петербурге с рассказом о том, как зарождались отечественная медицинская наука и профессиональное обучение, создавались первые лечебные учреждения и органы управления здравоохранением. Экскурсия «Светила медицинской науки» с осмотром старейших медицинских учреждений Санкт-Петербурга (Институт экспериментальной медицины (ФГБНУ «ИЭМ»), госпитальный городок им. Петра Великого, Мариинскую и Обуховскую больницы, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта (ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» СЗО РАМН), Медико-хирургическую академию и Женский медицинский институт) рассказывает об истории отечественной медицины и знаменитых личностях, привнесших значительный вклад в медицину. Экскурсия «Медицинский Петербург» знакомит с традициями и историей медицинской науки в Санкт-Петербурге – городе, где зарождались отечественная медицинская наука и профессиональное обучение, аптечное дело, создавались первые лечебные учреждения и органы управления здравоохранением. Слушателей ждет история создания петровских «гошпиталей», медицинских центров, медицинских вузов.

### Результаты исследования

Медицинский туризм создал новую концепцию современного здравоохранения [Итоги круглого стола, 2014], в результате чего можно выделить ряд основных побудительных мотивов (см. рисунок) [Марченко, 2013].

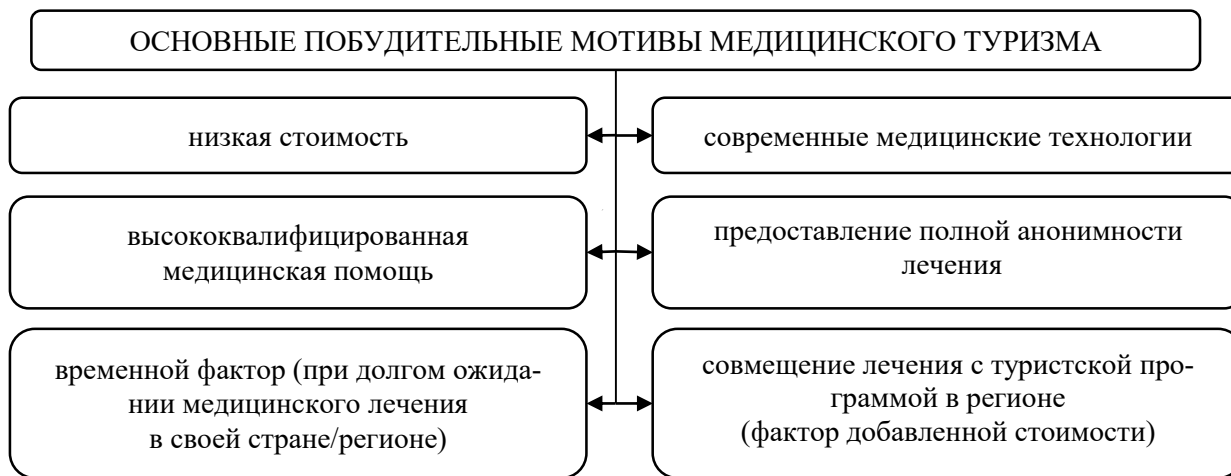
Несмотря на имеющиеся трудности, можно утверждать, что Новосибирск обладает серьезными компетенциями в сфере медицины для оказания медицинских услуг иностранным и иногородним гражданам. В городе сложилась медицинская и сопутствующая ей инфраструктура не только по оказанию консультативной и лечебной помощи, но и способная создать пациентам условия на период реабилитации.

Городское здравоохранение представлено многопрофильными медицинскими центрами, научно-исследовательскими институтами, образовательными учреждениями по подготовке медицинских кадров, узкоспециализированными клиниками, ряд из которых получили признание и известность за пределами региона. В городском здравоохранении заняты более 10 000 врачей различных специальностей (примерно 86 врачей на десять тысяч населения) и около 18 000 специалистов среднего медицинского персонала [Медицина-Новосибирск, 2018].

Своеобразными столпами медицинских возможностей региона являются многопрофильные медицинские учреждения города, например, городские клинические больницы №



1 и 2, Новосибирская клиническая центральная районная больница и одна из самых крупных больниц современного Новосибирска – областная, которая сотрудничает с ведущими медицинскими организациями страны.



Основные побудительные мотивы медицинского туризма  
The main motivations of medical tourism

Приоритетным в сфере региональных медицинских предложений является расширение высокотехнологической медицинской помощи, в первую очередь, по таким наиболее важным профилям, как сердечнососудистая хирургия, травматология и ортопедия, офтальмология, нейрохирургия, онкология.

Помощь в диагностике и лечении онкологических заболеваний является одним из востребованных сегментов регионального рынка медицинских услуг. В настоящее время ситуация со злокачественными новообразованиями в России неутешительная: на конец 2016 года онкозаболеваний выявлено у 2.4 % населения России. За 10 лет (за период с 2006 по 2016 годы) больных стало больше на 20.6 %; 54 % больных – женщины, 46 % – мужчины, 63.1 % – люди пенсионного возраста, 36.3 % относятся к категории трудоспособных граждан [Российский онкологический портал, 2016].

В Новосибирске есть несколько медучреждений, занимающихся лечением онкозаболеваний. В первую очередь, это Новосибирский областной клинический онкологический диспансер (ГБУЗ НСО «НОКОД») и Городской Онкологический Диспансер Новосибирска (при клинической больнице № 1). В городском онкологическом диспансере при городской клинической больнице № 1 проводится научно-исследовательская работа по различным проблемам онкологии.

Также в городе функционирует Центр радиохирургии и лучевой терапии Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина. Учреждение располагает мощной диагностической и лечебной базой. Специалисты учреждения выполняют сложные радиохирургические операции, осуществляют лучевое лечение при самых разных онкологических патологиях, включая труднодоступные опухоли головного мозга.

Востребованными стоматологическими услугами в Новосибирске являются новейшие методы пломбирования, восстановления, протезирования зубов, исправления прикуса, лечения воспалительных и дистрофических заболеваний, позволяющие исправить практически любой дефект. Сеть стоматологических клиник города широко развита и насчитывает около 240 учреждений, направленных на восстановление и придание эстетичного вида полости рта.

Благодаря стремительному развитию науки и высоких технологий набирает популярность такое направление, как эстетическая медицина. К настоящему времени в эстетической медицине имеется уже целый ряд основных направлений, в каждом из которых мно-

жество различных процедур: классическая косметология, инъекционная терапия, аппаратная косметология, лазерная косметология, пластическая хирургия (эстетическая и реконструкционная). Пластическая хирургия востребована не только для поддержания красоты и молодости, но призвана исправлять последствия травм, ожогов, корректировать пороки лица и тела, проводить сложные челюстно-лицевые операции. Услуги эстетической медицины в Новосибирске представлены более чем в 40 медицинских центров.

Одним из динамично формирующихся сегментов медицинского туризма становится репродуктивный туризм, сферой интереса которого, прежде всего, является изучение нормальной репродуктивной функции человека, а также патологических состояний, чреватых бесплодием. По данным Всемирной организации здравоохранения по анатомическим, генетическим, эндокринным и иммунологическим причинам бесплодны 5 % популяции, а в России, по данным Научного центра акушерства и гинекологии Минздрава РФ, бесплодны 7–8 млн российских женщин и 3–4 млн мужчин [Джамалудинова, Гонян, 2017].

В Новосибирске насчитывается более 30 центров планирования семьи, репродуктивных центров, в том числе выполняющих процедуру экстракорпорального оплодотворения. Одной из ведущих организаций в этой сфере выступает Новосибирский городской клинический перинатальный центр, который представляет современное учреждение перинатологии, акушерства, гинекологии и неонатологии, оказывающее специализированную высокотехнологическую стационарную, амбулаторную, консультативно-диагностическую и медико-реабилитационную помощь [Медицина-Новосибирск, 2018].

У активно работающих людей, испытывающих постоянный дефицит времени, которые могут позволить себе, зачастую, только краткосрочный отдых, получает признание программа экспресс-диагностики – "check-up" – комплексное обследование организма в течение одного дня. "Check-up" основана на применении современных технологий в медицинской диагностике. Подобный подход позволяет выявлять патологические изменения в организме на ранних стадиях, что делает их лечение более эффективным. Программа "Check-up" включает тесты и исследования, консультацию специалистов с учетом возраста, пола и риска возникновения определенных заболеваний.

На региональном рынке медицинских услуг набирает популярность услуга «Второе мнение», позволяющая людям, присылающим свои медицинские выписки, получить заочную консультацию специалистов с целью подтвердить или опровергнуть поставленный диагноз, метод и технологию его лечения. Подобная услуга охватывает множество направлений: общая хирургия, онкология, гинекология, дерматология, проктология, нейрохирургия, пластическая хирургия и др. Подобная услуга актуальна, когда необходимо:

- получить исчерпывающую информацию по сложному клиническому случаю, требующему мнения нескольких специалистов для постановки диагноза и назначения лечения;
- получить мнение других специалистов о развитии заболевания;
- выяснить, почему болезнь прогрессирует, несмотря на назначенное лечение;
- узнать, существует ли возможность безопасного лечения;
- попасть на прием к специалисту нужного профиля;
- узнать альтернативные варианты лечения, их преимущества;
- получить рекомендации по режиму дня, улучшению качества жизни, реабилитационному периоду;
- получить психологическую помощь и убедиться в том, что лечение правильное.

Значение услуги «Второе мнение» для медицинского туризма имеет двойственный характер. С одной стороны, эта услуга поможет воздержаться, зачастую, от дальних, дорогостоящих поездок, если диагноз и лечение подтверждаются, но, с другой стороны, наоборот стимулирует выбрать оптимальный и эффективный вариант лечения, в том числе за пределами региона проживания. Услуга «Второе мнение» в Новосибирске представлена, например, в Центре Новых Медицинских технологий [Центр Новых Медицинских технологий, 2018].

Уникальность Новосибирска как перспективного регионального центра медицинского туризма обеспечивается тем, что с 1970 года в нем располагаются сибирское отделение медицинских наук и научные учреждения медицинского профиля. В связи с реорганизацией научных учреждений биологической и медицинской направленности, часть из них в настоящее время объединена и входит в состав научных организаций Сибирского отделения Российской академии наук (СО РАН). В 2017 г в состав института цитологии и генетики вошли научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (с клиникой) и научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (с клиникой). В 2018 году в Новосибирске был создан Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, включивший в свой состав институт молекулярной патологии и патоморфологии, научно-исследовательский институт биохимии, научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины (с клиникой). Также институтами медицинской направленности в Новосибирске являются НИИ химической биологии и фундаментальной медицины, НИИ физиологии и фундаментальной медицины (с клиникой), НИИ фундаментальной и клинической иммунологии (с клиникой иммунопатологии), НИИ туберкулеза (с клиникой), НИИ гигиены (с клиникой профпатологии). В Новосибирске созданы также национальные и федеральные исследовательские центры: Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина (бывший научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина), Федеральный центр нейрохирургии, Международный томографический центр СО РАН, Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства, Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова. Министерство экономического развития Новосибирской области в 2016 году определило медицинский туризм в качестве основного направления развития туристского кластера региона [Центр кластерного развития Новосибирской области, 2018].

Кластерная политика, реализуемая в регионе, является частью стратегии социально-экономического развития Новосибирской области на период до 2025 года. Региональными точками роста в области медицины служат несколько кластеров. Объединяясь в кластеры по такой специфике, как медицинский туризм, учреждения могут предоставить максимально широкий комплекс услуг для такого рода пациентов.

В различной степени проработанности в регионе сейчас находятся несколько профильных кластеров. С 2013 года реализуется инвестиционный проект по созданию санаторно-туристского бальнеологического «Озерного кластера» (на озере Карачи). С 2016 года постановлением правительства России кластер включен в перечень мероприятий Федеральной целевой программы «Развитие внутреннего и въездного туризма в Российской Федерации (2011–2018 годы)» [Туристский портал Новосибирской области, 2018].

Специально для иностранцев с целью стимулирования развития въездного туризма планируется создание регионального медицинского кластера «Сибирского»; опорной точкой программы развития при этом станет Новосибирск (с включением учреждений Томска).

Научно-производственный кластер «Сибирский наукополис» на основе инновационного территориального кластера информационных и биофармацевтических технологий Новосибирской области представляет собой комплекс взаимосвязанных предприятий и организаций, преимущественно расположенных в Академгородке и наукограде Кольцово, и объединяет такие отраслевые направления, как информационные технологии, биотехнологии и биофармацевтику, высокотехнологичную медицину. Центральными объектами, обеспечивающими инновационную составляющую для кластеров, являются: Академпарк (технопарк Академгородка), Биотехнопарк (наукоград Кольцово), Медицинский технопарк и Медицинский промышленный парк.

В перспективе планируется создание медико-биологического парка на базе ФГБУ «НИИ патологии кровообращения» имени академика Е.Н. Мешалкина с направлением на развитие специализированной высокотехнологичной медицинской помощи, включающей медицинское производство и медицинские услуги с применением инновационных и ресурсоёмких методов лечения, научно обоснованной эффективности. ФГБУ «НИИ патологии кровообращения» имени академика Е.Н. Мешалкина – один из ведущих кардиоцентров страны, является единственным комплексным кардиохирургическим и кардиологическим центром на всем пространстве от Урала до Камчатки.

Проект создания промышленно-медицинского парка на основе ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» имени Я.Л. Цивьяна (НИИТО) является завершающим этапом создания комплексной инновационной платформы для развития новаторских проектов в сфере научной и прикладной медицины и здравоохранения по направлению «ортопедия» [Программа реиндустриализации экономики Новосибирской области до 2025 года]. Кроме научных учреждений медицинского профиля, Новосибирск обладает уникальной площадкой для «рождения» и дальнейшего внедрения инноваций – медицинским технопарком, функционирующим с 2012 года на базе НИИТО и имеющим статус регионального медико-технологического кластера [Медицинский технопарк. Инновационный медико-технологический центр, 2018]. Элементы этого комплекса позволят резидентам-инноваторам обеспечить превращение научной идеи в конкурентоспособную медицинскую продукцию или услугу. Специализированная инфраструктура развития инновационных медицинских технологий замкнутого цикла включает центр прототипирования, инженеринговый центр, инновационную клинику и медицинский промышленный парк.

Центр прототипирования служит для создания прототипа инновационного продукта или медицинской технологии (фаза перехода от научной идеи к образцу). Центр инженеринга (ИМТЦ) сопровождает инновационную компанию на этапе перехода от производства прототипа до серийного производства и включает в себя комплекс специализированных медицинских площадей, а именно лечебные, реанимационные палаты, операционные залы, диагностические и поликлинические площади, которые дополнены инфраструктурой создания самих медицинских продуктов по пяти ключевым направлениям (таргетные технологии, инструментальные средства диагностики и лечения, новые материалы, регенеративные технологии, информационные технологии в медицине). Главными направлениями деятельности ИМТЦ являются 3D-печать в медицине (разработка и производство индивидуальных медицинских изделий – имплантов, протезов), создание биodeградируемых матриц для ткане-инженерных конструкций, ДНК-микрочипов, аппаратно-программных комплексов для восстановления двигательных функций у пациентов после травм и хирургических операций, проведение доклинических и клинических испытаний. Одними из самых показательных результатов работы ИМТЦ являются создание композиционного костно-керамического имплантата на основе керамического материала системы оксид циркония-оксид алюминия и биорезорбируемой клеточной 3D-матрицы [Инжиниринговый медико-технологический центр медицинского Технопарка, 2018].

Инновационная клиника служит для апробирования и внедрения новаций в сфере медицинских продуктов и технологий, допущенных к использованию в практическом здравоохранении (8 операционных, поликлинический прием на 200 тыс. пациентов в год, диагностический прием на 120 тыс. пациентов в год, реабилитационный центр на 12 тыс. пациентов в год).

В тесном сотрудничестве с ИМТЦ работает НИИТО, в структуре которого 9 клинических отделений и специализированные учреждения (ортопедический и реабилитационный центры, региональный центр высоких медицинских технологий, школа-санаторий для детей больных сколиозом). При взаимодействии с Институтом клинической иммунологии,

Сибирским лазерным центром, Институтом лазерной физики, Новосибирским государственным медицинским университетом разрабатываются новые направления в лечении нейроонкологических больных.

Одним из поставщиков искусственных суставов в НИИ травматологии и ортопедии является новосибирский производитель «НЭВЗ-Керамикс», выпускающий эндопротезы, имплантаты, имплантируемые системы, их элементы на основе нанокерамики, служащие в два раза дольше по сравнению с металлическими. Изделия состоят из наноструктурированной композиционной высокоплотной или пористой керамики, имеют биосовместимое покрытие из наноструктурированного гидроксипатита кальция, при этом могут успешно использоваться в терапии заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата человека, в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

В ближайшей перспективе предприятие планирует занять до 20 % внутрироссийского рынка эндопротезов тазобедренного сустава и готовится к выпуску эндопротезов коленных суставов. Сотрудничество между НИИ медицинского профиля Новосибирска обеспечивает открытие и внедрение в практику новых методов лечения, которые привносятся в клиники. Так, после эндопротезирования тазобедренного сустава с целью профилактики перипротезной инфекции может применяться терапия с помощью бактериофагов, разработанная совместно ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» им. Я.Л. Цивьяна и ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины [Козлова и др., 2013; Самохин и др., 2016; Тикунова и др., 2017]. Также в Новосибирских научных учреждениях ведутся разработки технологий получения вакцин против актуальных заболеваний неинфекционной [Иванова и др., 2005; Селедцова и др., 2011] и инфекционной природы (оспы, вирусного гепатита В, ВИЧ-инфекции, клещевого энцефалита и др.) [Белавин и др., 2017; Максюттов и др., 2017; Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», 2018].

В наукограде Кольцово, расположенном в пригороде Новосибирска, находится Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) – один из ключевых научных вирусологических и биотехнологических центров России, организованный в 1974 г. В его состав входит филиал – Институт медицинской биотехнологии, расположенный в городе Бердске Новосибирской области. Фундаментальные научные работы ГНЦ ВБ «Вектор» направлены на исследования в области генетической инженерии, эпидемиологии, молекулярной биологии, вирусологии, бактериологии, микологии и других. Прикладные исследования Центра ориентированы на разработку эффективных средств и методов профилактики, лечения и диагностики инфекционных заболеваний, создание и совершенствование биотехнологических производств, противодействия биоугрозам. Инновационными продуктами ГНЦ ВБ «Вектор» являются мультиплексные тест-системы для выявления возбудителей инфекций, передающихся через укусы кровососущих паразитов, мультиплексные тест-системы для обнаружения возбудителей кишечных инфекций, вакцины против социально значимых и особо опасных вирусных заболеваний, новые лекарственные формы на основе достижений нанотехнологии, противовирусные и противоопухолевые препараты, новые методы дифференциальной диагностики соматических болезней с использованием диэлектрофореза, математические модели распространения эпидемий [Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», 2018]. Кроме ГНЦ ВБ «Вектор» на территории наукограда располагаются инновационный центр Кольцово, более 15 предприятий медико-биотехнологической направленности, а также бизнесинкубатор и биотехнопарк с инжиниринговым центром коллективного пользования.

МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С. Н. Федорова в городе Новосибирск представляет один из десяти филиалов, имеющих в стране (Волгоградский, Иркутский, Калужский, Краснодарский, Новосибирский, Оренбургский, Санкт-Петербургский, Тамбовский, Хабаровский, Чебоксарский). Однако из одиннадцати центров восемь сосредото-



чены в европейской части России, и лишь три – в Сибири и Дальнем Востоке. Центр предлагает лучшие достижения мировой науки на сегодняшний день. Здесь лечат любые заболевания глаз [МНТК «Микрохирургия глаза» им. Академика С. Н.Фёдорова, 2018].

Выявить позитивные аспекты и сдерживающие факторы, влияющие на развитие регионального медицинского туризма, позволяет SWOT-анализ (см. таблицу).

SWOT-анализ потенциала Новосибирска  
как центра развития регионального медицинского туризма  
SWOT analysis of the potential of Novosibirsk as a center  
for the development of regional medical tourism

Сильные стороны	Слабые стороны
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Статус центра Сибирского Федерального округа (СФО) и развитая институциональная структура федеральных и региональных государственных органов, имидж «столицы Сибири».</li> <li>2. Реализация стратегии социально-экономического развития Новосибирской области на период до 2025 г.</li> <li>3. Выгоды транспортно-географического положения города</li> <li>4. Наличие крупнейшего в регионе международного аэропорта.</li> <li>5. Низкий уровень социальной конфликтности населения.</li> <li>6. Развитая образовательная база, обогащаемая интеллектуальной средой.</li> <li>7. Наличие мощной сети учреждений здравоохранения.</li> <li>8. Наличие научно-исследовательских учреждения для разработки новых методик лечения и диганостик различных заболеваний, инновационных технологий и реализации в сфере практической медицины (например, Новосибирский Медицинский технопарк, Институт медицинской техники и новых технологий, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Институт цитологии и генетики СО РАН, Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Научно-исследовательский институт туберкулеза и пр.).</li> <li>9. Наличие образовательных учреждений для подготовки специалистов в сфере медицины и здравоохранения (ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», ГАПОУ НСО Новосибирский медицинский колледж, Городской центр Образования и Здоровья «Магистр», Центр интенсивных технологий в образовании и медицине и пр.).</li> <li>10. Оснащенность клиник передовым диагностическим и терапевтическим оборудованием, которое дает возможность проводить клинические исследования, а также высокоэффективные реабилитационные и лечебные процедуры.</li> <li>11. Высокая квалификация профильных докторов.</li> <li>12. Для въездного международного медицинского туризма привлекательны низкие российские цены на медицинские услуги по сравнению с зарубежными аналогами в условиях снижения курса рубля.</li> <li>13. Во внутреннем медицинском туризме сравнительно невысокая стоимость медицинских услуг в регионе на фоне федеральных центров (Москва, Санкт-Петербург).</li> <li>14. Сохранение анонимности во время лечения.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Слабое развитие медицинской и сопутствующей инфраструктуры.</li> <li>2. Отсутствие поддержки туристического бизнеса со стороны органов местного самоуправления муниципальных районов Новосибирской области.</li> <li>3. Отсутствие взаимодействия туроператоров с междучреждениями, страховыми компаниями и местными органами власти в продвижении подобного турпродукта.</li> <li>4. Отсутствие поддержки туристического бизнеса со стороны органов власти.</li> <li>5. Отсутствие специального законодательства на поддержку данного вида туризма.</li> </ol>

Окончание таблицы

Возможности	Угрозы
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Привлечение государственных инвестиций в развитие медицинского туризма в регионе.</li> <li>2. Близость к субъектам РФ, имеющим высокий покупательский спрос.</li> <li>3. Широкие возможности организации транспортного и туристского транзита.</li> <li>4. Создание имиджа пассионарного города.</li> <li>5. Появление дополнительных рабочих мест.</li> <li>6. Расширение комплекса предлагаемых медицинских услуг.</li> <li>7. Занятие собственной оригинальной ниши на рынке предоставления медицинских услуг и обеспечение надежной конкурентоспособности туристского продукта.</li> <li>8. Возможность формирования межрегиональных медицинских туристских проектов.</li> <li>9. Разработка и продвижение новых проектов в сфере здравоохранения.</li> <li>10. Повышение уровня информационной обеспеченности.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Удаленное положение по отношению к важным центрам России, Европы и мира.</li> <li>2. Низкий уровень развития специализированной инфраструктуры на организационном, диагностическом, реабилитационном этапах.</li> <li>3. Низкий уровень интеграции туристических объектов в систему досуговых мероприятий медицинских туристов.</li> <li>4. Создание / развитие туристской инфраструктуры в регионах-конкурентах.</li> <li>5. Невысокий спрос из-за нестабильной социально-экономической ситуации в стране.</li> </ol>

Результаты анализа показывают, что основными барьерами развития медицинского туризма в регионе являются репутационные издержки системы отечественного здравоохранения и слабая узнаваемость региона как туристического вообще и медицинского туризма в частности (отсутствие медицинских виз, информационные и языковые ограничения и т. п.). Однако в перспективе предполагается, что работа с иностранцами будет вестись как через централизованную организацию медицинского туризма (как, например, в Южной Кореи), так и через создание международных отделов при стационарах (как в Германии).

### Обсуждение результатов

Регион, как и вся страна на сегодня, в сфере предложений на рынке медицинского туризма находится в самом начале пути. Новосибирск обладает большой научной базой, внушительным количеством исследовательских институтов с клиниками биологической и медицинской направленности. Создание и развитие кластера высокотехнологичной медицины, промышленного медицинского и медико-биологического парков в Новосибирской области обеспечит зарождение и реализацию инновационных проектов в области медицины, формирование новых продуктов, что, несомненно, положительно скажется на имидже и привлекательности региона для внутреннего и международного туризма.

Для дальнейшего развития медицинского направления в Новосибирске требуются повышение качества и расширение спектра предоставляемых услуг, внедрение современных и инновационных способов диагностики и лечения заболеваний, развитие телемедицины и удаленных консультаций с врачами, глубокая интеграция туристических объектов в досуговые мероприятия медицинских туристов и лиц, их сопровождающих, информирование, продвижение медицинской помощи, оказываемой в Новосибирске, в мировое сообщество.

Специалисты в области туризма подчеркивают важность государственно-частного партнерства – практика и опыт зарубежных стран и других регионов страны, несомненно, пригодятся для Новосибирска [Пелих, 2012]. Но наиболее важными в настоящее время, по



мнению экспертов в области медицинского туризма, являются вопросы взаимодействия туроператоров с медучреждениями, страховыми компаниями и местными органами власти, поддержка туристского бизнеса со стороны органов власти [Герасимов, 2015; Шипилова, 2015].

Чтобы лечение привлекало больше медицинских туристов как из-за рубежа, так и из регионов РФ и способствовало развитию медицинского туризма, необходимо реализовать ряд задач:

1. Предоставлять услуги комплексно, то есть помимо основного лечения пациента, предлагать транспортировку из аэропорта, жилье для сопровождающих пациента родственников и близких; также необходимо обеспечивать оптимальные условия для тяжелобольных граждан.

2. Проработать юридический аспект заключения договоров, особенностей страхования в медицинской отрасли.

3. Организовать сотрудничество с ассистанс-компаниями (вплоть до предоставления индивидуального медицинского консьержа со знанием иностранных языков).

4. Овладеть технологией эффективных продаж медицинских туров, сбора пакета необходимых документов в подготовительном этапе и профессионального сопровождения пациента.

5. Готовить высококвалифицированных медсестер со знанием иностранных языков для выхаживания послеоперационных больных.

6. Налаживать деловые связи с глобальными ассистанс-компаниями, занимающимися помощью гражданам в организации лечения в других регионах (странах).

7. Создать возможность интеграции туристических объектов в систему досуговых мероприятий медицинских туристов.

На сегодня одной из приоритетных задач является выход медицинских учреждений города и региона на внешний рынок медицинских услуг. Для этого необходимо выстроить целую систему по привлечению туристов (специализированные сайты, информационные буклеты, контактные центры, штат переводчиков) и сопутствующую инфраструктуру (гостиницы, транспорт, медицинское страхование, постгарантийное обслуживание).

Доврачебная работа с потребителем может быть организована медицинскими учреждениями или в сотрудничестве со специальными компаниями, которые учтут все аспекты поездки, включая полный пакет документов, подбор медицинского учреждения, оформление визы, трансфер, при необходимости организацию сопровождения пациента и прочие услуги. Показателен опыт петербургской туристской компании «Леранта», которая предлагает программу «Медицинский туризм в Санкт-Петербурге». Она направлена на предоставление медицинского сопровождения по организации высококвалифицированной медицинской помощи в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга.

Особое значение в работе с потребителем отводится фарм-турам (ознакомительным турам) медицинской направленности, которые ставят целью показать людям, желающим отправиться на лечение за пределы своего региона, все плюсы и достоинства конкретного места или страны, помочь выбрать наиболее лучший, оптимальный вариант из возможных. Личное посещение является эффективным способом знакомства с клиниками и работой их международных отделов.

К сожалению, в настоящее время в Новосибирской области туристские компании, проявляющие интерес к медицинскому туризму, ориентированы в первую очередь на выездной туризм. Так, туристская компания «Олимпия-Райзен-Сибирь» организовала центр медицинского и лечебно-оздоровительного туризма «Orsib Med» для организации поездок в ведущие медицинские центры Германии, Израиля, Южной Кореи, Китая и многих других стран.

Важной составляющей успешного продвижения медицинского туризма в регионе является информационная поддержка в СМИ, электронных ресурсах, в сети Интернет. Клиникам необходимо создавать информационные сайты на нескольких языках, горячую



линию связи. Набирают популярность виртуальные экскурсии по медучреждениям. Например, новосибирская многопрофильная клиника «Претор» на своем сайте представила 3D тур – виртуальную экскурсию, объединяющую несколько 3D-панорам, по которым можно передвигаться от одного трехмерного объекта к другому. Подобное наполнение сайта клиники представляет новое направление в сфере компьютерной рекламы. В виртуальном туре у зрителя создана иллюзия присутствия в офисе медицинского учреждения, лечебных кабинетов амбулаторно-диагностического центра, хирургического и терапевтического стационара.

Авторитетной поддержкой информационного продвижения возможностей медицинских учреждений за пределы региона являются региональные туристско-информационные порталы. Так, на базе Государственного казенного учреждения Новосибирской области «Центр регионального развития» в 2016 году открыт туристско-информационный центр Новосибирской области и создан «Туристский портал Новосибирской области», куда включен, в том числе, раздел «Отдых и лечение» с перечислением основных санаториев, профилакториев и пансионатов, а также медицинских учреждений, являющихся ключевыми для региона.

Новосибирск обладает необходимыми ресурсами (учреждениями медицинской помощи, медицинской науки и подготовки медицинских кадров) для проведения подобных экскурсий, которые вызовут интерес не только среди учащихся в целях профессионального самоопределения, но и для всех любознательных и активных людей, кого привлекает история как своего региона, так и тех мест, которые запланированы для посещения.

Требуется системная фундаментальная работа по внедрению лучших практик, технологий, открытий, компетенций отечественного медицинского сектора, усиление маркетинговой и сервисной функции медицины [Грошев, 2017].

### Выводы

Региональный рынок медицинского туризма Новосибирска находится в начальной стадии формирования, однако имеются хорошие перспективы для его развития. Платформой медицинского туризма Новосибирска служат транспортные узлы, национальные и федеральные исследовательские центры, НИИ медицинской направленности, мощная сеть учреждений здравоохранения, пространственная концентрация научных, образовательных и производственных учреждений (Академпарк, биотехнопарк, медицинский технопарк), поддержка со стороны министерства экономического развития Новосибирской области. Сдерживающими развитие медицинского туризма факторами в Новосибирске являются слабое развитие сопутствующей инфраструктуры, удаленное положение по отношению к важным центрам России, Европы и мира, низкий уровень интеграции туристических объектов в систему досуговых мероприятий медицинских туристов.

### Список литературы References

1. Белавин П.А., Кунук Д.А., Протопопова Е.В., Локтев В.Б., Дейнеко Е.В. 2017. Создание кандидатной вакцины против клещевого энцефалита на основе гибридного рекомбинантного flagG-protE-белка. Вавиловский журнал генетики и селекции. 21 (8): 986-992.

Belavin P.A., Kunyk D.A., Protopopova E.V., Loktev V.B., Dejneko E.V. 2017. Sozdanie kandidatnoj vakciny protiv kleshchevogo ehncefalita na osnove gibridnogo rekombinantnogo flagG-protE-belka [Creation of candidate vaccine against tick-borne encephalitis on the basis of hybrid recombinant flagG-protE-protein]. Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii. 21 (8): 986-992. (in Russian)

2. Бурменко Т.А. 2016. К вопросу о содержании понятия «оздоровительный туризм». Известия Иркутской государственной экономической академии. 26 (1): 42-49.

Burmenko T.A. 2016. K voprosu o sodержanii ponyatiya «ozdorovitel'nyj turizm» [To the question about the meaning of "health tourism"]. Izvestiya Irkutskoj gosudarstvennoj ehkonomicheskoy akademii. 26 (1): 42-49. (in Russian)



3. Ветитнев А.М., Дзюбина А.В., Торгашева А.А. 2012. Лечебно-оздоровительный туризм: вопросы терминологии и типологии. Вестник Сочинского государственного университета туризма и курортного дела. 2 (20): 50–56.

Vetitnev A.M., Dzyubina A.V., Torgasheva A.A. 2012. Lechebno-ozdorovitel'nyj turizm: voprosy terminologii i tipologii [Health tourism: issues of terminology and typology]. Vestnik Sochinskogo gosudarstvennogo universiteta turizma i kurortnogo dela. 2 (20): 50–56. (in Russian)

4. Герасимов П.А. 2015. Современные тенденции развития мирового рынка медицинских услуг. Дис. ... канд.эконом. наук. Москва, 185.

Gerasimov P.A. Sovremennye tendencii razvitiya mirovogo rynka medicinskih uslug [Modern tendencies of development of the world market of medical services]. Dis. ... kand.ehkonom.science. Moscow, 185. (in Russian)

5. Горошко Н.В., Пацала С.В. 2015. Новосибирск как ворота в туристскую Сибирь: возможности или иллюзия. Вестник Кемеровского государственного университета. 2 (62) 7: 30–37.

Goroshko N.V., Pacala S.V. 2015. Novosibirsk kak vorota v turistskuyu Sibir': vozmozhnosti ili illyuziya [Novosibirsk as the gateway to Siberia tourism: opportunity or illusion]. Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta 2 (62) 7: 30–37. (in Russian)

6. Горошко Н.В., Пацала С.В. 2018. Россия на мировом рынке медицинского туризма. Электронный научно-методический журнал Омского ГАУ. 1 (12) URL: <http://ejournal.omgau.ru/images/issues/2018/1/00493.pdf>. ISSN 2413-4066 (Дата обращения: 6.05.2018).

Goroshko N.V., Pacala S.V. 2018. Rossiya na mirovom rynke medicinskogo turizma [Russia on the world market of medical tourism]. Ehlektronnyj nauchno-metodicheskij zhurnal Omskogo GAU. 1 (12). Available at: <http://ejournal.omgau.ru/images/issues/2018/1/00493.pdf>. ISSN 2413-4066 (accessed: 6.05.2018). (in Russian)

7. Грошев И.В., Краснослободцев А.А. 2017. Мировой рынок медицинского туризма. Мировая экономика и международные отношения. 61 (10): 87–95.

Groshev I. V., Krasnoslobodcev A.A. 2017. Mirovoj ryok medicinskogo turizma [World market of medical tourism]. Mirovaya ehkonomika i mezhdunarodnye otnosheniya 61 (10): 87–95 (in Russian)

8. Джамалудинова А.Ф., Гонян М.М. 2017. Репродуктивное здоровье населения России. Молодой ученый. Вспомогательные репродуктивные технологии. 14.2 (148.2): 10-13.

Dzhamaludinova A.F., Gonyan M.M. 2017. Reproduktivnoe zdorov'e naseleniya Rossii [Reproductive health of the population of Russia]. Molodoy uchenyj. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii. 14.2 (148.2): 10-13. (in Russian)

9. Ефимов С.А., Ефимова А.С. 2017. Лечебно-оздоровительный, лечебный и оздоровительный туризм: уточняем понятийно-терминологический аппарат. Вестник физиотерапии и курортологии 23 (4): 155-160.

Efimov S.A., Efimova A.S. Lechebno-ozdorovitel'nyj, lechebnyj i ozdorovitel'nyj turizm: utochnyаем ponyatijno-terminologicheskij apparat [Therapeutic recreation, Wellness and medical tourism: update conceptual and terminological apparatus]. Vestnik fizioterapii i kurortologii 23 (4): 155-160. (in Russian)

10. Иванова И.П., Селедцов В.И., Банул Н.В., Самарин Д.М., Селедцова Г.В., Савкин И.В., Ширинский В.С., Пронкина Н.В., Козлов В.А. 2005. Получение Т-клеточной вакцины и ее применение для лечения рассеянного склероза. Медицинская иммунология. 7(1): 27-32.

Ivanova I.P., Seledcov V.I., Banul N.V., Samarin D.M., Seledcova G.V., Savkin I.V., Shirinskij V.S., Pronkina N.V., Kozlov V.A. 2005. Poluchenie T-kletochnoj vakciny i ee primenenie dlya lecheniya rasseyannogo skleroza [Production of T-cell vaccine and its application for treatment of multiple sclerosis]. Medicinskaya immunologiya 7(1): 27-32. (in Russian)

11. Инжиниринговый медико-технологический центр медицинского Технопарка (ИМТЦ МТ) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rcimt.ru/o-tcentre> (Дата обращения: 6.05.2018).

Inzhiniringovyy mediko-tekhnologicheskij centr medicinskogo Tekhnoparka (IMTC MT) [Engineering medical technology center of medical Technopark]. Available at: <http://www.rcimt.ru/o-tcentre> (Date accessed: 6.05.2018). (in Russian).

12. Справочная Сибири. Информационный портал [Электронный ресурс]. URL: [http://sicenter.ru/catalog/nskoblast/zdorovie/Rodilnyie\\_doma.\\_Perinatalnyie\\_tsentry/perinatcentr](http://sicenter.ru/catalog/nskoblast/zdorovie/Rodilnyie_doma._Perinatalnyie_tsentry/perinatcentr) (Дата обращения: 6.05.2018).

Spravochnaya Sibiri. Informacionnyj portal. [Information portal. Reference Siberia]. Available at: [http://sicenter.ru/catalog/nskoblast/zdorovie/Rodilnyie\\_doma.\\_Perinatalnyie\\_tsentry/perinatcentr](http://sicenter.ru/catalog/nskoblast/zdorovie/Rodilnyie_doma._Perinatalnyie_tsentry/perinatcentr) (Date accessed: 6.05.2018). (in Russian)

13. Итоги круглого стола по медицинскому туризму "Медицинский туризм. Настоящее и будущее". TTG.RUSSIA. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ttg-russia.ru/shows/itogi-kruglogo-stola-po-meditsinskomu-turizmu-meditsinskiy-turizm-nastoyashchee-i-budushchee.html> (Дата обращения: 10.03.2018).

Itogi kruglogo stola po medicinskomu turizmu "Medicinskiy turizm. Nastoyashchee i budushchee" [Results of the round table on medical tourism " Medical tourism. Present and future "]. TTG.RUSSIA. Available at: <http://www.ttg-russia.ru/shows/itogi-kruglogo-stola-po-meditsinskomu-turizmu-meditsinskiy-turizm-nastoyashchee-i-budushchee.html>. (Date accessed 10.03.2018). (in Russian)

14. Козлова Ю.Н., Репин В.Е., Майборodin И.В. 2013. Специфический бактериофаг для лечения хирургической инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в эксперименте. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 6 (4) 21: 425-431.

Kozlova Yu.N., Repin V.E., Majborodin I.V. 2013. Specificicheskiy bakteriofag dlya lecheniya hirurgicheskoy infekcii, vyzvannoj *Pseudomonas aeruginosa*, v ehksperimente [Specific bacteriophage for the treatment of surgical infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in the experiment]. Vestnik ehksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. 6 (4) 21: 425-431. (in Russian)

15. Максютов Р.А., Якубицкий С.Н., Колосова И.В., Щелкунов С.Н. 2017. Сравнение кандидатных вакцин нового поколения против ортопоксвирусных инфекций человека. Acta Naturae. 9 (2): 93-99.

Maksyutov R.A., Yakubickij S.N., Kolosova I.V., Shchelkunov S.N. Sravnenie kandidatnyh vakcin novogo pokoleniya protiv ortopoksvirusnyh infekcij cheloveka [Comparison of candidate vaccines of new generation against orthopox virus human infections]. Acta Naturae. 9 (2): 93-99. (in Russian)

16. Марченко О.Г. 2013. Мировой медицинский туризм смещается в страны АТР. Современные проблемы науки и образования. 6.

Marchenko O.G. 2013. Mirovoj medicinskiy turizm smeshchaetsya v strany ATR. [World medical tourism is shifting to Asia-Pacific countries] Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 6. (in Russian).

17. Медицинский технопарк. Инновационный медико-технологический центр [Электронный ресурс]. URL: <http://www.imtcenter.ru/> (Дата обращения: 6.05.2018).

Medicinskiy tekhnopark. Innovacionnyj mediko-tekhnologicheskij centr [Medical technology Park. Innovative medical and technological center]. Available at: <http://www.imtcenter.ru/> (Date accessed 6.05.2018). (in Russian)

18. МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н.Фёдорова [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mntk.ru/branches/> (Дата обращения: 6.05.2018).

MNTK «Mikrohirurgiya glaza» im. akademika S.N.Fyodorova: ["Eye microsurgery" them. Academician S.N. Fedorov]. Available at: <http://www.mntk.ru/branches/> (Date accessed 6.05.2018). (in Russian)

19. Медицина-Новосибирск [Электронный ресурс]. URL: <http://medicina-nsk.ru/> (Дата обращения: 26.03.2018)]

Medicina-Novosibirsk [Medicine-Novosibirsk]. Available at: <http://medicina-nsk.ru/> (Date accessed 26.03.2018)]. (in Russian)

20. Пелих О.И. 2012. Некоторые аспекты развития сегмента медицинского и лечебного туризма в России. В сб.: Ученые записки: Роль и место цивилизованного предпринимательства в экономике России. Под общей ред. В.С. Балабанова. М.: Российская Академия предпринимательства. 32: 175–179.

Pelikh O.I. 2012. Some aspects of the development of the medical and therapeutic tourism segment in Russia. In: Uchenye zapiski: Rol' i mesto civilizovannogo predprinimatel'stva v ehkonomike Rossii [Scientific notes: the Role and place of civilized business in the Russian economy]. Pod obshchej red. V.S. Balabanova. M.: Rossijskaya Akademiya predprinimatel'stva. 32: 175–179. (in Russian)

21. Попова А.А. 2017. Лечебно-оздоровительный туризм как фактор экономического роста Новосибирской области. В сб.: Дни науки-2017. Новосибирск: Сибирский университет потребительской кооперации. 1: 93-100.

Popova A.A. 2017. Health-improving tourism as a factor of economic growth of the Novosibirsk region. In: Dni nauki-2017 [Days of science-2017]. Novosibirsk: Sibirskij universitet potrebitel'skoj kooperacii. 1: 93-100. (in Russian)

22. Программа реиндустриализации экономики Новосибирской области до 2025 года / Правительство Новосибирской области [Электронный ресурс]. URL: <http://www.nso.ru/page/15755> (Дата обращения: 6.05.2018).



Programma reindustrializacii ehkonomiki novosibirskoj oblasti do 2025 goda. Pravitel'stvo Novosibirskoj oblasti [The program for reindustrialization of the economy of the Novosibirsk region till 2025]. Available at: <http://www.nso.ru/page/15755>. (Date accessed 6.05.2018). (in Russian).

23. Радченко Т. Диагноз туриста. Российская газета. №7433 (267) [Электронный ресурс]. URL: <https://rg.ru/2017/11/23/kak-razvivat-v-rossii-medicinskij-turizm.html> (Дата обращения: 17.01.2018).

Radchenko T. Diagnostika turistov [The Diagnosis of the tourist] Rossijskaya gazeta [The Russian newspaper]. №7433 (267). Available at: <https://rg.ru/2017/11/23/kak-razvivat-v-rossii-medicinskij-turizm.html> (Date accessed 17.01.2018). (in Russian)

24. Российский онкологический портал [Электронный ресурс]. URL: <http://www.oncoforum.ru/o-rake/statistika-raka/statistika-raka-v-rossii.html> (Дата обращения: 6.05.2018).

Rossijskij onkologicheskij portal [Russian cancer portal]. Available at: <http://www.oncoforum.ru/o-rake/statistika-raka/statistika-raka-v-rossii.html> (Date accessed 6.05.2018). (in Russian).

25. Самохин А.Г., Фёдоров Е.А., Козлова Ю.Н., Тикунова Н.В., Павлов В.В., Морозова В.В., Кретьен С.О. 2016. Применение литических бактериофагов при хирургическом лечении парапротезной инфекции эндопротеза тазобедренного сустава (пилотное исследование). Современные проблемы науки и образования. 6: 209.

Samohin A.G., Fyodorov E.A., Kozlova Yu.N., Tikunova N.V., Pavlov V.V., Morozova V.V., Kret'en S.O. 2016. Primenenie liticheskikh bakteriofagov pri hirurgicheskom lechenii paraproteznoj infekcii ehndoproteza tazobedrennogo sustava (pilotnoe issledovanie) [The use of lytic bacteriophages in surgical treatment of paraprosthesis infection of hip joint endoprosthesis (pilot study)]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 6: 209. (in Russian)

26. Селедцов Д.В., Иванова И.П., Савкин В.А., Кащенко Э.А., Мамаев С.В., Малкова Н.А., Бабенко Л.А. 2011. Клиническая эффективность и безопасность использования метода Т-клеточной вакцинации в лечении больных рассеянным склерозом. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2 (35): 62-63.

Seledcov D.V., Ivanova I.P., Savkin V.A., Kashchenko Eh.A., Mamaev S.V., Malkova N.A., Babenko L.A. 2011. Klinicheskaya ehffektivnost' i bezopasnost' ispol'zovaniya metoda T-kletochnoj vakcinacii v lechenii bol'nyh rasseyannym sklerozom [Clinical efficacy and safety of T-cell vaccination in the treatment of multiple sclerosis patients] *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki* [Bulletin of the Ural medical academic science]. 2 (35): 62-63. (in Russian)

27. Тикунова Н.В., Морозова В.В., Козлова Ю.Н., Ганичев Д.А., Власов В.В. 2017. Терапевтические препараты на основе бактериофагов – разработка и клиническое применение. Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы IX международного конгресса. (Москва 20-22 февраля 2017 г.). М.: Русские Экспо Дни групп: 217-218.

Tikunova N.V., Morozova V.V., Kozlova Yu.N., Ganichev D.A., Vlasov V.V. 2017. Therapeutic preparations based on bacteriophages-development and clinical application. In: *Biotehnologiya: sostoyanie i perspektivy razvitiya. Materialy IX mezhdunarodnogo kongressa* [Biotechnology: state and prospects of development. Materials of IX international Congress] (Moscow, 20-22 February 2017). 217-218. (in Russian)

28. Туристский портал Новосибирской области: [Электронный ресурс]. URL: <https://turizm.nso.ru/ru/news/2135> (Дата обращения: 6.05.2018).

Turistskij portal Novosibirskoj oblasti: [Tourist portal of Novosibirsk region]. Available at: <https://turizm.nso.ru/ru/news/2135> (Date accessed 6.05.2018). (in Russian)

29. Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [Электронный ресурс]. URL: <http://www.vector.nsc.ru/> (Дата обращения: 6.05.2018).

Federal'noe byudzhetnoe uchrezhdenie nauki «Gosudarstvennyj nauchnyj centr virusologii i biotehnologii «Vektor» Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka [State scientific center of Virology and biotechnology "Vector"]. Available at: <http://www.vector.nsc.ru/> (Date accessed 6.05.2018). (in Russian)

30. Центр кластерного развития Новосибирской области [Электронный ресурс]. URL: <http://cluster-nso.ru/ru/> (Дата обращения: 6.05.2018).

Centr klasterного razvitiya Novosibirskoj oblasti [Center of cluster development of Novosibirsk region]. Available at: <http://cluster-nso.ru/ru/> (Date accessed 6.05.2018). (in Russian)

31. Центр Новых Медицинских технологий [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cnmt.ru/o-czentre> (Дата обращения: 6.05.2018).

Centr Novyh Medicinskih tekhnologij [Center For new Medical technologies]. Available at: <https://www.cnmt.ru/o-czentre> (Date accessed 6.05.2018). (in Russian)

32. Чистобаев А.И., Семенова З.А. 2017. Медицинский туризм – новая отрасль экономики. В кн.: Государство и бизнес. Современные проблемы экономики. Материалы IX Международной научно-практической конференции. (Санкт-Петербург, 19-21 апреля 2017 г.). Санкт-Петербург: Информационный издательский учебно-научный центр «Стратегия будущего»: 160–164.

Chistobaev A.I., Semenova Z.A. Medical tourism is a new sector of the economy. In: Gosudarstvo i biznes. Sovremennye problemy ehkonomiki. Materialy IX Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii [The government and business. Modern problems of economy. Proceedings of the IX International scientific-practical conference] (Saint-Petersburg, 19-21 April, 2017). Saint-Petersburg, Information publishing educational and scientific center "Strategy of the future": 160–164. (in Russian)

33. Шипилова (Клиот) Ю.М. 2015. Медицинский туризм как стратегическое направление медицинского менеджмента. Успехи современной науки и образования. 3: 37–39.

Shipilova (Kliot) Yu.M. 2015. Medicinskij turizm kak strategicheskoe napravlenie medicinskogo menedzhmenta [Medical tourism as a strategic direction in healthcare management]. Uspekhi sovremennoj nauki i obrazovaniya. 3: 37–39. (in Russian)



УДК 616.3-022.6-036.2-053.2:614.253+616-055.52

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-616-624

**ВЛИЯНИЕ КОММУНИКАЦИЙ ВРАЧ – РОДИТЕЛИ ПАЦИЕНТА НА УРОВЕНЬ  
РОДИТЕЛЬСКОЙ КОМПЛАЕНТНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С HELICOBACTER PYLORI**

**THE IMPACT OF COMMUNICATION DOCTOR – PATIENT'S PARENTS  
ON THE LEVEL OF PARENTAL COMPLIANCE IN THE TREATMENT  
OF CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY  
ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI**

**А.С. Баринаова, А.В. Налетов, С.В. Налетов  
A.S. Barinova, A.V. Nalyotov, S.V. Nalyotov**

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,  
283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16

Donetsk National Medical University name M. Gorky,  
16 Illicha Ave., Donetsk, 283003

E-mail: nalyotov-a@mail.ru

**Аннотация**

Целью работы было оценить влияние коммуникаций врач – родители пациента на уровень комплаентности родителей в семьях детей, страдающих хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H. pylori*. Обследовано 103 ребенка старшего школьного возраста, страдающих хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H. pylori*. Всем детям была назначена антихеликобактерная схема терапии. Снижение родительской комплаентности отмечено более чем в 2/3 обследованных семей. Установлен низкий уровень коммуникаций врач-родители пациента. Диалог врача с родителями больного ребенка происходит в условиях ограниченности во времени, предоставляемого специалисту во время консультативного приема. Налаживание межличностных взаимоотношений в системе «врач – родители пациента», работа с родителями, направленная на разъяснение сути заболевания, последствий болезни, тактики лечения являются важнейшим этапом в терапии больного ребенка.

**Abstract**

The aim of the study was to determine the influence of communication between the doctor – patient's parents on the level of parental compliance in families of children suffering from chronic gastroduodenal pathology associated with *H. pylori*. 103 children of school age suffering from chronic gastroduodenal pathology associated with *H. pylori* were examined. The anti-*H. pylori* therapy scheme was prescribed for all children. The decrease in parental compliance was noted in more than 2/3 of the surveyed families. The low level of communication between the doctor and the patient's parents was established. The doctor's dialogue with the parents of a sick child takes place in conditions of limited time provided to the specialist during the consultation. Establishment of interpersonal relationships in the "doctor- patient's parents" system, working with parents, aimed at explaining the essence of the disease, the consequences of the disease, treatment tactics are an important stage in the therapy of a sick child.

**Ключевые слова:** комплаентность, дети, хроническая гастродуоденальная патология, *Helicobacter pylori*.

**Keywords:** compliance, children, chronic gastroduodenal pathology, *Helicobacter pylori*.

## Введение

Инфекция *Helicobacter pylori* (HP) считается важнейшим этиопатогенетическим фактором формирования хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) среди пациентов различных возрастных групп, а эрадикация данного микроорганизма – основным методом лечения данных больных [Файзуллина и др., 2011]. На сегодняшний день большинство аспектов проблемы эрадикации HP в педиатрической практике остаются нерешенными [Налетов, 2015]. В последние годы наблюдается тенденция к развитию резистентности HP к антибиотикам, которые традиционно используются для эрадикации данного микроорганизма [Шанова и др., 2016]. Согласно рекомендациям V Маастрихтского консенсуса и Киотского глобального консенсуса по HP-ассоциированному гастриту, главными направлениями повышения эффективности антихеликобактерной терапии у пациентов с ХГДП являются применение высоких доз ингибиторов протонной помпы, удлинение курса приема антибиотиков до 14 дней, использование четырехкомпонентных, последовательных схем антибиотикотерапии, прием фторхинолонов [Sugano et al., 2015; Malfertheiner et al., 2017; Старостин, 2017]. Однако данные рекомендации в педиатрической практике остаются трудно применимыми в связи с высокой частотой развития побочных эффектов и малого опыта использования ряда препаратов в детском возрасте [Терещенко и др., 2014; Налетов, 2015]. Опасная тенденция к эскалации количества и дозы антибактериальных препаратов, кратности их приема и продолжительности курса эрадикационной терапии значительно затрудняет пациенту соблюдение протокола лечения, снижает его качество жизни, увеличивает частоту побочных эффектов, что приводит к снижению комплаентности пациента и способствует дальнейшему росту резистентности HP [O'Connor et al., 2009; Андреев и др., 2013; Маев и др., 2013; Циммерман и др., 2015]. Особенно актуальным данный вопрос является в педиатрической практике, учитывая высокую распространенность инфекции HP, а также широкое применение антибактериальной терапии в детском возрасте [Рафальский, 2012].

По определению Всемирной организации здравоохранения, комплаентность (приверженность) – это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни [Пиманов и др., 2014; Дурлештер и др., 2015; Новикова и др., 2015]. Приверженность пациента к терапии, активное его участие в процессе лечения имеет огромное значение в лечении хронических заболеваний и является важной составляющей успеха терапии [Налетов и др., 2017]. Повышение приверженности пациента к терапии имеет гораздо большее влияние на здоровье населения, чем любое совершенствование конкретных методов лечения [Маев и др., 2014]. Строгое соблюдение пациентами врачебных рекомендаций возможно только в условиях стационарного лечения, где осуществляется сестринский контроль за проводимой терапией.

Некомплаентное поведение больных приводит к серьезным медицинским последствиям: недостаточная эффективность терапии, многократные пересмотры врачом схемы лечения, разочарование врача в успехе проводимой терапии, появление мнения о «бесперспективности» больного, дискредитация системы медицинской помощи в глазах пациента [Данилов, 2014].

Проблема комплаентности среди пациентов, страдающих хронической патологией желудочно-кишечного тракта, в настоящее время является особенно актуальной, учитывая склонность данных заболеваний к хроническому, рецидивирующему течению, значительному снижению качества жизни больного, длительной ограниченности в приеме ряда продуктов и напитков (диетотерапии), изменению туалетных привычек [Кремлева, 2013; Белякова, 2014].

Основным инструментом повышения комплаенса пациента, страдающего ХГДП, доступным любому практическому врачу, является беседа с пациентом, его родителями (в педиатрической практике) с подробным обсуждением основных причин развития заболевания, пользы и потенциальных отрицательных сторон эрадикации HP. Врачу необходимо время, чтобы объяснить пациенту и членам его семьи план лечения и важность соблюдения режима приема препаратов, выяснить семейные обстоятельства и насколько хорошо он был

понят пациентом или его родителями [Микиртичан и др., 2012; Алесинский и др., 2018]. Взаимодействие врача и родителей будет способствовать оптимизации результатов лечения больного ребенка [Каплунов, 2016]. Доверие к врачу является одним из важных факторов, способствующих повышению приверженности лечению, сохранению веры пациента в оказываемую ему помощь [Сирота, 2014]. Взаимоотношение врача и больного, а в педиатрической практике – врача и родителей пациента, выступает в качестве одного из наиболее значимых факторов лечения, от которого зависит успех терапии. Одной из эффективных стратегий для улучшения приверженности пациентов лечению может являться использование индивидуальных и групповых обучающих программ [Койчуев, 2013].

На наш взгляд, активное включение провизоров (в чьи компетенции входит оказание консультативной помощи населению и специалистам по вопросам применения лекарственных средств) в мероприятия, направленные на повышение комплаентности пациентов детского возраста и их родителей в условиях загруженности врачей первичного этапа амбулаторно-поликлинической медицинской помощи детям, может способствовать оптимизации проводимой пациенту терапии.

**Цель исследования** – оценить влияние коммуникаций врач – родители пациента на уровень комплаентности родителей в семьях детей, страдающих ХГДП, ассоциированной с НР.

### Материалы и методы исследования

На базе Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка и Медицинского центра «Гастро-лайн» г. Донецка было обследовано 103 ребенка старшего школьного возраста (12–17 лет) с ХГДП, ассоциированной с НР (язвенная болезнь, хронический гастродуоденит). Всем пациентам был проведен курс антихеликобактерной терапии в амбулаторных условиях. После курса лечения в ходе консультативного приема с пациентами и их родителями нами было проведено анонимное анкетирование с определением уровня родительской комплаентности при помощи разработанного нами опросника (табл. 1).

Таблица 1  
Table 1

Анкета для определения уровня родительской комплаентности  
Questionnaire for determining the level of parental compliance

№	Вопрос	Баллы	
		«Да»	«Нет»
1	Забывали ли Вы когда-либо дать ребенку препараты?	0	1
2	Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств ребенком?	0	1
3	Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если ребенок чувствует себя хорошо?	0	1
4	Если ребенок чувствует себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием препарата?	0	1
5	Можете ли Вы в связи с негативной реакцией ребенка на прием лекарства отказаться от следующего приема препарата?	0	1
6	Можете ли Вы без консультации с лечащим врачом самостоятельно заменить назначенный препарат в лечении Вашего ребенка на «более эффективный и безопасный» по Вашему мнению?	0	1

При получении 6 баллов говорили о комплаентности родителей, при 4-5 баллах – частичной комплаентности, 3 и менее баллов – полной некомплаентности.



В дальнейшем было проведено анонимное анкетирование 42 педиатров и детских гастроэнтерологов, работающих на амбулаторно-поликлиническом этапе медицинской помощи детям с целью выявления уровня коммуникаций врач – родители пациента с использованием разработанной нами анкеты (табл. 2). Положительный ответ в анкете оценивали в 1 балл, отрицательный ответ – 0 баллов.

Таблица 2  
Table 2

Анкета для опроса врачей, оценивающая коммуникации врач – родители пациента  
Questionnaire for doctor's survey, assessing the communications of the doctor – patient's parents

№	Вопрос	Баллы	
		«Да»	«Нет»
1	Достаточно ли Вам времени при приеме пациента для обсуждения основных моментов терапии?	1	0
2	Уделяете ли Вы внимание объяснению родителям (пациенту) причин развития заболевания?	1	0
3	Оговариваете ли Вы с родителями возможную стоимость курса лечения?	1	0
4	Обсуждаете ли Вы с родителями (пациентом) распорядок дня пациента с учетом приема назначенных препаратов?	1	0
5	Оговариваете ли Вы с родителями (пациентом) возможные побочные эффекты при приеме назначенной терапии?	1	0

Чувствительность опросника составила 89.7 %, специфичность – 83.3 %: ложнонегативные результаты теста – 10.3 %, ложнопозитивные результаты теста – 16.7 %.

Оценка валидности опросников проведена с помощью расчета критерия альфа Кронбаха (Cronbach's alpha test). Опросник высоко валиден (тест Кронбаха более 0.8). Чувствительность – 92.8 %, специфичность – 82.4 %, ложноотрицательные значения – 7.2 %, ложнопозитивные значения – 17.6 %.

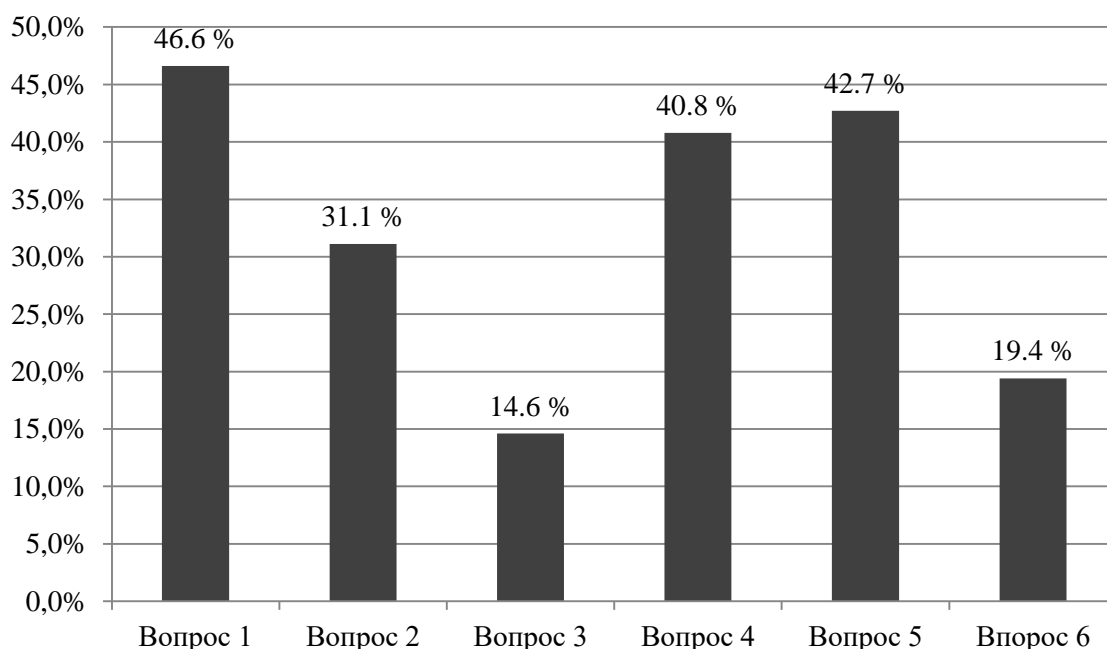
Хранение и статистическая обработка данных произведены с помощью пакета программы SPSS (v.21, IBM SPSS Statistic, США). Для статистического анализа полученных данных был использован пакет STATISTICA 6. Сравнение средних качественных данных было выполнено с использованием парного сравнения доли (угловое преобразование Фишера с учетом поправки Йейтса). В таблицах 3, 4 приводится среднее значение показателя частоты проявления признака (%) и его 95 % доверительный интервал (95 % ДИ).

### Результаты и обсуждение

При анализе уровня родительского комплаенса в семьях детей, страдающих ХГДП, ассоциированной с инфекцией НР, было выявлено, что большинство родителей не являются комплаентными к проводимому их детям лечению. При использовании разработанного опросника оценки уровня родительской комплаентности установлено, что среди обследованных пациентов лишь в 31 (30.1±4.5 %) семье из 103 родители были комплаентными к используемой в лечении их ребенка антихеликобактерной терапии. В данных семьях отмечено строгое соблюдение режима приема препаратов, назначенных специалистом для эрадикации инфекции НР. Снижение родительской комплаентности отмечено более чем в 2/3

обследованных семей. Так, в 34 (33.0±4.6 %) случаях установлена частичная комплаентность родителей к получаемому их ребенком лечению, а в 38 (36.9±4.8 %) родители были некомплаентными.

Установлено, что в 48 (46.6±4.9 %) семьях детей, страдающих ХГДП, имело место забывчивость родителей по отношению к приему препаратов ребенком. В ряде семей отмечалась тенденция к пропуску приема препарата при негативной реакции ребенка – 44 (42.7±4.9 %), а также при плохом самочувствии пациента после предыдущего приема лекарства – 42 (40.8±4.8 %) семьи. В 32 (31.1±4.6 %) случаях родители указали на свою невнимательность в отношении времени приема медикаментозных препаратов. Также имело место раннее завершение антихеликобактерного лечения при улучшении общего состояния больного – 15 (14.6±3.5 %) случаев. В 20 (19.4±3.9 %) семьях родители могли без предварительной консультации с лечащим врачом заменить один либо несколько компонентнов медикаментозной схемы на препараты «более эффективные» по их собственному мнению, а также снизить дозу антибактериальных средств, входящих в состав эрадикационной терапии (см. рисунок).



Распределение положительных ответов родителей детей с хронической гастродуоденальной патологией на вопросы анкеты для определения уровня родительской комплаентности  
The distribution of positive responses of parents of children with chronic gastroduodenal pathology to the questionnaire to determine the level of parental compliance

При проведении анонимного анкетирования врачей-педиатров и детских гастроэнтерологов был установлен низкий уровень коммуникаций врач – родители пациента. Распределение врачей по количеству положительных ответов анкеты (см. табл. 2) определения уровня коммуникаций врач – родители пациента представлено в табл. 3.

Так, ни один из опрошенных врачей не ответил положительно на все 5 вопросов, предложенных в анкете, определяющей уровень коммуникаций врач – родители пациента. При этом доля врачей, которые ответили положительно лишь на 1 вопрос анкеты – 42.9 % (95 % ДИ 28.0 % – 58.4 %), была статистически значимо ( $p=0.01$ ) большей относительно доли специалистов, ответивших положительно на 4 вопроса анкеты – 9.5 % (95 % ДИ 2.5 % – 20.5 %).

Таблица 3  
Table 3

Распределение врачей по количеству положительных ответов на вопросы анкеты  
о коммуникации врач – родители пациента  
The distribution of physicians by number of positive responses to the questions  
about communication doctor – patient's parents

Количество положительных ответов	Доля врачей
1 ответ	42.9 % (95 % ДИ 28.0 % – 58.4 %)
2 ответа	30.9 % (95 % ДИ 17.7 % – 46.0 %)
3 ответа	16.7 % (95 % ДИ 6.8 % – 29.7 %)
4 ответа	9.5 % (95 % ДИ 2.5 % – 20.5 %)

Распределение положительных ответов опрошенных специалистов на вопросы анкеты, оценивающей уровень коммуникации врач – родители пациента представлено в табл. 4.

Таблица 4  
Table 4

Распределение положительных ответов врачей на вопросы анкеты,  
оценивающей коммуникации врач – родители пациента  
The distribution of positive responses of physicians to questionnaire questions  
evaluating communication doctor – patient's parents

Вопрос анкеты	Доля врачей, ответивших положительно на данный вопрос
Вопрос 1	40.5 % (95 % ДИ 25.9 % – 56.0 %)
Вопрос 2	61.9 % (95 % ДИ 46.4 % – 76.2 %)
Вопрос 3	26.2 % (95 % ДИ 13.9 % – 40.8 %)
Вопрос 4	40.5 % (95 % ДИ 25.9 % – 56.0 %)
Вопрос 5	23.8 % (95 % ДИ 12.0 % – 38.1 %)

Установлено, что осмотр пациента, диалог с его родителями в большинстве случаев происходит в условиях ограниченности во времени, предоставляемого специалисту во время консультативного приема. Так, на достаточное количество времени во время консультативного приема для объяснения основных аспектов лечения заболевания указывали лишь 40.5 % (95 % ДИ 25.9 % – 56.0 %) опрошенных врачей. При этом освещению возможных причин развития болезни и роли в ее формировании инфекции НР уделяют внимание 61.9 % (95 % ДИ 46.4 % – 76.2 %) опрошенных врачей.

Также, исходя из анализа ответов врачей на представленные вопросы, можно сделать вывод о том, что специалист на приеме не уделяет достаточного внимания обсуждению стоимости лечения – лишь 26.2 % (95 % ДИ 13.9 % – 40.8 %) врачей обсуждали с родителями пациента на приеме стоимость затрат на назначенную терапию, а также распорядок дня пациента с учетом приема препаратов – 40.5 % (95 % ДИ 25.9 % – 56.0 %) врачей оговаривали режим приема компонентов антихеликобактерной терапии. Возможное развитие побочных эффектов от лечения рассматривали во время консультации 23.8 % (95 % ДИ 12.0 % – 38.1 %) из опрошенных специалистов.

### Выводы

Таким образом было установлено, что степень родительской приверженности к проводимой их ребенку антихеликобактерной терапии является недостаточной и в большинстве случаев родители не соблюдают в полной мере режим назначенной схемы лечения, что является причиной неполного получения курса эрадикационной терапии, рекомендованной

лечащим врачом. В свою очередь, среди причин, снижающих приверженность к терапии, важную роль играет низкий уровень коммуникаций врач – родители пациента. В данных условиях возрастает потребность во внедрении модели взаимодействия врач-провизор-родители пациента, где ряд вопросов по использованию предложенной терапии будет возлагаться именно на провизора крупной аптечной сети, либо медицинского центра, что поможет повысить комплаентность к лечению в семьях детей, страдающих ХГДП.

### Список литературы References

1. Алесинский М.М., Налётов С.В., Налётова Е.Н. 2018. Низкий уровень комплаентности больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса, как следствие недостаточных коммуникаций пациент-врач и пациент-провизор. Университетская клиника. 1 (26): 35-40.

Alesinskij M.M., Naljotov S.V., Naljotova E.N. 2018. Nizkij uroven' komplaentnosti bol'nyh gipertonicheskoj bolezni, prozhivajushhih na territorii Donbassa, kak sledstvie nedostatochnyh kommunikacij pacient-vrach i pacient-provizor [Low level of compliance of patients with essential hypertension living on the territory of the Donbass, as a consequence of insufficient communication, patient-doctor and patient-pharmacist]. Universitetskaja klinika. 1 (26): 35-40. (in Russian)

2. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. 2013. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. Consilium Medicum. 8: 5-9.

Andreev D.N., Kucherjavij Ju.A. 2013. Faktory mikro- i makroorganizma, vlijajushhie na jeffektivnost' antihelikobakterno jterapii [Factors of micro- and macroorganisms, affecting the effectiveness of antihelicobacter therapy]. Consilium Medicum. 8: 5-9. (in Russian)

3. Белякова С.В. 2014. Приверженность к лечению больных хроническим панкреатитом в Московской области. Альманах клинической медицины. 33: 64–70.

Beljakova S.V. 2014. Priverzhennost' k lecheniju bol'nyh hronicheskim pankreatitom v Moskovskoj oblasti [Adherence to the treatment of patients with chronic pancreatitis in the Moscow region]. Al'manah klinicheskoy mediciny. 33: 64–70. (in Russian)

4. Данилов Д.С. 2008. COMPLAENS в медицине и методы его оптимизации (клинические, психологические и психотерапевтические аспекты). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 01: 13-20.

Danilov D.S. 2008. Kompluens v medicine i metody ego optimizacii (klinicheskie, psihologicheskie i psihoterapevticheskie aspekty) [Compliance in medicine and methods of its optimization (clinical, psychological and psychotherapeutic aspects)]. Psihiatrija i psihofarmakoterapijaim. P.B. Gannushkina. 01: 13-20. (in Russian)

5. Данилов Д.С. 2014. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 6(2): 4-12.

Danilov D.S. 2014. Terapevticheskoe sotrudnichestvo (kompluens): sodержanie ponjatija, mehanizmy formirovanija i metody optimizacii [Therapeutic cooperation (compliance): the content of the concept, the mechanisms of formation and optimization methods]. Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 6 (2): 4-12. (in Russian)

6. Дурлештер В.М., Корочанская Н.В., Сердюк А.А. 2015. Школа для пациентов как метод повышения комплаентности у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной суб- и декомпенсированным стенозом. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 1-2: 64-68.

Durleshter V.M., Korochanskaja N.V., Serdjuk A.A. 2015. Shkola dlja pacientov kak metod povyshenija komplaentnosti u bol'nyh jazvennoj bolezni dvenadcatiperstnoj kishki, oslozhennoj subidekompensirovannym stenozom [School for patients as a method of improving compliance in patients with duodenal ulcer complicated by sub-and decompensated stenosis]. Vestnik hirurgicheskoj gastrojenterologii. 1-2: 64-68. (in Russian)

7. Койчужев А.А. 2013. Приверженность в лечении: методики оценки, технологии коррекции недостаточной приверженности терапии. Медицинский вестник северного Кавказа. 8 (3): 65-69.

Kojchuev A.A. 2013. Priverzhennost' v lechenii: metodiki ocenki, tehnologii korrekcii nedostatochnoj priverzhennosti terapii [Adherence to treatment: assessment techniques, correction of insufficient adherence to therapy]. Medicinskij vestnik severnogo Kavkaza. 8 (3): 65-69. (in Russian)

8. Кремлева О.В. 2013. Проблемы некомплаентности в соматической клинике, тактики преодоления. Медицинская психология в России. 4 (21).
- Kremleva O.V. 2013. Problemy nonkomplaentnosti v somaticheskoy klinike, taktiki preodolenija [Problems of noncompliance in somatic clinic, tactics of overcoming]. Medicinskaja psihologija v Rossii. 4 (21). (in Russian)
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. 2013. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии. РЖГГК. 6: 62-72.
- Maev I.V., Kucherjavij Ju.A., Andreev D.N. 2013. Prichiny nejeffektivnosti antihelikobakternoj terapii [The reasons for the ineffectiveness of antihelicobacter therapy]. RZhGGK. 6: 62-72. (in Russian)
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. 2014. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. Лечащий врач. 4: 73-79.
- Maev I.V., Kucherjavij Ju.A., Andreev D.N. 2014. Aktual'nye vozmozhnosti optimizacii antihelikobakternoj terapii [Topical opportunities for optimizing anti-Helicobacter therapy]. Lechashhij vrach. 4: 73-79. (in Russian)
11. Микиртичан Г.Л., Каурова Т.В., Очкур О.А. 2012. COMPLAENTNOST' KAK MEDIKO-SOЦИАЛЬНАЯ И ЭТИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА ПЕДИАТРИИ. Вопросы современной педиатрии. 11 (6): 5-10.
- Mikirtichan G.L., Kaurova T.V., Ochkur O.A. 2012. Komplajentnost' kak mediko-social'naja i jeticheseskaja problema pediatrii [Compliance as a medico-social and ethical problem of pediatrics]. Voprosy sovremennoj pediatrii. 11 (6): 5-10. (in Russian)
12. Налетов А.В. 2015. Оценка эффективности использования различных антихеликобактерных схем терапии у детей с хронической гастродуоденальной патологией. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 4 (201): 21-27.
- Naletov A.V. 2015. Ocenka jeffektivnosti ispol'zovanija razlichnyh antihelikobakternyh shem terapii u detej s hronicheskoy gastroduodenal'noj patologiej [Evaluation of the effectiveness of the using of different anti-H. pylori regimens in children with chronic gastroduodenal pathology]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina. Farmacija. 4 (201): 21-27. (in Russian)
13. Налетов А.В., Налетов С.В., Барина А.С., Вьюниченко Ю.С. 2017. Повышение комплаентности – важный шаг в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 3: 12-15.
- Naletov A.V., Naletov S.V., Barinova A.S., V'junichenko Ju.S. 2017. Povyshenie komplajentnosti – vazhnyj shag v terapii zabolevanij zheludochno-kishechnogo trakta [Improving compliance is an important step in the treatment of gastrointestinal diseases]. Gastrojenterologija Sankt-Peterburga. 3: 12-15. (in Russian)
14. Новикова И.А., Попов В.В. 2015. COMPLAENTNOST' И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. Медицинская психология в России. 6 (35).
- Novikova I.A., Popov V.V. 2015. Komplajentnost' i kachestvo zhizni psihosomaticheskikh bol'nyh [Compliance and quality of life of psychosomatic patients]. Medicinskaja psihologija v Rossii. 6 (35). (in Russian)
15. Пиманов С.И., Дикарев Е.А., Макаренко Е.В. 2014. Приверженность к фармакотерапии – необходимое условие эффективного лечения. Лечебное дело. 5 (39): 47-52.
- Pimanov S.I., Dikarev E.A., Makareno E.V. 2014. Priverzhennost' k farmakoterapii – neobhodimoe uslovie jeffektivnogo lechenija [Adherence to pharmacotherapy is a necessary condition for effective treatment]. Lechebnoedelo. 5 (39): 47-52. (in Russian)
16. Рафальский В.В. 2012. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности H. pylori. Вестник практического врача. 1: 27–33.
- Rafal'skij V.V. 2012. Rekomendacii Maastricht IV: vybor shemy jeradikacii v jeru rosta antibiotikorezistentnosti H. pylori [Recommendations Maastricht IV: the choice of schemes eradication in the era of rising antibiotic resistance of H. pylori]. Vestnik prakticheskogo vracha. 1: 27–33. (in Russian)
17. Сирота Н.А., Ялтонский В.М., Московченко Д.В. 2014. Роль эффективных коммуникаций врача и пациента как фактор успешного психологического преодоления болезни. Ремедиум. 10: 6-8.
- Sirota N.A., Jaltonskij V.M., Moskovchenko D.V. 2014. Rol' jeffektivnyh kommunikacij vracha i pacienta kak faktor uspeshnogo psihologicheskogo preodolenija bolezni [The role of effective communications between the doctor and the patient as a factor in the successful psychological overcoming of the disease]. Remedium. 10: 6-8. (in Russian)
18. Старостин Б.Д. 2017. Лечение H. pylori инфекции Маастрихтский V/Флорентийский консенсусный отчет (перевод с комментариями). Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2: 2–22.

Starostin B.D. 2017. Lechenie *H. pylori* infekcii Maastrihstskij V/Florentijskij konsensusnyj otchet (perevod s kommentarijami) [Treatment of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report]. *Gastrojenterologija Sankt-Peterburga*. 2: 2–22. (in Russian)

19. Терещенко С.Ю., Ольховский И.А. 2014. Диагностика хронической инфекции *Helicobacter pylori* у детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2: 48-53.

Tereshhenko S.Ju., Ol'hovskij I.A. 2014. Diagnostika hronicheskoy infekcii *Helicobacter pylori* u detej [Diagnosis of chronic *Helicobacter pylori* infection in children]. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2: 48-53. (in Russian)

20. Файзуллина Р.А., Абдуллина Е.В. 2012. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии. *Практическая медицина*. 1 (49): 74-78.

Fajzullina R.A., Abdullina E.V. 2012. Faktory patogennosti i virulentnosti *Helicobacter pylori* i ih rol' v razvitii helikobakter-associirovannoj gastroduodenal'noj patologii [Helicobacter pylori pathogenicity and virulence factors and their role in the development of Helicobacter-associated gastroduodenal pathology]. *Prakticheskaja medicina*. 1 (49): 74-78. (in Russian)

21. Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. 2015. Приверженность больных и соблюдение врачебных рекомендаций как действенный фактор повышения эффективности лечения. *Клиническая медицина*. 3: 5-13.

Cimmerman Ja.S., Vologzhanina L.G. 2015. Priverzhennost' bol'nyh i sobljudenie vrachebnyh rekomendacij kak dejstvennyj factor povyshenijaj effektivnosti lechenija [Adherence to patients and compliance with medical recommendations as an effective factor in improving the effectiveness of treatment]. *Klinicheskaja medicina*. 3: 5-13. (in Russian)

22. Щанова О.Н., Прохорова Л.Н. 2016. Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *РЖГГК*. 2: 11-18.

Shhanova O.N., Prohorova L.N. 2016. Vozmozhnosti povyshenija j effektivnosti jeradikacii *Helicobacter pylori* u bol'nyh jazvennoj bolezni'ju zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki [Possibilities of increasing the effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum]. *RZhGGK*. 2: 11-18. (in Russian)

23. P. Malfertheiner, F Megraud, CAO'Morain, J P Gisbert, E J Kuipers, A T Axon, F Bazzoli, A Gasbarrini, J Atherton, D Y Graham, R Hunt, P Moayyedi, T Rokkas, M Rugge, M Selgrad, S Suerbaum, K Sugano, E M El-Omar. 2017. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 66 (1): 6–30.

24. O'Connor J.P., Taneike I., O'Morain C. 2009. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2 (5): 273-279.

25. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. 2015. Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 64 (9): 1353-1367.

УДК 618.179-084-055.25

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-625-632

**PREVENTION OF REPRODUCTIVE HEALTH PROBLEMS AMONG  
ADOLESCENT GIRLS****ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ  
ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ****A.V. Gordiets, M.Y. Galaktionova, D.A. Maiseenko  
А.В. Гордиец, М.Ю. Галактионова, Д.А. Маисеенко**Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky,  
1 Partisana Szelesniaka St, Krasnoyarsk, 660022, RussiaКрасноярский государственный медицинский университет  
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,  
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

E-mail: gordiezav@yandex.ru; myugal@mail.ru; dmitrij.maiseenko@pochta.ru

**Abstract**

The article describes the experience of the volunteer work of medical university students with teen girls in schools in the prevention of reproductive health problems. The article describes an example of the organization of a health lesson «I am a girl and a future mother!» by the students under the guidance of teachers, pediatricians and obstetricians. For the first time in our medical school students performed volunteer work with teenagers in schools in the district territory within the framework of an all-Russian patriotic action «Snow landing», dedicated to the 70th anniversary of Victory in the Great Patriotic War.

**Аннотация**

В статье описывается опыт волонтерской работы студентов медицинских университетов с девочками-подростками в школах по профилактике проблем репродуктивного здоровья. В статье описывается пример организации урока здоровья «Я девушка и будущая мать!» учащимися под руководством учителей, педиатров и акушеров. Впервые в нашем медицинском университете студенты провели волонтерскую работу с подростками в школах на территории района в рамках общероссийской патриотической акции «Снежный патруль», посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне.

**Keywords:** volunteers, students, schoolgirls, reproductive health.**Ключевые слова:** волонтеры, студенты, школьницы, репродуктивное здоровье.**Introduction**

The World Health Organization (WHO) defined health as a complete physical, mental and social well-being. Thus, health is not only the absence of disease: it is physical, social and psychological harmony; friendly relations of a person with other people, with nature and with himself.

Abroad, volunteer activity is viewed as socially significant, as a contribution to the social sector and the economic development of society. It is referred to as both the translation of values and traditions and the way to integrate the unprotected groups of citizens into society [Kapustina, 2016]. Recently, volunteering is gaining momentum, becoming a new trend of modern Russian reality. Regardless of its form (caring for people in need, mutual assistance, provision of services, organization of charitable public campaigns) volunteerism expresses the desire of people to help

their neighbor and work for the benefit of society. It is especially important to cultivate volunteerism among young people. Since the world outlook and culture of behavior formed in young people remain for a lifetime [Galaktionova et al., 2014].

In the framework of the annual Address to the Federal Assembly of the Russian Federation in 2015, President V.V. Putin called the wide involvement of citizens in various charity events a special sign of our time. The President asked the Public Chamber and the Agency for Strategic Initiatives to engage in support of volunteer and charitable movements. He also pointed to the need to keep these issues under special control. The State Program «Patriotic education of citizens of the Russian Federation for 2016-2020» says that it is necessary to «develop a volunteer movement which is an effective tool for civil and patriotic upbringing» [State Program «Patriotic Education of Citizens»].

The strategy of the state youth policy in the Russian Federation, developed before 2016, also presupposes the development of a volunteer movement in Russia, the implementation of the state program «Russian Volunteer». The project «Russian Volunteer» is addressed to young people aged 14 to 25 years.

Interest in volunteer activities is especially growing among students. As known, students are the most mobile population group, they are purposeful and initiative. It is also indisputable that the active self-development of modern youth, especially in the student environment, requires socially recognized and socially approved activities. The structure of modern volunteer movements have long ago defined a variety of forms, types and duration of institutional activity. Thus, volunteering can be «organized and unorganized, carried out in public and private organizations, in a group and individually. Groups of volunteers can be of two or more people [Paklina, 2016].

Of course, the advantages of volunteering for student youth are: the possibility of self-realization, the expansion of socially important contacts, the acquisition of new practical knowledge and skills, as well as professional experience. The disadvantages could be: possible absence from classes due to participation in volunteer activities, lack of free time, emotional burn-out and moral fatigue. And, nevertheless, the participation of students in volunteer activities helps to constructively solve the important task of increasing the professional competence of future specialists by gaining first experience of participating in professional activities, increasing the opportunities for professional orientation and forming the basic personal and social competencies necessary for professional activity [Kapustina, 2016; Paklina 2016; Gordiets et al., 2017].

Volunteering allows students in the field of project activities to model the individual routes of education and development of students, as well as their own educational route and professional career, engage in research activity while studying personal characteristics and educational needs of various categories of children, to adopt and generalize the existing pedagogical experience, to participate in the development and testing of innovative educational technologies [Gerlach et al., 2016].

In Russia, the incidence of gynecological diseases varies from 10 to 35 % [Semyatov, 2009]. The deterioration of the health of adolescent girls that form the reproductive potential of the nation is of particular concern in recent decades. Therefore, nowadays special attention is paid to issues of adolescent reproductive health, because according to the «The concept of Russian demographic development for the period until 2015» reproductive health is exactly the factor that will determine the reproduction of the population [Kalashnikova et al., 2010; Egorova et al., 2011; Maiseenko et al., 2015].

Reproductive health of women is formed in childhood and adolescence. Formed physical development, especially during puberty, and past medical history have further significant impact on the course of pregnancy and childbirth, and the disorders of sexual development and menstrual function during the puberty are often the causes of deterioration of the reproductive function and infertility [Bitzer et al., 2016; Heywood et al., 2016; Jayarajah et al., 2016].

Health education can be individual, group and collective. It includes the promotion of preventive measures aimed at creating a need for a healthy lifestyle and orienting young people and



their parents on understanding the harm «of risky" or so-called "self-destructive» behavior (smoking, alcohol abuse, drug addiction, substance abuse, early sexual activity, juvenile delinquency, vagrancy, etc.) [Gordiets et al., 2015].

Nowadays almost 18 % of children aged 10-11 and over 60 % of 16-17 year olds smoke (boys – 25.4 %, girls – 20.9 %). It turns out that smoking by teenage girls more than 5 cigarettes a day for 5 years is comparable with the removal of one ovary. Smoking can cause infertility and adverse pregnancy with the development of anemia, gestosis and violations of labor, not to mention the condition of the fetus. About 40 % of 10-11 year-olds and more than 72 % of those over 13 years old consume alcoholic beverages (including low alcohol drinks). By age 30, these young people can become chronic disabled [Donnelly et al., 2016].

Therefore, to date, it has been proved that the formation of the reproductive system in girls occurs in the luteal phase deficiency conditions. And in the first years after menarche 80 % of girls have anovulation. However, recently the frequency of disorders of menstruation rhythm increased in the group of 10-14 year old girls, and 15-17 year old girls, which requires medical correction [Bersamin et al., 2016; Breuner et al., 2016].

An important cause of the neglect on contraception and reproductive health is the low competence of information sources.

Preventive counseling of adolescent girls is an important feature of the medical examination of children. The principle of equality is important while working with adolescents. Pediatricians and obstetricians-gynecologists can teach volunteers (medical students) the principles of counseling adolescents about healthy lifestyle, sexual relations and reproductive health of girls.

In order for preventive counseling of adolescents to be effective, the following principles must be observed:

1. Informing the adolescent about the diseases and available risk factors, methods of self-control, health improvement, behavioral habits.
2. Motivation of a teenager to take active actions for a healthy lifestyle.
3. Training of adolescents in recovery skills and behavioral habits.

The basis of a conversation with teenagers is a clear, understandable explanation, discussion and decision-making. Listening to the interlocutor, the children first react to Who is speaking, then to How one is speaking and then to What is being said.

It is important to talk openly, emotionally and persuasively with teenagers. The advices should be given in a clear form and it is necessary to concern whether the teenager understood it or not (the «feedback principle»).

During counseling it is important to understand that teenagers perceive behavioral risk factors as life's pleasures:

- to have a good and tasty meal – overweight and obesity;
- opportunity of easy communication – smoking, alcohol intake, sex;
- sitting long hours in front of computer, TV, gadgets – hypodynamia;
- stress reduction – alcohol, food, drugs, sex, etc.

Therefore, the formation of behavioral skills in preventing reproductive diseases in girls requires a doctor and a medical student to have certain knowledge and skills.

The preventive counseling for adolescents should be based on a certain algorithm, namely:

1. Informing about certain risk factors.
2. Explaining the negative impact of the identified factors on the health of the girl, the future mother.
3. Explaining the regular monitoring of health by a doctor in a polyclinic and school.

The challenges of time, the tasks of ensuring economic security and national interests require the creation of an adequate system of state regulation of the economy, as well as changing and rethinking the theoretical research in this field. Today there are significant changes in the categorical apparatus and its content component. In particular, to ensure economic growth, people were previously considered an economic resource and a labor force and the level of development



of this resource. In the current works, the categories «human potential, human capital, human development» are increasingly being studied, which are not only a factor of production, but also the goal of economic growth, a criterion for effective state management.

It is often emphasized that the main wealth of the country is the aggregate of accumulated capital, an important part of which is human potential, and economic growth ensures the economic security of man and society. With the increase in the level of economic security, there is more room for economic growth and improving the quality of life of a person. The well-known scientist and philosopher Pitirim Sorokin once wrote: «The fate of any society depends, first of all, on the properties of its members. A society consisting of idiots or mediocre people will never be a prosperous society. Give a group of devils a magnificent constitution and yet this will not create a beautiful society. Conversely, a society of talented and strong-willed people inevitably creates more advanced forms of community life». And further in his work he continues: «A careful study of the phenomena of the rise and fall of entire peoples shows that one of the main reasons for them was precisely a sharp qualitative change in the composition of the population in one direction or another" [Sorokin, 1992] Consequently, P. Sorokin believes that only the talent of Russian ancestors allowed to create a powerful state and a number of great universal values.

In this sense, the health of children, adolescents and youth, which determine the future of the country, is crucial.

**Purpose.** Study of the literature data on the reproductive health of adolescent girls. Mastering the health education methods with adolescents.

### **Materials and methods of research**

The consultation of adolescent girls in the schools of settlements of Nizhne-Ingashsky District, Krasnoyarsk Krai during the winter holidays in February 2016. The event was organized by the student headquarters of Krasnoyarsk SMU supported by the university administration and the administration of Nizhne-Ingashsky District within the framework of a patriotic action «Snow landing».

### **Results and their discussion**

Within the framework of «Snow landing» action 10 settlements of Nizhne-Ingashsky District, Krasnoyarsk Krai were visited. In each settlement the meetings with the population and the children of Grades 7-11 were held. For the teenage girls the reproductive health lesson was conducted: the present situation on the health of girls, the need for regular medical surveillance and for observance of healthy lifestyle were explained. Girls were given a lot of visual materials: menstrual calendars, girls' personal hygiene rules and sexual security rules etc. (Photos 1 and 2).

The following is a plan of the health lessons for schoolgirls of 12-17 years, «I am a girl and a future mother». The duration of the lesson is 45 minutes. Required equipment and materials - multimedia projector, laptop, videos, presentation, printed materials for distribution.

1. Introduction. Explanation of the relevance of the problem of preservation of women's reproductive health (presentation). 10 minutes.
2. A brief review of the anatomy and physiology of female reproductive organs (presentation). 5 minutes.
3. Showing the video «How to wash properly - intimate hygiene» (Produced with the scientific mentoring by the honored science worker of the Russian Federation Prof. Razinskiy V.E. (RUDN) (available at <https://ok.ru>). 2,40 minutes.
4. Showing the video «Hygiene of girls» (School of Dr. Komarovskiy) (available at [www.youtube.com](http://www.youtube.com)). 9 minutes.
5. Showing the video «Personal hygiene during menstruation» (available at [www.youtube.com](http://www.youtube.com)). 2 minutes.
6. Explaining how to use a menstrual calendar. Giving handouts (menstrual calendars). 5 minutes.

7. Rules to be observed when discussing the beginning of a sexual life with a teenager. 10 minutes.



Photo 1. Conducting sanitary educational work with schoolgirls  
 Фото 1. Проведение санитарно-просветительской работы со школьницами

Principles of conducting a conversation:

**What are the threats of early initiation of sex? Is it possible to have sex at 15 and why wait if the body is ready?**

Modern society mostly lives by the rule: first a career, then a family. Thus, the birth of the first child has shifted to the age of about 25 (for women) and 28-30 (for men), but the average beginning of sexual activity, as in former times, falls on 14-16 years.

**What are the consequences of this gap for adolescents? Advantages of early sex?**

Psychologists have identified only two advantages of the early beginning of sexual life:

1. The first is a short-term increase in the self-esteem of a teenager («I am not worse than the others»), strengthening his/her authority in the peer environment where early sexual relations are welcomed.

2. The second is the satisfaction of the need for recognition and love, which is especially true for girls, who often regard sexual intimacy as an evidence of a young man's reverential attitude towards them.

What are the threats of the early onset of sexual activity?

According to psychologists, there are much more effective ways of obtaining recognition, love and strengthening authority in the group - beyond sexual relations, while the early onset of sexual relations brings a lot of trouble, both to the immature body and the mind of young people.

**Threat number 1: Pregnancy**

The first danger is early pregnancy. The paradox of physical development of adolescents is that while being ready for sex, the body is practically not prepared for childbirth. The question arises: how did our grandmothers give birth at the age of 14-16?



Photo 2. Skiing between the settlements in Nizhne-Ingashsky District  
Фото 2. Переход на лыжах между поселениями в Нижне-Ингашском районе

The answer is simple: with a life like that a woman used to become a great grandmother by the age of 42, but more often she was already an old woman by 40, and the average life expectancy was not high. Frequent childbirth and hard physical labor, coupled with early adult life, did not allow to stay healthy for a long time. However, in the current situation, only two out of ten pregnant women speak of childbirth at such a young age. The remaining eight have an abortion. 60 % of the first pregnancies end in abortion, and two thirds of the girls who had an abortion before the age of 18 develop infertility. In addition, in girls who started sexual life at the age of 15, subsequently cervical cancer is diagnosed twice as often than in those who started it at 19.

### **Threat number 2. Sexually transmitted diseases**

This group includes not only venereal diseases, such as syphilis and gonorrhea, but also HIV, AIDS, viral hepatitis B and C, genital herpes, urea- and mycoplasmosis, chlamydia, cytomegalovirus, human papillomavirus (HPV). There are more than 40 types of infections - and every 10 years scientists discover new ones. Some diseases are treated easily, others cause early death from concomitant diseases. The most terrible thing is that in order to become infected, it is enough to have one sexual intercourse (and sometimes just a «French» kiss). And many of the sexually transmitted diseases are asymptomatic, especially in girls.

### **Threat number 3. Psychological consequences**

Sexologists say that a regular sexual life before the age of 18 inhibits mental and physical development. The fact is that sex is a huge stress for the endocrine and nervous system, which turns out to be beyond the power of the developing organism. To avoid the consequences of stress, young people start using alcohol and drugs, change partners, but nothing satisfies them. This is the cause of many teenage depressions that could eventually lead to suicide. Physicians have proved the connection between the early onset of sexual activity and the subsequent psychological deviations: neuroses, affects, inadequate perception of reality. However, even if they did not have depression, young people enter adulthood with a whole heap of intrapersonal conflicts and problems, the main one of which is infantilism. In the sphere of intersex relations it manifests itself as the

inability to build harmonious relations, the expectation that fate will send an ideal partner, and a constant search for one.

Of course, we can not speak about a happy family life in this case. According to statistics, more than 50 % of marriages between people who started their sexual lives before 18 disintegrates, and personal immaturity today is one of the main social problems, as well as its consequences – increasing alcoholism and drug addiction in the society, early mortality, demographic collapse.

#### **When to start a sex life?**

Psychologists consider the optimal age for the beginning of sex life to be 19-20 for girls and 22-24 for young men. In other words, there should be a gap of 5-10 years between the first sexual urge and complete physical and mental maturation. But what to do all these years? Scientists say: abstain. Well-known endocrinologists, physiologists, gynecologists and psychiatrists agree: there are no diseases that could be caused by abstinence at this age. Moreover, the energy required for young people to achieve full physical and social maturity is sublimated, or transformed from sexual. And a person who wastes the sexual energy is deprived of moral and physical reserves for growth and personal achievements. The coaches are well aware of that. In professional sports, sex life is only permissible after 22-25, because only at this age it becomes compatible with huge muscle loading. And even adult and physically mature athletes are recommended complete abstinence for 1.5-2 weeks before the competition for the accumulation of strength.

### **Conclusions**

Thus, the collaboration of the students' volunteer movement and the teaching staff of the university for the events of this format demonstrates the advisability of conducting classes on the basics of a healthy lifestyle with the inclusion of issues of reproductive health starting with the high-school students and the first-year students of higher educational institutions, thereby laying the basis for the future happy motherhood.

### **References**

#### **Список литературы**

1. Egorova A.T., Shapranova E.D., Maiseenko D.A. 2011. Reproductive behavior and health of female students of KrasGMU. *Siberian Medical Review*. №1. P. 67-70. (in Russian)  
Егорова А.Т., Шапранова Э.Д., Маисеенко Д.А. 2011. Репродуктивное поведение и здоровье студенток КрасГМУ. *Сибирское медицинское обозрение*. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/reproduktivnoe-povedenie-i-zdorovie-studentok-krasgmu> (дата обращения: 01.09.2018).
2. Galaktionova M.Yu., Maiseenko D.A., Savelieva E.A. 2014. Organization of volunteer movement in Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. *Siberian Medical Review*, 3: 97-100. (in Russian)  
Галактионова М.Ю., Маисеенко Д.А., Савельева Е.А. 2014. Организация волонтерского движения в Красноярском государственном медицинском университете имени проф. В. Ф. Войно – Ясенецкого. *Сибирское медицинское обозрение*, 3: 97 -100.
3. Gerlach I.V., Spirina V.I. 2016. Volunteering in the professional training of future teachers. *O.N. Nekrasov KSU Bulletin*, 22:202 - 206. (in Russian)  
Герлах И.В., Спирина В.И. 2016. Добровольчество в профессиональной подготовке будущих педагогов. *Вестник КГУ им. Н.А. Некрасова*, 22: 202 – 206.
4. Gordiets A.V., Galaktionova M.Ju., Prahin E.I., Chistjakova I.N., Matyskina N.V., Zhelonina L.G. 2015. Bases of children's health formation: a collection of guidelines to practical training for students of the specialty 060103.65 - Pediatrics (full-time). Krasnoyarsk: KrasGMU, 266. (in Russian)  
Гордиец А.В., Галактионова М.Ю., Прахин Е.И., Чистякова И.Н., Матыскина Н.В., Желонина Л.Г. 2015. Основы формирования здоровья детей : сб. метод. указаний для обучающихся к практ. занятиям для специальности 060103.65 – Педиатрия (очная форма обучения) – Красноярск : тип. КрасГМУ, 266.
5. Gordiets A.V., Simakova L.N., Turlak I.V., Galaktionova M.Yu., Prokopenko S.V., Siforkina L.N., Maslova M.Yu., Lavygina M.V. 2017. L. GNew Year's Health Festival: experience of volunteer work of medical university students with children in a children's polyclinic // In: Factors of providing, preserving

and strengthening the mental health of children and adolescents. The collection of scientific articles. Krasnoyarsk, 47-57. (in Russian)

Гордиец А.В., Симакова Л.Н., Турлак И.В., Галактионова М.Ю., Прокопенко С.В., Сифоркина Л.Н., Маслова М.Ю., Лавыгина М.В. 2017. Новогодний фестиваль здоровья: опыт волонтерской работы студентов медицинского вуза с детьми в детской поликлинике // В сборнике: Психическое здоровье детей и подростков: факторы обеспечения, сохранения и укрепления сборник научных статей. Красноярск, 47-57.

6. Kalashnikova I.V., Orlova V.S., Kurganskaya G.M. 2010. Disorders of menstrual function in a population of adolescent girls. *Scientific Journal of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 9: 18-26. (in Russian)

Калашникова И.В., Орлова В.С., Курганская Г.М. 2010. Нарушения менструальной функции в популяции девушек-подростков Белгородской области. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 9: 18-26.

7. Kapustina A.N. 2016. Volunteer activity as a resource of self-realization of personality. *Universum: Psychology and Education: online scientific journal*, 3-4 (22). URL: <http://7universum.com/ru/psy/archive/item/3042>. (in Russian)

Капустина А.Н. 2016. Волонтерская деятельность как ресурс самореализации личности. *Universum: Психология и образование: электрон. научн. журн.*, 3-4 (22). URL: <http://7universum.com/ru/psy/archive/item/3042>

8. Maiseenko D.A., Tsaryuk E.P., Semenova Yu.E. 2015. Gynecological morbidity in teenage girls being treated in children's physical offices at the multidisciplinary hospital. *Russian Medical Journal*. 23(20): 1217-1220. (in Russian)

Маисеенко Д.А., Царюк Е.П., Семенова Ю.Е. 2015. Гинекологическая заболеваемость девочек-подростков, находящихся на лечении в детских соматических отделениях при многопрофильной больнице. *РМЖ*. 23 (20):1217-1218.

9. Paklina E.A. 2016. Conditions of motivation of student youth for volunteer activity in higher educational institutions. *Kemerovo State University of culture and arts Bulletin*, 37: 199 - 203. (in Russian)

Паклина Е.А. 2016. Условия мотивации студенческой молодежи к волонтерской деятельности в высших учебных заведениях. *Вестник КемГУКИ*, 37: 199 – 203.

10. Semyatov S.M. 2009. Reproductive health of adolescent girls in the Moscow metropolis in modern socio-economic and environmental conditions: Abstract of the MD thesis. (in Russian)

Семятов С.М. 2009. Репродуктивное здоровье девушек-подростков московского мегаполиса в современных социально-экономических и экологических условиях. Автореферат диссертации д.м.н.

11. Sorokin P.A. 1992. The Current State of Russia. *Noviy Mir*. 4-5: 27-35. (in Russian)

Сорокин П.А. 1992. Современное состояние России. *Новый мир*. 4-5: 27-35.

12. State program «Patriotic education of citizens of the Russian Federation for 2016-2020» Approved by the Decree of the Government of the Russian Federation of December 30, 2015 No. 1493. [Online source]. URL: <http://government.ru/media/files/qqYUwwzHUxzVkh1jsKAErrx2dE4q0ws.pdf> (reference date 11.04.2016). (in Russian)

Государственная программа «Патриотическое воспитание граждан Российской Федерации на 2016–2020 год». Утверждена Постановлением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2015 года №1493. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://government.ru/media/files/qqYUwwzHUxzVkh1jsKAErrx2dE4q0ws.pdf> (дата обращения 11.04.2016.)

13. Bersamin M., Fisher D.A., Marcell A.V., Finan L.J. 2016. Reproductive health services: Barriers to use among college students. *J Community Health*. 1-5.

14. Bitzer J., Abalos V., Apter D., Martin R., Black A., Machado R.B., Cheng L., Ling X., Skouby S., Affandi B., Nappi R.E., Lee J.R., Suturina L., Kaunitz A., Jensen J. 2016. Targeting factors for change: Contraceptive counselling and care of female adolescents. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 21 (6):417-30.

15. Breuner C.C., Mattson G. 2016. Sexuality education for children and adolescents. *Pediatrics*. 138 (2).

16. Donnelly J., Horn R.R., Young M., Ivanescu A.E. 2016. The effects of the yes you can! curriculum on the sexual knowledge and intent of middle school students. *J Sch Health*.; 86 (10):759-65.

17. Heywood W., Pitts M.K., Patrick K., Mitchell A. 2016. Fertility knowledge and intentions to have children in a national study of australian secondary school students. *Aust New Zealand J Public Health*. 40 (5):462-7.

18. Jayarajah C.G., Seneviratne T. 2016. Development of a mother and baby unit contraception assessment tool. *Arch Women's Ment Health*. 19 (6):1129-40.



УДК 616.831-005

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-633-639

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ ОТ 18 ДО 50 ЛЕТ  
С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ****QUALITY OF LIFE AT THE PATIENTS BETWEEN  
THE AGES OF 18 AND 50 WITH ISCHEMIC STROKE****Т.А. Усанова, И.Н. Шелпакова****T.A. Usanova, I.N. Shelpakova**

Национальный исследовательский  
Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева,  
Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68

Ogarev Mordovia State University,  
68 Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia

E-mail: i-shelp@yandex.ru

**Аннотация**

Статья будет интересна врачам-неврологам и врачам-реабилитологам. В ней представлено исследование изменений качества жизни пациентов в возрасте от 18 до 50 лет, перенесших ишемический инсульт, с акцентом на степень изменения когнитивных функций и наличия депрессивных расстройств. В работе представлены такие методы, как шкала MMSE (Mini mental State Examination), методика «10 слов» и тест «рисование часов», а также оценка депрессии по шкале Гамильтона. Путем исследования доказано, что пациенты данного возрастного периода, перенесшие ишемический инсульт, более подвержены депрессивным, а не когнитивным расстройствам. Данные этой статьи можно применить при проведении социальной и профессиональной реабилитации подобных пациентов, что необходимо для улучшения качества их жизни, адаптации в обществе и скорейшего возвращения к повседневной деятельности.

**Abstract**

This study was conducted to examine changes in the quality of young patients' life, who underwent ischemic stroke, with an emphasis on the degree of change in cognitive functions and the presence of depressive disorders. MMSE scale (Mini mental State Examination), 10 words technique and clock drawing test, as well as assessment of depression on the Hamilton Rating Scale for Depression were used as the research methods. The study showed that its participants did not experience severe cognitive disorders. Besides, their level is comparable to pre-Dement disorders and there was no serious violation of memory, orientation, perception, attention, speech, reading and writing. Therefore, we can definitely say that there is no significant damage to the social and professional functions of the studied patients' lives. However, there are either light or moderate depressive disorders in all studied groups. Consequently, young patients with ischemic stroke are more susceptible to depressive rather than cognitive disorders. These results should be taken into account while doing the social and professional rehabilitation of these patients, which is necessary to improve their quality of life, adaptation in society and a soon return to daily activities.



**Ключевые слова:** пациенты в возрасте от 18 до 50 лет, ишемический инсульт, качество жизни, когнитивные функции, депрессивные расстройства, социальная реабилитация, профессиональная реабилитация, шкала MMSE, шкала Гамильтона.

**Keywords:** patients between the ages of 18 and 50, ischemic stroke, quality of life, cognitive function, depressive disorder, social rehabilitation, vocational rehabilitation, Mini mental State Examination, Hamilton Rating Scale for Depression.

## Введение

Перманентное снижение возраста пациентов, у которых может произойти инсульт, – проблема, важность которой сильно возросла в 70–80-х годах XX века. В XXI веке, согласно статистике, значительно повысился процент ишемических и геморрагических событий головного мозга, происходящих у людей, не достигших пенсионного возраста, что привело к увеличению количества случаев инвалидизации и смерти пациентов молодого и среднего возраста.

Причина возникновения инсульта у большей части пациентов в возрасте 18–50 лет отличается от причин острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных старших возрастных групп, а в подавляющем большинстве случаев так и остается неизвестной. Также, почти по всему миру отмечена склонность к увеличению числа пациентов с неврологической патологией, перенесших инсульт и преходящие нарушения мозгового кровообращения в 35–45 лет [Доу, 1999; Деев, 2000]. Из различных проверенных источников известно, что частота инсульта у пациентов молодого и среднего возрастов составляет 2.5–10 % инсультов общей популяции. Все это является поводом к возрастанию интереса к данной проблеме и установлению факторов риска, которые являются непосредственными причинами инсульта у молодых людей.

Одно из первых мест среди причин «помолодевших» ишемических инсультов занимают наследственные патологии сосудов головного мозга. Причем уровень смертности в острой стадии заболевания среди таких пациентов колеблется в пределах 1.5–7 % при ишемическом [Карпелли, 2014] и 17–26 % при геморрагическом инсультах [Bevan, 2011]. Причем ишемический инсульт является основной причиной длительной инвалидности во всем мире. Но следует также отметить, что число жертв инсульта также сократилось, что привело к увеличению числа лиц, страдающих постинсультными нарушениями [Fang et al., 2014]. Среди молодых пациентов, перенесших ишемический инсульт, возвращаются к труду свыше 40 % [Карпелли, 2014], и это связано с лучшим восстановлением двигательных и речевых функций по сравнению с больными старших возрастных групп.

Поэтому, в последнее время, на фоне существенного «омоложения» ОНМК, и медицинскую, и социальную значимость представляют генетические аспекты развития данного заболевания, которые являются основными немодифицируемыми факторами риска.

В последние годы наблюдается высокая частота возникновения сильных депрессий после перенесенного ОНМК. Депрессивное расстройство в таком случае является очень стойким и через год регистрируется у 30–60 % пациентов [Morris, 2013; Sharpe, 2014]. Многие исследователи заметили, что происходит рост инвалидизации и летальности у пациентов с выраженной депрессией после перенесенного инсульта [Kotila, 2011; Ghika-Schmid, 2009]. К сожалению, все чаще встречаются ситуации, когда депрессия не диагностируется и потому остается не пролеченной, хотя и является самым частым осложнением ОНМК. Согласно статистике, больше половины пациентов, у которых в анамнезе имеется хотя бы одно нарушение мозгового кровообращения, имеют впоследствии тревожно-депрессивные расстройства, но лишь в 30 % случаев эти патологии получали адекватную антидепрессантную терапию.

По данным последних исследований, у 20–60 % пациентов через полгода после ишемического ОНМК развиваются разнообразные непсихотические депрессивные состояния,



которые обычно нарастают, а также являются достаточно продолжительными (длительность 8–9 месяцев, а у 15 % пациентов – 18 месяцев). У 2–3 % исследуемых постинсультная депрессия не является очевидной и определяется только при достаточно тесном контакте с больным (маскированная депрессия). Кроме того отмечено, что депрессивные расстройства оказывают негативное влияние на время восстановительного периода и функциональную реабилитацию (происходит значительное увеличение их продолжительности и снижение качества).

В современном мире проблема различного поражения сосудов, кровоснабжающих головной мозг, очень актуальна и для людей военных профессий. Отмечается тенденция к усилению напряженности жизни, что приводит к более частому развитию таких факторов риска сосудистых патологий головного мозга, как эссенциальная артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, чрезмерное употребление алкоголя и табака, различные метаболические нарушения. Следовательно, наиболее перспективными направлениями современных нейрохирургии и неврологии являются предупреждение возникновения и раннее выявление факторов риска развития различных нарушений мозгового кровообращения, а также своевременное и полноценное лечение таких заболеваний.

### **Объекты и методы исследования**

Объектом исследования являются пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–50 лет, перенесшие ишемический инсульт, а также состояние их когнитивных функций (с акцентом на нарушения памяти, ориентации, восприятия, внимания, речи, чтения и письма) и наличие у них депрессивных расстройств с установленным фактом приема антидепрессантов или без него. Было выделено 3 группы исследуемых: пациенты с ишемическим инсультом в возрасте 18–29 лет, пациенты с ишемическим инсультом в возрасте 30–39 лет, пациенты с ишемическим инсультом в возрасте 40–50 лет. Также в процессе изучения данной проблемы учитывались и гендерные различия между исследуемыми, что необходимо принимать во внимание в связи с большей обеспокоенностью женщин своим здоровьем. Также не следует забывать о том, что женщины демонстрируют в среднем пониженные показатели здоровья по сравнению с мужчинами. Эта тенденция весьма устойчива и проявляется как в самооценке здоровья, так и индикаторах физического функционирования и психического благополучия (Браун и др., 2007).

В качестве методов исследования применялись анализ неврологического статуса пациента, анализ когнитивных функций по шкале MMSE, анализ по методике «10 слов», анализ теста «Рисование часов», оценка депрессии по шкале Гамильтона и установление факта приема антидепрессантов.

### **Результаты и их обсуждение**

В результате исследования было обследовано 50 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет с диагнозом «ишемический инсульт». В итоге было сформировано 3 группы исследования согласно возрастному признаку: пациенты с ишемическим инсультом 18–29 лет (2 пациента), пациенты с ишемическим инсультом 30–39 лет (11 пациентов), пациенты с ишемическим инсультом 40–50 лет (37 пациентов).

Всего обследовано 12 женщин и 38 мужчин. Были отмечены гендерные особенности изменения качества жизни (когнитивных функций и выраженности депрессивного состояния) вне зависимости от возраста пациентов.

#### **Шкала MMSE (оценка среднего результата в группе)**

В 1 группе: ориентация 9 баллов, восприятие 3 балла, концентрация внимания и счет 4 балла, память 3 балла, речь 5 баллов, чтение и письмо 3 балла. Итого 27 баллов, что соответствует верхнему значению предметных когнитивных расстройств.

Во 2 группе: ориентация 8 баллов, восприятие 3 балла, концентрация внимания и счет 4 балла, память 2 балла, речь 4 балла, чтение и письмо 3 балла. Итого 24 балла, что соответствует нижнему значению предметных когнитивных расстройств.

В 3 группе: ориентация 9 баллов, восприятие 3 балла, концентрация внимания и счет 4 балла, память 3 балла, речь 4 балла, чтение и письмо 3 балла. Итого 26 баллов, что соответствует среднему значению предметных когнитивных расстройств.

У исследуемых женщин: ориентация 9 баллов, восприятие 3 балла, концентрация внимания и счет 4 балла, память 3 балла, речь 4 балла, чтение и письмо 3 балла. Итого 26 баллов, что соответствует среднему значению предметных когнитивных расстройств.

У исследуемых мужчин: ориентация 8 баллов, восприятие 3 балла, концентрация внимания и счет 4 балла, память 2 балла, речь 4 балла, чтение и письмо 3 балла. Итого 24 балла, что соответствует нижнему значению предметных когнитивных расстройств.

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что во всех исследуемых группах имеются предметные когнитивные нарушения.

#### **Методика «10 слов» (оценка среднего результата в группе)**

1 группа: 8 слов. Снижения памяти нет. 2 группа: 7 слов. Снижения памяти нет. 3 группа: 7 слов. Снижения памяти нет.

У исследуемых женщин: 8 слов. Снижения памяти нет. У исследуемых мужчин: 7 слов. Снижения памяти нет.

Учитывая результаты исследования пациентов по данной методике, можно сделать вывод, что значительных нарушений памяти не произошло.

#### **Тест «Рисование часов» (оценка среднего результата в группе)**

1 группа: 10 баллов (норма). 2 группа: 9 баллов (незначительные неточности расположения стрелок). 3 группа: 9 баллов (незначительные неточности расположения стрелок).

У исследуемых женщин: 9 баллов (незначительные неточности расположения стрелок). У исследуемых мужчин: 9 баллов (незначительные неточности расположения стрелок).

По результатам этого теста можно сделать вывод, что значительных нарушений когнитивных функций у исследуемых нет.

#### **Шкала Гамильтона (оценка среднего результата в группе) (см. таблицу)**

Степень выраженности различных симптомов депрессивных расстройств по группам  
The intensiveness of the symptoms of depressive disorder in groups

	1 группа	2 группа	3 группа	Женщины	Мужчины
Пониженное настроение	1	2	1	2	1
Чувство вины	0	0	0	0	0
Суицидальные тенденции	0	0	0	0	0
Трудности при засыпании	1	2	1	2	1
Бессонница	0	1	1	1	0
Ранние пробуждения	0	1	0	1	0
Работа и деятельность	1	3	2	3	1
Заторможенность	1	1	1	1	1
Возбуждение	0	1	1	1	1
Тревога психическая	2	3	3	4	2
Тревога соматическая	0	1	1	1	1
Желудочно-кишечные соматические нарушения	0	1	1	1	1
Общесоматические симптомы	1	1	1	1	1
Расстройства сексуальной сферы	0	0	1	0	1
Ипохондрические расстройства	1	1	2	2	1

Окончание таблицы

Потеря веса	А	0	1	1	1	0
	Б	0	0	0	0	0
Отношение к своему заболеванию		2	1	2	1	2
Суточные колебания состояния	А	0	2	1	2	1
	Б	1	1	1	1	1
Деперсонализация и дереализация		0	0	0	0	0
Бредовые расстройства		0	0	0	0	0
Обсессивно-компульсивные расстройства		0	0	0	0	0
Итого		11	23	21	25	16

В 1 группе и у всех мужчин наблюдается легкое депрессивное расстройство, а во 2 и 3 группах и у всех женщин – депрессивное состояние средней тяжести. Также установлен факт приема антидепрессантов у 8 исследуемых: у 2 пациентов из первой группы и у 3 из третьей. Из них 3 женщины и 2 мужчин.

По таблице квантилей распределения Стьюдента для каждого результата был определен коэффициент достоверности. Во всех сравниваемых группах  $t > 2$ , что говорит о том, что выявленные в них различия достоверны с вероятностью более 95 %.

### Заключение

Из проведенного исследования мы можем сделать следующие выводы:

1. Во всех исследуемых группах не возникло тяжелых когнитивных расстройств. Их уровень сравним с предметными нарушениями, при этом не произошло серьезного нарушения памяти, ориентации, восприятия, внимания, речи, чтения и письма. Поэтому мы можем смело заявить, что существенного ущерба социальной и профессиональной функциям жизнедеятельности исследуемых пациентов нет.

2. Во всех исследуемых группах имеются депрессивные расстройства различной степени выраженности. Причем у пациентов из первой группы (18–29 лет) и у мужчин они менее выражены, нежели у исследуемых из второй и третьей возрастных групп (30–39 лет и 40–50 лет) и у женщин. Это можно объяснить большей озабоченностью своим здоровьем наблюдаемых более старшего возраста, нежели молодого возраста, а также большей лабильностью женской психики в сравнение с мужской. В то же время эта ситуация объясняется тем, что молодые люди и мужчины отличаются субъективным ощущением неиссякаемых компенсаторных способностей собственного организма.

Следовательно, перенесшие ишемический инсульт пациенты молодого возраста более подвержены депрессивным, а не когнитивным расстройствам. Таким образом, при лечении ишемического инсульта и его последствий у людей до 50 лет следует делать акцент на выраженность когнитивных расстройств и депрессии у каждого пациента в отдельности. Также следует больше внимания уделять социальной и профессиональной реабилитации с учетом проведенного исследования. Это необходимо для улучшения качества жизни пациентов, перенесших ишемический инсульт, их адаптации в обществе и скорейшему возвращению к привычной деятельности.

### Список литературы References

1. Бойнова И.В., Токарева Н.Г. 2013. Системная организация функций в коре больших полушарий. Нейропсихологические аспекты расстройств высших мозговых функций. Учеб. пособие. Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 116 с.

Bojnova I.V., Tokareva N.G. 2013. Sistemnaja organizacija funkcij v kore bol'shijh polusharij. Nejropsihologicheskie aspekty rasstrojstv vysshijh mozgovyh funkcij [Systemic organization of functions in the cerebral cortex. Neuropsychological aspects of disorders of higher cerebral functions]. Ucheb. Posobie. Saransk: Izd-vo Mordov. un-ta, 116 s. (in Russian)

2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2015. Неврология и нейрохирургия. Учебник: в 2 т.– 4-е изд., доп. – Т.1. Неврология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 640 с.  
Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvorcova V.I. 2015. Nevrologija i nejrohirurgija [Neurology and neurosurgery]. Uchebnik : v 2 t.– 4-e izd., dop. – T.1. Nevrologija. – М. : GJeOTAR-Media, – 640 s.
3. Дамулин И.В., Екушева Е.В. 2014. Процессы нейропластичности после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 3: 69-74.  
Damulin I.V., Ekusheva E.V. 2014. Processy nejroplastichnosti posle insul'ta [The process of neuroplasticity after stroke] Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 3: 69-74. (in Russian)
4. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. 2009. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ. 288 с.  
Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika [The stroke: diagnosis, therapy, prevention]. 2009. Pod red. Z.A. Suslinoj, M.A. Piradova. 2-e izd. – М.: MEDpress-inform. 288 s. (in Russian)
5. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. 2015. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 424 с.  
Klinicheskie rekomendacii. Nevrologija i nejrohirurgija [The clinical guidelines. Neurology and Neurosurgery]. 2015. Pod red. E.I. Guseva, A.N. Konovalova. – 2-e izd., pererab. i dop. – М.: GJeOTAR-Media, 424 s. (in Russian)
6. Косенко Е.В. 2016. Эффективность медицинской реабилитации в амбулаторных условиях пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращение. Невронъус. 4 (18): 1 – 6.  
Kosenko E.V. 2016. Jeffektivnost' medicinskoj rehabilitacii v ambulatornyh uslovijah pacientov, perenessih ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashhenie [The efficiency of medical rehabilitation of ambulance patients with the stroke]. Nevron'jus. 4 (18): 1 – 6. (in Russian)
7. Меркушкина И.В., Игнатьева О.И., Фирсов А.А., Балькова О.П. 2005. Основы диагностики и лечения острой цереброваскулярной патологии. Учеб. пособие. Саранск : Изд-во Мордов. ун-та. 96 с.  
Merkushkina I.V., Ignat'eva O.I., Firsov A.A., Balykova O.P. 2005. Osnovy diagnostiki i lechenija ostroj cerebrovaskuljarnoj patologii [Bases of diagnostics and treatment of sharp tserebrovaskulyarny pathology]. Ucheb. Posobie. Saransk : Izd-vo Mordov. un-ta. 96 s.
8. Назаров В.В. 2009. Инсульт у лиц молодого возраста. Особенности патогенеза и диагностики. Автореф. дис. докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 34 с.  
Nazarov V.V. 2009. Insul't u lic molodogo vozrasta [Stroke at persons of young age. Features of pathogenesis and diagnostics]. Osobennosti patogeneza i diagnostiki. Abstract. dis. doct. med. sciense. Saint-Petersburg, 34 s. (in Russian)
9. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. 2009. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 352 с.  
Suslina Z.A., Varakin Ju.Ja., Vereshhagin N.V. 2009. Sosudistye zabolevanija golovnogogo mozga [Vascular diseases of a brain. Epidemiology. Pathogenetic mechanisms. Prevention]. Jependiologija. Patogeneticheskie mehanizmy. Profilaktika. 3-e izd. – М.: MEDpress-inform, 352 s. (in Russian)
10. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунова В.А. 2016. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 536 с.  
Suslina Z.A., Gulevskaja T.S., Maksimova M.Ju., Morgunova V.A., 2016. Narushenija mozgovogo krovoobrashhenija: diagnostika, lechenie, profilaktika [Violations of brain blood circulation: diagnostics, treatment, prevention]. М.: MEDpress-inform, 536 s. (in Russian)
11. Триумфов А.В. 2017. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. 20-е изд., испр. – М.: МЕДпресс-информ, 256 с.  
Triumfov A.V. 2017. Topicheskaja diagnostika zabolevanij nervnoj sistemy [Topical diagnosis of diseases of the nervous system]. 20-e izd., ispr. – М.: MEDpress-inform, 256 s. (in Russian)
12. Усанова Т.А. 2016. Исследование эффективности комплексных реабилитационных мероприятий в остром периоде ишемического инсульта. Автореф. дис. канд. мед. наук. Саранск, 28 с.  
Usanova T.A. 2016. Issledovanie jeffektivnosti kompleksnyh rehabilitacionnyh meroprijatij v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta [Research of efficiency of complex rehabilitation actions in the sharp period of an ischemic stroke]. Abstract. dis. cand. med. sciense. Saransk, 28 s.
13. Фирсов А.А., Смирнов М.В. 2011. Инсульт: принципы диагностики, лечения и профилактики. Методические рекомендации. Саранск, 40 с.

Firsov A.A., Smirnov M.V. 2011. Insul't: principy diagnostiki, lechenija i profilaktiki [The stroke: principle of diagnosis, therapy, prevention]. Metodicheskie rekomendacii. Saransk, 40 s. (in Russian)

14. Ходжамжаров Б.Е. 2014. Ишемический инсульт у лиц молодого возраста (этиология, клиника, исходы). Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 27 с.

Hodzhamzharov B.E. 2014. Ishemicheskij insul't u lic molodogo vozrasta (jetiologija, klinika, ishody) [Ischemic stroke at persons of young age (an etiology, clinic, outcomes)]. Abstract. dis. cand. med. science. Moscow, 27 s. (in Russian)

15. Berkhemer O.A., Fransen P., Beumer D., van den Berg L.A., Lingsma H. F., Yoo A. J. 2015. Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 372:11-20 January 1, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1411587, 368 s.

16. Brooks. M, 2014. "Stroke, a Race Against the Clock." Review Confirms. Medscape Medical News. Accessed September 2, 56 s. (28-30).

17. Bevan H. 1990. Stroke in young adults. Stroke. 21 (3): 382-386.

18. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. Stroke American Stroke Association. Stroke 2013; 44:870-947.

19. Wasi Ullah Khan: Prevalence, Causes, Treatment and the Role of Antioxidants in Ischemic Brain Stroke Diseases. WasiUllah khan, Rahmat Ali Khan, Mushtaq Ahmad, Latif ullah Khan, M. Waqas Khan, Samran Ahmad Durrani, Wasim Ahmed. American Journal of Biomedical and Life Sciences 2015; 3 (2-1): 29-32.

20. Kappelli L.J. 1994. Prognosis of young adults with ischaemic stroke. Stroke. 25 (7): 1360-1369.

21. Mehta B, Leslie-Mazwi T.M., Chandra R.V. 2013. Assessing variability in neurointerventional practice patterns for acute ischemic stroke. J Neurointerv Surg; 5:Suppl 1:i52-i57.



УДК 614.2

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-640-651

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, СРЕДИ МОЛОДЕЖИ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

### COMPLEX EVALUATION OF THE EFFECT OF PREVENTION OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS AMONG YOUNG PEOPLE OF KURSK REGION

А.Г. Ластовецкий<sup>1</sup>, В.И. Тимошилов<sup>2</sup>  
A.G. Lastovetsky<sup>1</sup>, V.I. Timoshilov<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения»,  
Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

<sup>2</sup> Курский государственный медицинский университет,  
Россия, 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

<sup>1</sup> Federal Research Institute for Health Organization and Informatics,  
11 Dobrolyubov St., 127254, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Kursk state medical university,  
3 Karl Marx St., Kursk, 305000, Russia

E-mail: molkursk@yandex.ru

#### Аннотация

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются актуальной медико-социальной проблемой молодежи. Основное направление работы по их предупреждению – просветительская и воспитательная деятельность. В 2014 г. было проведено исследование, по результатам которого эффективными профилактическими мероприятиями были признаны лекции и индивидуальные консультации врачей, просмотр обучающих видеоматериалов, распространение специальной литературы и самостоятельное изготовление молодежью агитационных материалов, профилактические медицинские осмотры. Также были выделены мероприятия с негативным эффектом: Интернет-проекты, социальная реклама и уличная наглядная агитация, волонтерские акции, дискуссионные площадки. Рекомендации по проведению мероприятий были доведены до специалистов через учебный процесс. В 2017 г. проведено исследование, цель которого – комплексно оценить эффективность внедрения данных рекомендаций в практику в течение 4 лет. Программа исследования включала опрос подростков и анализ эпидемиологических показателей. Согласно полученным результатам, за 2014–2017 гг. охват молодежи эффективными формами профилактики возрос, первичная заболеваемость ИППП снизилась, доля молодежи в структуре впервые выявленных больных ИППП сократилась. Это свидетельствует о результативности учебного процесса как формы внедрения рекомендаций по профилактике ИППП и повышении эффективности превентивной деятельности за счет ее научно обоснованного пересмотра.

#### Abstract

Sexually transmitted infections (STI) are one of the main medical and social problems of young people. The base of their prevention is formed by educational events for youth. In 2014 it was conducted a study, which shows a positive preventive effects of lectures and consults of doctors, watching of educational video, reading of special literature, self-making of informational materials and medical screening. As kinds of activities with negative effect were marked Internet-projects, social advertising, volunteer's activities and discussions. The results of this study were presented during educational courses for doctors and teachers. The aim of the study in 2017 year was evaluating the effectiveness of the implementation of this recommendations. The program of the research included the survey of teenagers and the study of epidemiological data. The results showed the raising of the coverage of teenagers by effective preventive

activities, decreasing of incidence of STI and reducing the proportion of young people among newly diagnosed patients.

**Ключевые слова:** половые инфекции, молодежь, профилактика, заболеваемость, оценка эффективности

**Keywords:** sexually transmitted infections, young people, prevention, incidence, evaluation of results.

## Введение

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), входят в Перечень социально значимых заболеваний, утвержденный Постановлением Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715. Заболеваемость данными инфекциями является актуальной проблемой в плане репродуктивного здоровья. Порядка 50 % случаев нарушений репродуктивной функции обусловлено активными или ранее перенесенными ИППП [Акышбаева К.С. и др., 2010]. В структуре контингента больных всеми видами ИППП преобладают лица в возрасте до 30 лет, что делает данные заболевания актуальной медико-социальной проблемой молодежи [Кубанова и др., 2014].

Распространение ИППП связано с действием большого количества взаимосвязанных факторов риска, ключевым звеном в системе которых является опасный стиль полового поведения: большое количество сексуальных контактов, частая смена партнеров, отсутствие адекватных мер безопасности [Баринова и др., 2012]. В связи с этим изучение риска заражения ИППП на индивидуальном уровне и их распространения на уровне популяции трансформируется в рассмотрение предпосылок к рискованному половому поведению (промискуитету) [Тимошилов., Ластовецкий, 2018].

Со стороны общества в целом основную роль играют факторы общественного мнения и информационного поля – так называемая просексуальная культура, связанная с рядом характеристик социальной и информационной среды: отсутствие осуждения случайных и разовых половых контактов как развлечения [Мэй, 2011], восприятие секса как коммерческой услуги (проституция) и предмета торга за внимание и заботу [Westerlund et. al., 2010]. Атрибутами такой культуры также является широкое распространение эротических материалов и продвижение «методик» мотивации партнеров к разовым половым контактам [Конина, 2014]. Почву для формирования опасных установок создает кризис нравственных ценностей, снижение степени приоритета брака и семьи в иерархии ценностных ориентаций молодежи [Эйзлер, 2011].

Восприимчивость человека к факторам социальной среды определяется комплексом индивидуальных характеристик [Симулевич, 2012]. Особую роль среди них играют образовательный и общекультурный уровень, выраженность нравственных качеств и религиозных чувств, семейное воспитание, а также знания человека о проблеме ИППП и самооценка риска заражения. Недостаток знаний и незрелость самосохранительных установок приводит к раннему началу и беспорядочному характеру половой жизни, повышающей риск инфицирования [Короленко, Дмитриева, 2006; Owuamanam, Bankole, 2013]. Усугубляет проблему употребление психоактивных веществ, выступающее как фон для большей части ранних и разовых сексуальных связей [Мышова и др., 2014].

В связи с преобладанием в структуре контингента больных пациентов в возрасте 20 – 30 лет и ведущей ролью в эпидемическом процессе социальных и когнитивных факторов основу профилактики ИППП составляет просветительская деятельность [Стародубов и др., 2016; Полев и др., 2003]. При этом собственно медико-санитарное просвещение тесно связано с вопросами нравственного воспитания, развития чувства ответственности, осознанного подхода к созданию семьи. Это делает профилактическую работу межведомственной задачей – точкой пересечения интересов здравоохранения, социальной и молодежной политики [Куликов, Кучма, 2013].

В 2014 г. было проведено исследование, направленное на формирование доказательной базы в отношении эффективности мероприятий по профилактике ИППП. Его результаты позволили разделить все профилактические мероприятия на 3 группы в зависимости от их эффективности и целесообразности проведения:

1. Мероприятия с достоверными доказательствами позитивного эффекта, рекомендованные к первоочередному и повсеместному проведению: лекции и индивидуальные консультации врачей.

2. Мероприятия со слабо выраженным позитивным просветительским эффектом, рекомендованные к проведению только среди молодежи, ранее охваченной иными формами работы: просмотр обучающих видеоматериалов, распространение специальной литературы и самостоятельное изготовление молодежью агитационных материалов, профилактические медицинские осмотры.

3. Мероприятия, в отношении которых доказан негативный эффект, и проведение которых нежелательно и должно быть ограничено: Интернет-проекты, социальная реклама в средствах массовой информации и уличная наглядная агитация, волонтерские акции, дискуссионные площадки [Тимошилов, 2017].

Решающая роль знаний и установок молодежи в формировании опасного полового поведения и наличие доказательной базы в отношении эффективности профилактических мероприятий позволяет выделить следующие индикаторы эффективности превентивной деятельности:

- охват молодежи формами работы с доказанной результативностью;
- распространенность объективных знаний о проблеме ИППП и их профилактике, адекватной самооценки риска заражения и установки на ответственный подход к половой жизни [Тимошилов, 2018];
- динамика первичной заболеваемости ИППП и изменение возрастной структуры впервые выявленных больных [Тимошилов, Скворцова и др., 2018].

Применительно к ИППП необходимо отметить, что наиболее полными и точными следует считать данные о заболеваемости сифилисом и гонореей. По вирусным и протозойным инфекциям приводятся данные о значительном превышении числа реально инфицированных над числом учтенных больных. Латентность этих категорий ИППП связывают со слабо выраженными клиническими проявлениями инфекционного процесса [Рюмин, 2009].

В организации профилактики ИППП среди молодежи Курской области поворотным следует считать 2014 г. как момент внедрения в практику данных об эффективности различных видов профилактических мероприятий [Тимошилов, 2017]. Основной формой продвижения практических рекомендаций стал учебный процесс: для врачей первичного звена и организаторов здравоохранения рекомендации по итогам исследования были включены в циклы повышения квалификации, для работников органов по делам молодежи – использованы при оказании методического содействия в рамках областной программы «Твой выбор – твоя жизнь».

Срок в 4 года с момента начала целенаправленной деятельности по научно обоснованной перестройке превентивной деятельности определил **цель исследования** – проведение комплексной оценки эффективности профилактики ИППП среди молодежи Курской области за 2014–2017 гг.

### Материалы и методы исследования

Комплексная оценка эффективности профилактики ИППП среди молодежи предусматривает изучение показателей, характеризующих масштабы проведения мероприятий с разным уровнем доказанной эффективности, влияния проводимых мероприятий на знания и установки по проблеме ИППП и итогового эффекта профилактики в виде динамики эпидемиологических показателей.



Для изучения охвата молодежи конкретными видами профилактических мероприятий и динамики представлений о проблеме ИППП был проведен опрос 450 учащихся школ 15–17 лет – участников выездных лекций и семинаров в рамках областной программы «Твой выбор – твоя жизнь» в 2017 г. Возрастные рамки выбраны с учетом необходимости опережающего просвещения подростков до начала рискованного поведения и высокой частоты вступления в половую жизнь до совершеннолетия [Болехан и др., 2017]. Объем выборки оценен как достаточный (по методике К.А. Отдельновой) для исследования с уровнем значимости  $\alpha=0.05$  независимо от объема генеральной совокупности, выборка сформирована с соблюдением репрезентативности по возрасту и полу [Агабекян и др., 2005]. Анкета включала следующие вопросы:

- виды мероприятий, в которых респонденты участвовали в течение последнего года;
- самооценка актуальности проблемы ИППП и риска заражения;
- готовность проходить регулярные профилактические обследования;
- ориентированность на обращение за помощью к врачам при возникновении симптомов ИППП;
- готовность информировать о состоянии своего интимного здоровья партнера и мотивировать его к совместному обследованию и лечению при возникновении проблем.

Обработка результатов включала определение экстенсивных показателей – долей респондентов, указавших конкретные варианты ответов. Данные об охвате молодежи конкретными формами профилактической деятельности в 2016–2017 гг. были сопоставлены с показателями, полученными в аналогичном исследовании 2014 г.

Из числа опрошенных была выделена доля респондентов, имеющих комплекс представлений и установок, признаваемый достаточным для положительной оценки просветительской эффективности проведенных мероприятий. Это сочетание восприятия ИППП как всеобщей проблемы, осознания риска заражения и необходимости профилактики для всех, живущих половой жизнью, и готовности к обращению в медицинские организации с целью скрининга и лечения. Такой комплекс представлений рассматривался и в исследовании 2014 г., что дало возможность сопоставить доли респондентов с достигнутым эффектом.

Для изучения динамики первичной заболеваемости сифилисом и гонореей в Курской области по сравнению с Центральным федеральным округом в целом за 2010–2014 гг. как предшествующий период и 2014–2017 гг. как период реализации проекта были использованы ежегодные статистические данные ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России. Возрастная структура контингента впервые выявленных больных рассматривалась по данным, содержащимся в информационной системе ОБУЗ «Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер».

В ходе обработки данных применялись экстенсивные показатели – доли респондентов, давших определенные варианты ответов на вопросы анкеты, и возрастная структура контингента впервые выявленных больных. Для сравнения относительных величин использован критерий Стьюдента, который вычислялся по стандартной формуле:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где  $P_1, P_2$  – сравниваемые относительные величины,  $m_1, m_2$  – ошибки относительных величин, вычисляемые с учетом процентного выражения величин, как

$$m = \sqrt{\frac{P(100-P)}{n}}$$

где  $n$  – общая численность контингента, применявшаяся при расчете соответствующей величины  $P$  как целое (для опроса – общее число респондентов, для возрастной структуры контингента впервые выявленных больных – общее число первично диагностированных случаев).

### Результаты и их обсуждение

В качестве исходных данных о масштабах проведения каждого вида мероприятий по профилактике ИППП рассмотрены данные опроса 2014 г. Таким образом, эти данные иллюстрируют охват молодежи каждым видом профилактики до получения и распространения среди специалистов систематизированных знаний о результативности различных форм и методов работы.

На тот момент, характеризуемый как начальный, наиболее популярным и поддерживаемым на местах было самостоятельное изучение подростками информации об ИППП с использованием Интернет-ресурсов (см. таблицу). Значительная доля аудитории была охвачена лекциями врачей и психологов, популярным было использование тематических видеоматериалов. Учебный процесс (биология человека, безопасность жизнедеятельности) как превентивные мероприятия воспринимали менее  $\frac{1}{4}$  школьников, хотя соответствующие темы официально включены в программы, преподаются повсеместно и затрагиваются ежегодно. Менее распространенными формами работы были распространение специальной литературы, проведение тематических дискуссий и волонтерских акций. Доли респондентов, указавших в качестве профилактических мероприятий медицинские осмотры и врачебные консультации, значительно ниже показателей охвата таковыми соответствующей возрастной группы: такой результат опроса позволяет понять, что осмотры в качестве мероприятий по предупреждению заболеваний не рассматриваются, и одна из причин этого – отсутствие разъяснительной работы со стороны врачей при проведении обследований. Низкие показатели получены и в отношении охвата молодежи тематической волонтерской деятельностью.

Показатели охвата молодежи мероприятиями по профилактике ИППП в 2014 и 2017 гг.  
The coverage of teenagers by activities in STI prevention in 2014 and 2017 years

Виды мероприятий	Показатели охвата		
	2014 г.	2017 г.	Достоверность разности
Интернет-проекты	39.9 %	35.2 %	$p > 0.05$
Лекции врачей	33.6 %	43.1 %	$p \leq 0.05$
Лекции психологов	27.9 %	32.1 %	$p > 0.05$
Видеоматериалы	27.2 %	36.3 %	$p \leq 0.05$
Занятия (учебный процесс)	24.2 %	25 %	$p > 0.05$
Литература	14.1 %	15 %	$p > 0.05$
Дискуссии	9.4 %	3.5 %	$p \leq 0.05$
Индивидуальные консультации врачей	6.7 %	12.5 %	$p \leq 0.05$
Волонтерские акции	6.4 %	5.3 %	$p > 0.05$
Профилактические осмотры	5.4 %	15.7 %	$p \leq 0.01$
Самостоятельное изготовление агитационных материалов	2.7 %	3.2 %	$p > 0.05$

В 2017 г. по ряду позиций произошли существенные изменения, некоторые из которых следует связать с внедрением новых рекомендаций в практику.

Из мероприятий с доказанным положительным эффектом достоверно возрос охват молодежи лекциями врачей, и эта форма работы стала ведущей и наиболее массовой по числу участников (см. таблицу). Расширилась практика использования в просветительских целях видеоматериалов. Значительно более высокими в 2017 г. оказались доли подростков, указавших в качестве профилактических мероприятий медицинские осмотры и индивидуальные врачебные консультации. Следовательно, возросла видимая молодежи активность и настороженность медицинских работников, прошедших тематическое обучение. Показатели охвата подростков психологическими занятиями, чтением и разбором тематической

литературы, изготовлением агитационных материалов изменились незначительно. Учебный процесс в качестве составляющей санитарного просвещения по-прежнему воспринимают порядка ¼ школьников. Таким образом, масштабы проведения мероприятий с доказанным положительным эффектом либо возросли, либо изменились незначительно, но сокращения ни по одной из таких позиций не произошло.

Отрицательный эффект в исследовании 2014 г. доказан в отношении Интернет-проектов, волонтерских акций и дискуссионных площадок. В 2017 г. доля посещающих тематические сайты и участвующих в волонтерской деятельности изменилась незначительно, а дискуссии на темы половой жизни и полового воспитания стали проводиться достоверно реже.

Сопоставление результатов опросов 2014 и 2017 гг. в части оценки распространенности знаний и представлений о проблеме ИППП показало, что доля признающих половые инфекции актуальной проблемой, а риск заражения ими существующим для всех живущих половой жизнью в 2017 г. оказалась достоверно выше ( $p \leq 0.05$ ) (рис. 1). Значительно больше в 2017 г. оказались доли готовых проходить профилактические медицинские осмотры и обращаться за медицинской помощью при возникновении каких-либо симптомов ИППП ( $p \leq 0.05$ ). Таким образом, можно отметить рост доверия к дерматовенерологической службе и ожидаемой медицинской активности школьников. При этом незначительно ( $p > 0.05$ ) снизилась доля молодых людей, выражающих готовность информировать о заболевании и мотивировать к лечению половых партнеров.

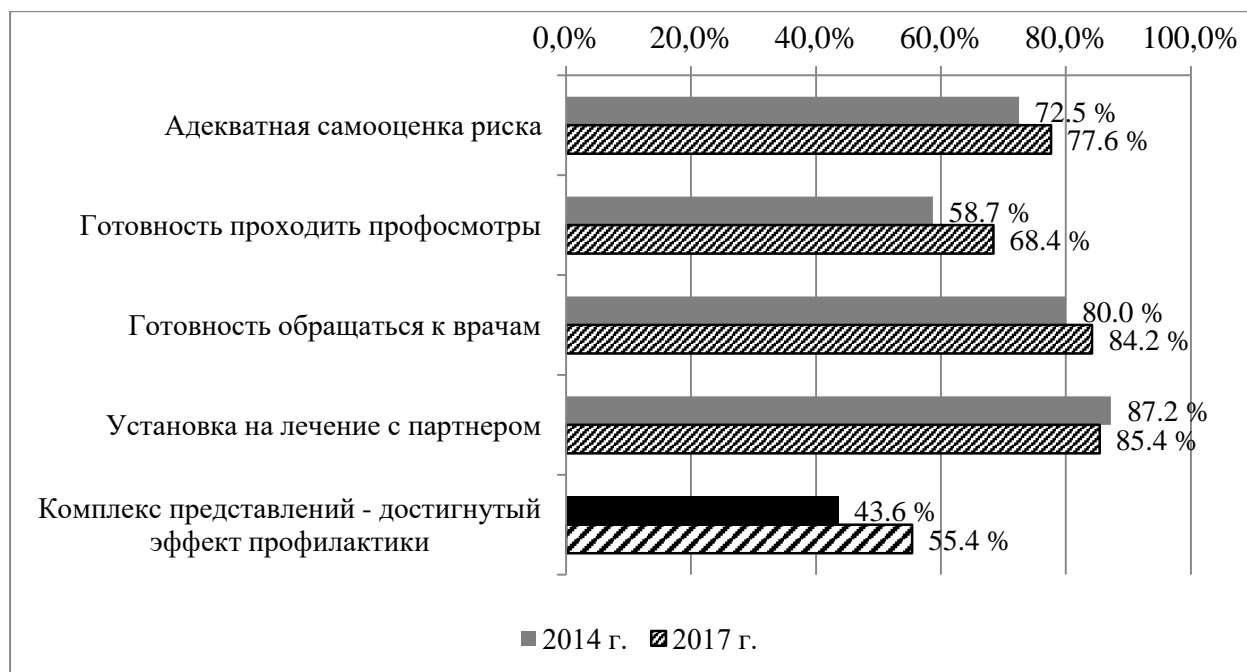


Рис. 1. Представления молодежи о проблеме ИППП:

сравнение распространенности знаний и установок в 2014 и 2017 гг.

Fig. 1. Young people's perceptions about the problem of STIs: comparison of the prevalence of knowledge and attitudes in 2014 and 2017 years.

В целом, доля подростков, демонстрирующих комплекс объективных представлений о проблеме ИППП и заинтересованность в их профилактике, расцениваемый как положительный результат просветительской работы, в 2017 г. оказалась достоверно выше уровня 2014 г. ( $p \leq 0.01$ ).

В роли показателей итогового эффекта превентивной деятельности использованы данные о динамике первичной заболеваемости сифилисом и гонореей по Курской области

в сопоставлении с данными по Центральному федеральному округу за 2010–2017 гг. и возрастная структура впервые выявленных больных за 2014–2017 гг.

Заболееваемость сифилисом в Курской области в 2010–2014 гг., то есть до начала реализации научно обоснованных рекомендаций по профилактике ИППП, оставалась на достоверно ( $p \leq 0.01$ ) более высоком уровне, чем в среднем по Центральному федеральному округу (рис. 2). При этом и в области, и в округе имел место ежегодный достоверный ( $p \leq 0.05$ ) спад показателя.

С 2014 по 2016 гг. заболеваемость в округе выросла с 20.4 до 23.9 случаев на 100 000 населения (рост достоверен,  $p \leq 0.05$ ), а в 2017 г. она сократилась незначительно ( $p > 0.05$ ). В Курской области в 2014–2016 гг. спад продолжился, показатель снизился с 26.8 до 19,4 случаев на 100 000 населения (снижение достоверно,  $p \leq 0.05$ ), в 2017 г. имел место незначительный ( $p > 0.05$ ) рост показателя. При этом и в 2016, и в 2017 гг. показатели в регионе были впервые за 8 лет достоверно ниже, чем по округу ( $p \leq 0.05$ ). Также за 2014–2017 гг. по округу имел место рост числа впервые выявляемых за год больных на 13 %, а по Курской области – сокращение на 22.3 %.

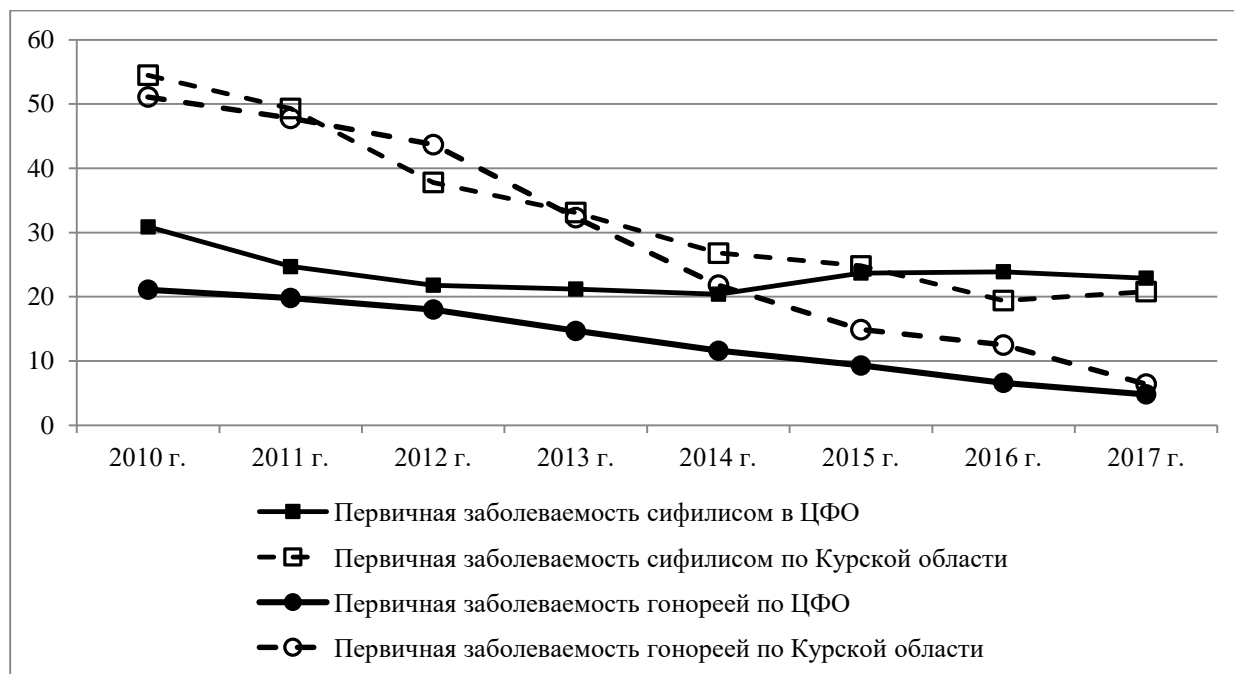


Рис. 2. Динамика заболеваемости сифилисом и гонореей в Центральном федеральном округе и Курской области за 2010–2017 гг.

Fig. 2. The incidence of syphilis and gonorrhoea in Central federal district of Russia and Kursk region in 2010–2017 years

Показатель заболеваемости гонореей за весь период с 2010 по 2017 гг. и в округе, и в Курской области непрерывно сокращался (см. рис. 2). За 2010–2016 гг. по округу он снизился с 21.1 до 11.6 случаев на 100 000 населения (снижение достоверно,  $p \leq 0.05$ ). В Курской области заболеваемость находилась на достоверно более высоком уровне, чем в округе ( $p \leq 0.01$ ). При этом за 2010–2014 гг. первичная заболеваемость снизилась с 51.1 до 21.8 случаев на 100 000 населения.

В 2014–2017 гг. спад заболеваемости продолжился, и в округе она сократилась с 11.6 до 4.8 ( $p \leq 0.01$ ), в регионе – с 21.8 до 6.4 ( $p \leq 0.01$ ) случаев на 100 000 населения. В 2017 г. впервые за 8 лет показатель по Курской области сократился до уровня, не имеющего достоверной разности с округом (для сравнения  $p > 0.05$ ). Число ежегодно выявляемых больных

за 2014–2017 гг. в Курской области и Центральном федеральном округе в целом сократилось на сопоставимые величины: 61.5 % и 58.5 % соответственно.

Среди впервые выявленных больных сифилисом в Курской области в 2014–2015 гг. преобладали группы пациенты в возрасте 18–29 и 30–39 лет, а в 2016–2017 гг. наибольшая доля первичных случаев пришлась на категорию старше 40 лет (рис. 3). При этом удельный вес подростков 15–17 лет изменялся разнонаправленно, пациентов 18–29 лет – ежегодно уменьшался. В целом за 4 года следует отметить достоверное ( $p \leq 0.05$ ) снижение доли молодежи (15–29 лет) в структуре первичной заболеваемости. Рост доли старшего поколения при этом наиболее значителен ( $p \leq 0.01$ ).

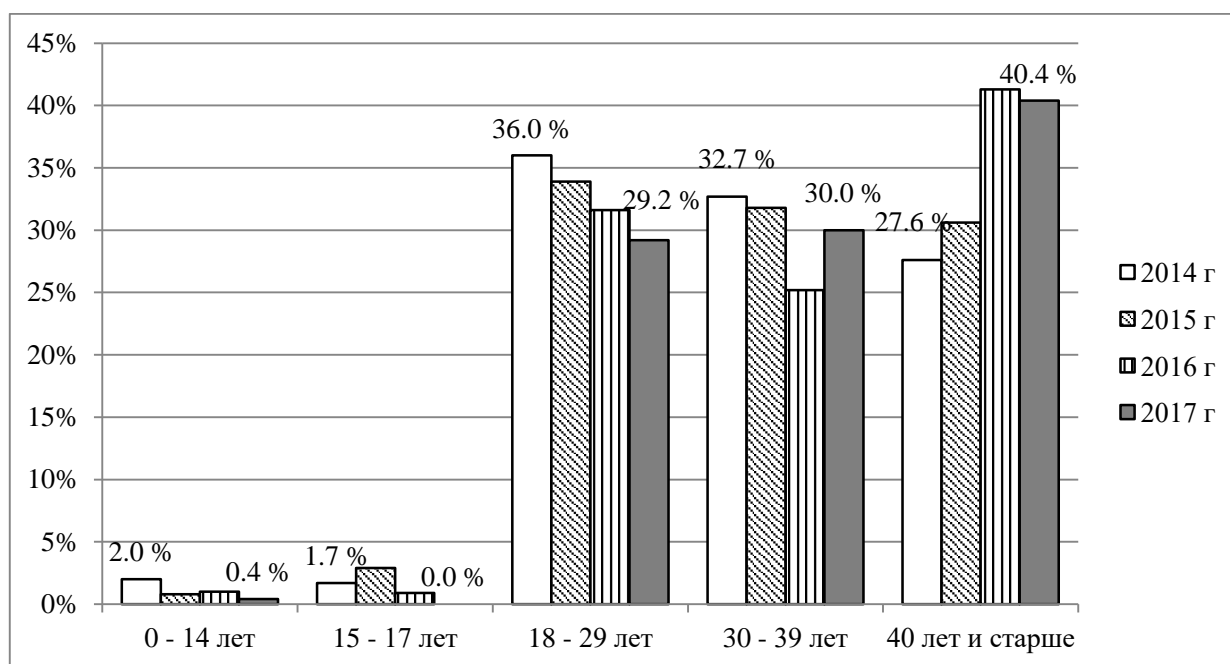


Рис. 3. Изменения возрастной структуры впервые выявленных больных сифилисом в Курской области за 2014–2017 гг.

Fig. 3. The changes in the age structure of newly diagnosed patients with syphilis in Kursk region from 2014 till 2017 year

Случаи выявления гонорей у детей на протяжении 4 лет были единичными (рис. 4). Доля подростков 15–17 лет изменялась в 2014–2016 гг. разнонаправленно и статистически не значимо, а в 2017 г. пациенты данного возраста не выявлялись.

Удельный вес случаев заболевания гонорей, выявленных в возрасте 18–29 лет, во все годы оставался максимальным, но ежегодно снижался и за 4 года сократился статистически достоверно ( $p \leq 0.05$ ). Доля пациентов 30–39 лет за 4 года демонстрирует слабо выраженную тенденцию к росту ( $p > 0.05$ ), а старше 40 лет – достоверное ( $p \leq 0.05$ ) увеличение.

Суммарная доля молодежи 15–29 лет в структуре впервые выявляемых больных гонорей на протяжении 4 лет непрерывно снижалась и достоверно ( $p \leq 0.05$ ) уменьшилась с 80.4 % до 64.9 %.

Таким образом, в изменениях возрастной структуры контингента впервые выявляемых больных сифилисом и гонорей прослеживается общая тенденция к значительному снижению доли молодежи 15–29 лет, отсутствию значимых изменений удельного веса лиц 30–39 лет и увеличению доли первичных пациентов в возрасте 40 лет и старше.

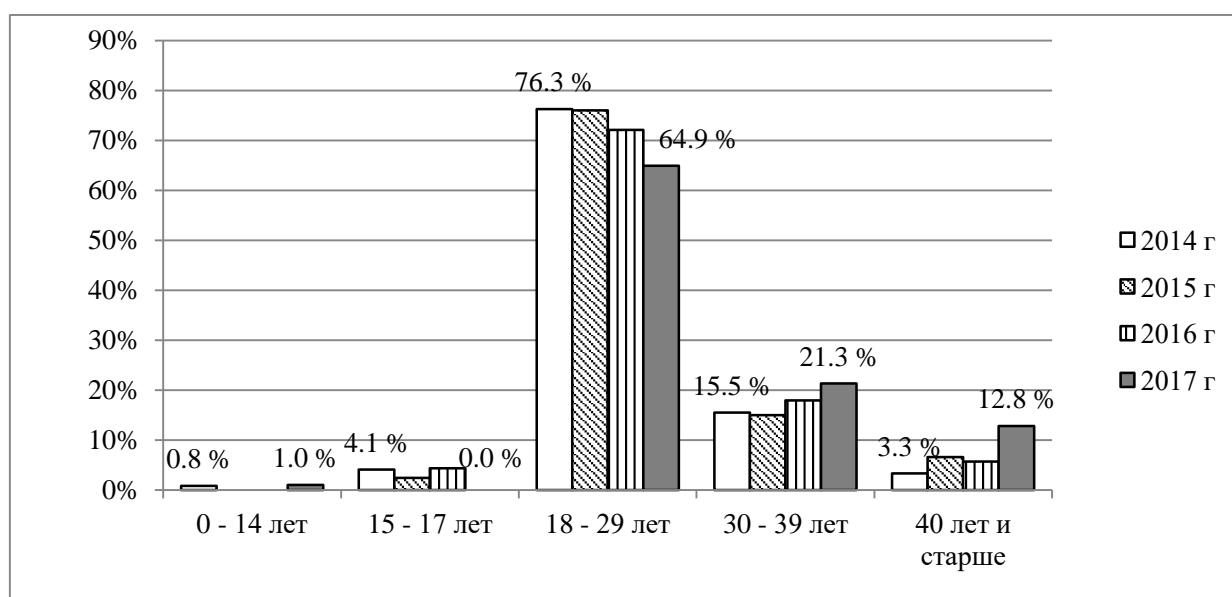


Рис. 4. Изменения возрастной структуры впервые выявленных больных гонореей в Курской области за 2014–2017 гг.

Fig. 4. The changes in the age structure of newly diagnosed patients with gonorrhoea in Kursk region from 2014 till 2017 year

### Заклучение

По итогам опроса молодежи и анализа изменений в эпидемиологической ситуации по ИППП в Курской области выявлены факты, свидетельствующие о росте эффективности профилактики половых инфекций среди молодежи:

- статистически значимый рост охвата молодежи профилактическими мероприятиями с доказанной эффективностью и значительное снижение частоты проведения мероприятий с потенциально негативными результатами;
- достоверный рост распространенности объективных представлений о проблеме ИППП, заинтересованности в их профилактике и готовности к обращению за медицинской помощью среди подростков в 2017 г. против показателей 2014 г.;
- снижение заболеваемости сифилисом и гонореей в области за 2014–2017 гг. темпами, опережающими показатели для Центрального федерального округа;
- достоверное снижение доли молодежи 15–29 лет в структуре контингента впервые выявляемых больных сифилисом и гонореей.

Полученные данные подтверждают достоверность и практическую значимость исследования по формированию доказательной базы эффективности мероприятий по профилактике ИППП и результативность внедрения его итогов в практику. Также их следует рассматривать как доказательство того, что учебный процесс и методическое содействие, охватившие специалистов с медицинским и немедицинским образованием, являются действенной формой продвижения результатов исследований превентологической тематики в практику.

### Список литературы References

1. Агабекян Р.Л., Кириченко М.М., Усатиков С.В. 2005. Математические методы в социологии. Анализ данных и логика вывода в эмпирическом исследовании. Ростов н/Д: Феникс: 114-145.  
Agabekyan R.L., Kirichenko M.M., Usatikov S.V. 2005. Matematicheskie metody v sociologii. Analiz dannyh i logika vyvoda v ehmpiricheskom issledovanii [Mathematical methods in sociology. Analysis of the data and the logic of conclusion in an empirical study]. Rostov n/D: Feniks: 114-145. (in Russian)

2. Акышбаева К.С., Рамазанова Б.А., Джусупгалиева М.Х., Усманова М.В., Стамкулова А.А., Тонконогова Н.В. 2010. Связь урогенитальных инфекций с нарушениями репродуктивной функции. *International Journal on Immunorehabilitation*, 2 (12): 179.

Akyshbaeva K.S., Ramazanova B.A., Dzhusupgalieva M.H., Usmanova M.V., Stamkulova A.A., Tonkonogova N.V. 2010. Svyaz' urogenital'nyh infekcij s narusheniyami reproduktivnoj funkicii [Connection of urogenital infections with reproductive disorders.]. *International Journal on Immunorehabilitation*, 2 (12): 179.

3. Баринаова А.Н., Плавинский С.Л., Ерошина К.М. 2012. Группы риска как основной источник заболеваемости инфекциями, передающимися половым путём (ИППП), в Российской Федерации. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*, 4: 97-102.

Varinova A.N., Plavinskij S.L., Eroshina K.M. 2012. Gruppy riska kak osnovnoj istochnik zaboлеваemosti infekciyami, peredayushchimisya polovym putyom (IPPP), v Rossijskoj Federacii. [Core groups as main source of sexually transmitted diseases transmission in Russian Federation]. *VICH-infekciya i immunosupressii*, 4: 97-102.

4. Болехан В.Н., Емельянов В.Н., Орлова Е.С. 2017. Ранняя половая жизнь как модель рискованного поведения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*, 4 (60): 56-58

Bolekhan V.N., Emel'yanov V.N., Orlova E.S. 2017. Rannyaya polovaya zhizn' kak model' riskovannogo povedeniya. [Early sexual activity as a model of risk behavior]. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*, 4 (60): 56-58.

5. Кони́на М.А., Холмогорова А.Б., Сорокова М.Г. 2014. Феномен неограниченного сексуального поведения в современном обществе: патологические тенденции культуры или патология личности? *Консультативная психология и психотерапия*, 2 (81), 88-118.

Konina M.A., Holmogorova A.B., Sorokova M.G. 2014. Fenomen neogranichennogo seksual'nogo povedeniya v sovremennom obshchestve: patologicheskie tendencii kul'tury ili patologiya lichnosti? [The phenomenon of unrestricted sexual behavior in modern society: pathological culture tendency or personality pathology?] *Konsul'tativnaya psihologiya i psihoterapiya*, 2 (81), 88-118.

6. Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В. 2006. Личностные и диссоциативные расстройства: расширение границ диагностики и терапии. Монография. Новосибирск: НГПУ: 448.

Korolenko C.P., Dmitrieva N.V. 2006. Lichnostnye i dissociativnye rasstrojstva: rasshirenie granic diagnostiki i terapii [Personality and dissociative disorders: expanding the boundaries of diagnosis and therapy]. *Monografiya. Novosibirsk: NGPU: 448.*

7. Кубанова А.А., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А., Богданова Е.В. 2014. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации в 2013 году. *Вестник дерматологии и венерологии*, 3, 16 – 36.

Kubanova A.A., Melekhina L.E., Kubanov A.A., Bogdanova E.V. 2014. Resursy i deyatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya v Rossijskoj Federacii v 2013 godu. [Resources and activities of dermatovenerological medical organizations in Russian Federation in 2013]. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 3: 16 – 36.

8. Куликов А.М., Кучма В.Р. 2013. Роль волонтерского движения в формировании здорового образа жизни подростков-школьников. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*, 2: 4 – 12.

Kulikov A.M., Kuchma V.R. 2013. Rol' volonterskogo dvizheniya v formirovanii zdorovogo obraza zhizni podrostkov-shkol'nikov. [Role of the volunteer movement in the promotion of healthy lifestyles among adolescents in school]. *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ya*, 2: 4 – 12. (in Russian)

9. Мышова Т.Ю., Лебедева О.В., Утюгова В.Н., Носов О.С., Опарина Е.Н. 2014. Заболеваемость инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) среди лиц, употребляющих наркотические вещества. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*, 2 (33): 33-34.

Myshova T.Yu., Lebedeva O.V., Utyugova V.N., Nosov O.S., Oparina E.N. 2014. Zaboлеваemost' infekciyami, predayushchimisya polovym putem (IPPP) sredi lic, upotrebyayushchih narkoticheskie veshchestva [Incidence of sexually transmitted infections (STIs) among illicit drug users]. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2 (33): 33-34. (in Russian)

10. Мэй Р. 2011. Любовь и воля. М.: «Винтаж»: 288.

Mehj R. 2011. Lyubov' i volya [Love and will]. М.: «Vintazh»: 288.

11. Полев А.В., Ластовецкий А.Г., Трифонова С.Г. 2003. Социально-эпидемиологические аспекты сифилиса. Проблемы территориального здравоохранения. Сб. научных трудов ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 5: 188-189.

Polev A.V., Lastoveckij A.G., Trifonova S.G. 2003. Social'no-ehpidemiologicheskie aspekty sifilisa. Problemy territorial'nogo zdavoohraneniya [Social and epidemiological aspects of syphilis]. Sb. nauchnyh trudov CNPIOIZ MZ RF, 5: 188-189.

12. Рюмин Д.В. 2009. Современные аспекты диагностики мочевого трихомониаза. Российский журнал кожных и венерических болезней, 1: 31-38.

Ryumin D.V. 2009. Sovremennye aspekty diagnostiki mochepolovogo trihomoniaza. [Diagnosis of urogenital trichomoniasis: current aspects]. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej, 1: 31-38.

13. Симулевич А.Б. 2012. Расстройства личности. Траектория в пространстве психической и соматической патологии. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»: 336.

Simulevich A.B. 2012. Rasstrojstva lichnosti. Traektoriya v prostranstve psihicheskoy i somaticheskoy patologii [Personality disorder. Trajectory in the space of mental and somatic pathology]. М.: ООО «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»: 336.

14. Стародубов В.И., Сон И.М., Сененко А.Ш., Короткова А.В., Леонов С.А., Цешковский М.С., Евдаков В.А., Бондаренко А.А. 2016. Общественное здравоохранение и формирование единого профилактического пространства. Менеджер здравоохранения, 4: 6-13.

Starodubov V.I., Son I.M., Senenko A.SH., Korotkova A.V., Leonov S.A., Ceshkovskij M.S., Evdakov V.A., Bondarenko A.A. 2016. Obshchestvennoe zdavoohranenie i formirovanie edinogo profilakticheskogo prostranstva. [Public Health and Formation of the Uniform Preventive Space]. Menedzher zdavoohraneniya, 4: 6-13. (in Russian)

15. Тимошилов В.И. 2017. Принцип доказательности в профилактике сексуально-трансмиссивных инфекций среди молодежи. Журнал научных статей “Здоровье и образование в XXI веке”. 12 (19): 148-152.

Timoshilov V.I. 2017. Princip dokazatel'nosti v profilaktike seksual'no-transmissivnyh infekcij sredi molodezhi. [The principle of evidence in the prevention of sexual-transmitted infections among young people]. Zhurnal nauchnyh statej “Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke”. 12 (19): 148-152.

16. Тимошилов В.И., Ластовецкий А.Г. 2018. Факторы риска заражения и распространения инфекций, передаваемых половым путем: аналитический обзор и экспертная оценка. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание, 2: 25-32.

Timoshilov V.I., Lastoveckij A.G. 2018. Faktory riska zarazheniya i rasprostraneniya infekcij, peredavaemyh polovym putem: analiticheskij obzor i ehkspertnaya ocenka. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. [Risk factors for infection and the spread of sexually transmitted diseases: causality and expert assessment]. EHlektronnoe izdanie, 2: 25-32.

17. Тимошилов В.И. 2018. Законодательное регулирование профилактики социально обусловленных заболеваний среди молодежи: анализ правовой базы в регионах Центрального федерального округа и научно обоснованные законодательные инициативы. Монография. Курск: ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России: 21-42.

Timoshilov V.I. 2018. Zakonodatel'noe regulirovanie profilaktiki social'no obuslovlennyh zabojevanij sredi molodezhi: analiz pravovoj bazy v regionah Central'nogo federal'nogo okruga i nauchno obosnovannye zakonodatel'nye iniciativy [Legislative regulation of prevention of socially caused diseases among young people: analysis of the legal framework in the regions of the Central Federal district and evidence-based legislative initiatives]. Monografiya. Kursk: FGBOU VO KGMU Minzdrava Rossii: 21-42.

18. Тимошилов В.И., Скворцова О.В., Пирогова С.О., Долженкова А.А. 2018. Изменения в возрастной структуре больных сифилисом и гонореей в Курской области за 2014 - 2016 годы. Актуальные вопросы дерматовенерологии: Сборник научных трудов по материалам Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию кафедры дерматовенерологии КГМУ и 100-летию со дня рождения профессора В.А. Леонова. Курск: КГМУ: 146-151.

Timoshilov V.I., Skvortsova O.V., Pirogova S.O., Dolzhenkova A.A. 2018. Izmeneniya v vozrastnoj strukture bol'nyh sifilisom i gonoreej v Kurskoj oblasti za 2014 - 2016 gody. [Changes in the age struc-



ture of patients with syphilis and gonorrhea in the Kursk region in the period of 2014-2016 years]. Aktual'nye voprosy dermatovenerologii: Sbornik nauchnyh trudov po materialam Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchenoj 80-letiyu kafedry dermatovenerologii KGMU i 100-letiyu so dnya rozhdeniya professora V.A. Leonova. Kursk: KGMU: 146-151.

19. Эйзлер А. 2011. Анатомия страсти. М.: Эксмо: 224.

EHjzler A. 2011. Anatomiya strasti [The anatomy of passion]. М.: ЕНksmo: 224.

20. Owuamanam D.O., Bankole M.O. 2013. Family type and attitude sexual promiscuity of adolescent students in Ekiti State, Nigeria. European Scientific Journal, 9: 17.

21. Westerlund M., Santtila P., Johansson A., Varjonen M., Witting K., Jern P., Alanlo K., Sandnabba K. 2010. Does unrestricted sociosexual behavior have a shared genetic basis with sexual coercion? Psychology, Crime & Law, 16: 5-23.

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

## PHARMACEUTICAL SCIENCES

---

УДК 615.012

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-652-658

### РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ЭКСТРАКТА КУКУРУЗЫ СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ СУХОГО

### DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF LIPOSOMAL FORMS OF CORN SILK DRY EXTRACT

Л.Г. Дворникова, Н.Г. Бекишева, О.Н. Мазко, Ю.В. Кореновский  
L.G. Dvornikova, N.G. Bekisheva, O.N. Mazko, Y.V. Korenovsky

Алтайский государственный медицинский университет,  
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Altai State Medical University,  
40 Lenina St., Barnaul, 656038, Russia

E-mail: liubov.dv@mail.ru

#### Аннотация

Работа посвящена выбору оптимальной технологии получения липосом с экстрактом кукурузы столбиков с рыльцами сухим. Для приготовления липосом использовали фосфолипидный концентрат, содержащий спирторастворимую фракцию фосфолипидов лецитина, холестерин и  $\alpha$ -токоферол в соотношении 30:10:1. Липосомы получали методами инъекции, дегидратации/регидратации и получения пролипосом. Контроль за получением липосом осуществляли методом оптической микроскопии. Сравнительную оценку проводили по параметрам: средний размер, эффективность включения экстракта в липосомы и индекс окисленности липосомальных фосфолипидов. Наиболее эффективным способом получения липосомальной формы экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого является метод получения твердой пролипосомальной субстанции с использованием лактозы при соотношении фосфолипидов и экстракта 2:1.

#### Abstract

The authors of the paper selected the optimal technology of liposomes with corn silk dry extract. Alcohol soluble phospholipids of lecithin, cholesterol and  $\alpha$ -tocopherol in a ratio of 30:10:1 was used as components of the liposomal membrane. Liposomes were prepared by injection, dehydration / rehydration and proliposomes methods. The formation of liposomes was monitored by optical microscopy. A comparative evaluation of the methods for obtaining liposomes was carried out according to parameters: mean size of liposomes, efficiency of inclusion of the extract in liposomes and oxidation index of liposomal phospholipids. The quantitative data were processed statistically using a one-way ANOVA. The optimal method for obtaining liposomes with corn silk dry extract is the proliposomal technology. The optimal ratio of "phospholipids: extract" was 2:1. Proliposomal substance is obtained by grinding the corn silk dry extract and lactose, mixing with phospholipid concentrate and drying to obtain a pulverulent mass.

**Ключевые слова:** экстракт сухой, кукурузы столбики с рыльцами, флавоноиды, липосомы, пролипосомы.

**Keywords:** dry extract, corn silk, flavonoids, liposomes, proliposomes.

---

## Введение

Экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой предложен сотрудниками АГМУ в качестве перспективного гепатопротекторного средства [Дворникова и др., 2012]. Особенности технологии данного экстракта являются многоступенчатое противоточное экстрагирование, использование в качестве экстрагента спирта этилового 60 % [Турецкова и др., 2014], а в качестве сырья – столбиков с рыльцами, заготовленных в период молочно-восковой спелости початков кукурузы [Дворникова, Турецкова В.Ф., 2010]. Данные факторы обусловили получение экстракта с высоким содержанием флавоноидов и фенолокислот.

Основными недостатками растительных гепатопротекторов являются низкая биологическая доступность действующих веществ (20–50 %) [El-Gazayerly et al., 2014] и недостаточная их тропность к органу-мишени [Матвеев, 2013].

Для улучшения биологической доступности флавоноидов, и, как следствие, их гепатопротекторной активности, предлагается технология комбинированных лекарственных препаратов, содержащих фитокомпонент и фосфолипиды [Angelico et al., 2014; El-Gazayerly et al., 2014; Khan et al., 2016].

Фосфолипиды, входящие в состав комбинированных гепатопротекторов, обладают способностью образовывать бислои [Новикова и др., 2017], что обуславливает возможность создания липосомальных форм препаратов. Следует отметить, что 90 % липосом в организме человека поглощаются печенью («пассивное нацеливание») [Storm, Crommelin, 1998]. Следовательно, создание липосомальных форм растительных гепатопротекторов обеспечит их направленную доставку в орган-мишень. Так, гепатотропность и высокая степень абсорбции липосомальной лекарственной формы подтверждена рядом экспериментов для флавоноида силибинина [Elmowafy et al., 2013; Kumar et al., 2014; Wang et al., 2015], а также для других фенольных соединений, в частности, феруловой кислоты, кверцетина, кемпферола, лютеолина и апигенина [Feng et al., 2016; Karthivashan et al., 2016; Huang et al., 2017].

**Целью исследования** является выбор оптимальной технологии получения липосом с экстрактом кукурузы столбиков с рыльцами сухим.

## Объекты и методы исследования

Объектами исследования являлись экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой, полученный на кафедре фармации ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (1.09±0.01 % флавоноидов и 4.18±0.19 % фенолокислот), лецитин соевый гранулированный (ООО «Плеза», Россия), холестерин (Panreac, кат. № 371274.1211, Испания),  $\alpha$ -токоферол в виде масляного раствора 10 % (ОАО «Самарамедпром», Россия).

В качестве растворителя был выбран спирт этиловый 95 %, поскольку по сравнению с другими органическими растворителями он обладает наименьшей токсичностью для организма, тем самым упрощая процесс приготовления липосом, т. к. нет необходимости удалять остатки растворителя из липосомальной лекарственной формы.

Для удобства приготовления липосом был получен фосфолипидный концентрат, содержащий спирторастворимую фракцию фосфолипидов (ФЛ) лецитина, холестерин для повышения стабильности липидной мембраны [Kumar et al., 2014] и  $\alpha$ -токоферол для предотвращения перекисного окисления компонентов липосом [Shulga, 2016]. Соотношение ФЛ, холестерина и  $\alpha$ -токоферола составляло 30:10:1. Соотношение ФЛ и экстракта – 1:1.7.

Липосомы получали тремя методами: инъекции [Магдеева, 2015], дегидратации/регидратации [Новикова и др., 2017] и получения пролипосом [Khan et al., 2018].

Получение липосом инъекционным методом заключалось в следующем: экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой растворяли в воде очищенной и в полученный раствор вспыскивали фосфолипидный концентрат тонкой иглой при ручном встряхивании.

В методе дегидратации/регидратации фосфолипидный концентрат разводили в спирте этиловом 95 %, помещали в круглодонную колбу и выпаривали на испарителе ротационном ИР-1-ЛТ при температуре 37 °С, давлении 0.9...–1.0 атм и вращении ротора 50 об/мин до образования тонкой пленки. Экстракт растворяли в воде очищенной и полученным раствором смывали липидную пленку со стенок колбы.

Для получения пролипосом экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой измельчали с лактозой, добавляли фосфолипидный концентрат и перемешивали. Полученную смесь высушивали в шкафу сушильном вакуумном ШСВ-45 при давлении 0.9...–1.0 атм в течение 15 мин до получения порошкообразной массы.

Липосомальные формы экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого изучались по следующим параметрам:

1. Морфология липосом (метод оптической микроскопии на микроскопе Микромед-2 при увеличении в 1000 раз без окрашивания) [Bibi et al., 2011].

2. Средний размер липосом определяли методом спектротурбидиметрии / «спектра мутности» [Бабаев и др., 2011; Кленин и др., 1977]. Предпочтительными считались липосомы размером более 150 нм, так как частицы этого размера задерживаются при печеночной фильтрации [Барышников, 2012].

3. Эффективность включения экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого в липосомы оценивали по содержанию флавоноидов, определяемому методом дифференциальной спектрофотометрии [Забоева и др., 2015].

4. Степень окисленности липосомальных фосфолипидов оценивали по индексу окисленности ( $I_o$ ), устанавливаемому спектрофотометрически как отношение оптической плотности растворов при длинах волн 233 и 215 нм. При этом учитывали, что оптимальное значение  $I_o$  должно составлять 0.4, а окисление фосфолипидов выше значений 0.6 приводит к рискам нестабильности продукта во время хранения [Стадниченко и др., 2017].

Выбор оптимального соотношения фосфолипидов и экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого осуществляли по проценту включения экстракта в липосомы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета программы SigmaPlot 11.0 (Systat Software Inc., США). Данные представлены в виде среднего значения с учетом стандартного квадратического отклонения. Количественные показатели липосом, полученных разными методами, оценивали с помощью однофакторного параметрического дисперсионного анализа (ANOVA). Различия в показателях оценивались по критерию Холма-Сидака и считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

### Результаты и их обсуждение

Согласно данным микроскопического анализа, образование липосом произошло при использовании всех методов приготовления. В микропрепарате липосом, приготовленных методом инъекции (рис. 1а), наблюдается большое количество липосом, размеры гетерогенны, преобладают более мелкие липосомы. В микропрепарате липосом, приготовленных методом дегидратации/регидратации (рис. 1б), наблюдается некоторое количество липосом, размеры гетерогенны, преобладают крупные и средние липосомы. При получении препарата по пролипосомальной технологии (рис. 1с) наблюдается большое количество липосом, размеры гетерогенны, преобладают средние липосомы.

Результаты экспериментов по установлению среднего размера липосом, эффективности включения действующих веществ и индексу окисленности липосомальных фосфолипидов обобщены в таблице.

Окисление липосомальных фосфолипидов при получении липосом с экстрактом кукурузы столбиков с рыльцами сухим всеми методами характеризуется значениями  $I_o$ , приближающимися к предельно допустимому значению 0.6 [Стадниченко и др., 2017]. Для снижения рисков нестабильности липосом при хранении следует увеличить количество  $\alpha$ -токоферола в рецептуре фосфолипидного концентрата.

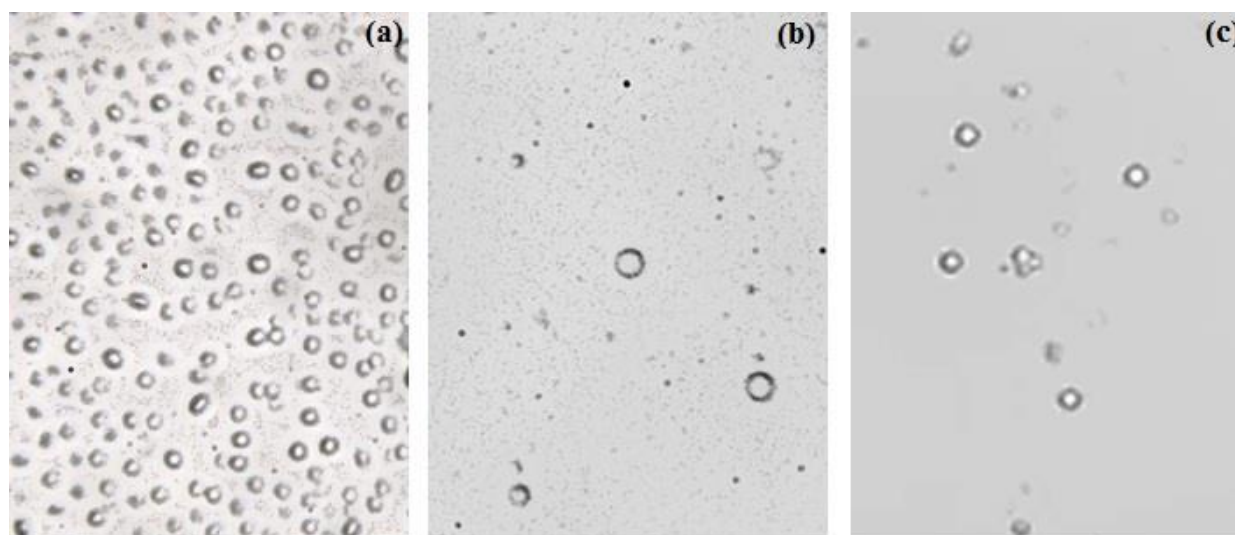


Рис. 1. Микропрепараты липосом с экстрактом кукурузы столбиков с рыльцами сухим, приготовленных методами инъекции (а), дегидратации/регидратации (b) и получения пролипосом (с)  
 Fig. 1. Optical microscope images of liposomes with corn silk dry extract, prepared by the injection (a), dehydration/rehydration (b) and proliposomes (c) methods

Характеристика методов получения липосом с экстрактом кукурузы столбиков с рыльцами сухим  
 Characteristics of methods for obtaining liposomes with corn silk dry extract

Показатели	Методы получения липосом			достоверность различий, p
	инъекция	дегидратация/регидратация	пролипосомы	
Средний размер липосом, нм	129±3	268±7	266±5	p<0.001
				p <sub>1</sub> =0.017
				p <sub>2</sub> =0.025
				p <sub>3</sub> =0.050
Эффективность включения экстракта в липосомы, %	22.9±0.6	25.0±0.9	44.6±1.5	p<0.001
				p <sub>1</sub> =0.022
				p <sub>2</sub> <0.001
				p <sub>3</sub> <0.001
Индекс окисленности (Io)	0.573±0.009	0.593±0.013	0.580±0.013	p=0.055

Примечание: данные представлены в виде среднего значения с учетом стандартного отклонения (n=5). Достоверность количественных различий оценивали с использованием критерия Холма – Сидака (p). p<sub>1</sub> – достоверность различий в характеристиках липосом, полученных методами инъекции и дегидратации/регидратации; p<sub>2</sub> – достоверность различий в показателях липосом, полученных методом инъекции и пролипосомальной технологией; p<sub>3</sub> – достоверность различий в показателях липосом, полученных методом дегидратации/регидратации и пролипосомальной технологией.

Липосомы, имеющие предпочтительный размер (более 150 нм) и, следовательно, способные задержаться в печени [Барышников, 2012], получают методами дегидратации / регидратации и пролипосомальной технологией. Наиболее эффективным способом получения липосомальной формы экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого является метод получения пролипосом, т.к. при данном методе достигается наиболее высокий процент включения экстракта в липосомы.

Эффективность включения флавоноидов экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого в липосомы (при получении по пролипосомальной технологии) составила 56.9±0.6,

85.1±0.6 и 100±0.0 при соотношении ФЛ и экстракта 2:3; 2:2 и 2:1 соответственно ( $n=5$ ,  $p<0.001$ ). При конструировании липосомальной формы экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого по технологии получения пролипосом наиболее целесообразно использовать соотношение ФЛ и экстракта 2:1.

### Заключение

Оптимальным способом получения липосомальной лекарственной формы экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого является метод получения пролипосом как обеспечивающий наибольший процент инкапсулирования флавоноидов экстракта внутрь образующихся липосом. Пролипосомальную субстанцию получают путем измельчения экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого с лактозой, смешивания с фосфолипидным концентратом и высушивания до получения порошкообразной массы. При добавлении фосфолипидного концентрата необходимо придерживаться соотношения фосфолипидов и экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого 2:1, поскольку при данном соотношении включение флавоноидов экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого в липосомы равно 100 %.

Пролипосомальная субстанция экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого, представляющая собой твердую порошкообразную массу, имеет технологические преимущества перед липосомальными суспензиями изучаемого экстракта, полученными методами инъекции и дегидратации/регидратации. При получении пролипосом требуется наиболее простое технологическое оборудование, а также отсутствует необходимость введения в технологическую схему производства стадии обезвоживания липосомальной формы для получения твердых лекарственных форм на ее основе. Пролипосомальную субстанцию экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого можно использовать для получения пероральных и суббукальных лекарственных форм (таблетки, капсулы) после предварительной оценки фармакологической активности.

### Список литературы References

1. Бабаев М.С., Каримова Г.Р., Галимова С.Р. 2011. Измерение размеров полимерных наночастиц в водных растворах полиэлектролитных комплексов. В кн.: Материалы XIV молодежной конференции по органической химии (Екатеринбург, 10-14 мая 2011 г.). Екатеринбург, Уральский центр академического обслуживания: 300-302.

Babaev M.S., Karimova G.R., Galimova S.R. 2011. Izmerenie razmerov polimernykh nanochastic v vodnykh rastvorah polielektrolitnykh kompleksov [Measurement of the size of polymer nanoparticles in aqueous solutions of polyelectrolyte complexes]. V kn.: Materialy XIV molodezhnoj konferencii po organicheskoj himii (Ekaterinburg, 10-14 maja 2011 g.). Ekaterinburg, Ural'skij centr akademicheskogo obsluzhivaniya: 300-302. (in Russian)

2. Барышников А.Ю. 2012. Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов. Вестник РАМН. 3: 23-31.

Baryshnikov A.Ju. 2012. Nanostrukturirovannye liposomal'nye sistemy kak sredstvo dostavki protivopuholevykh preparatov [Nanostructured liposomal systems as a means of delivering anticancer drugs]. Vestnik RAMN. 3: 23-31. (in Russian)

3. Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф., Замятина С.В., Мазко О.Н., Золовкина А.Г., Смирнов И.В., Щербakov Ю.Н., Волобой Н.Л. 2012. Экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой как потенциальное средство терапии токсических гепатитов. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 5 (3): 711-714.

Dvornikova L.G., Tureckova V.F., Zamjatina S.V., Mazko O.N., Zolovkina A.G., Smirnov I.V., Shherbakov Ju.N., Voloboj N.L. 2012. Jekstrakt kukuruzy stolbikov s ryl'cami suhoj kak potencial'noe sredstvo terapii toksicheskikh gepatitov [Corn columns silk dry extract as potential means of toxic hepatitis therapy]. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. 5 (3): 711-714. (in Russian)

4. Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф. 2010. Сравнительная оценка состава биологически активных веществ кукурузы столбиков с рыльцами, заготовленных на Алтае в различные фазы спелости початков кукурузы. Вестник ПГФА. 7: 55-58.

Dvornikova L.G., Tureckova V.F. 2010. Sravnitel'naja ocenka sostava biologicheskii aktivnyh veshhestv kukuruzy stolbikov s ryl'cami, zagotovlennyh na Altae v razlichnye fazy spelosti pochatkov kukuruzy [Comparative assessment of the composition of the biologically active substances of corn silk gathered in Altai in different phases of corn cob maturity]. Vestnik PGFA. 7: 55-58. (in Russian)

5. Забоева Н.Г., Дворникова Л.Г., Кудинов А.В. 2015. Определение процента включения экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого в липосомы. Актуальные проблемы фармакологии и фармации: ежегодный сборник научных и методических работ преподавателей, молодых ученых и студентов фармацевтического факультета. 12: 51-57.

Zaboeva N.G., Dvornikova L.G., Kudinov A.V. 2015. Opredelenie procenta vkljuchenija jekstrakta kukuruzy stolbikov s ryl'cami suhogo v liposomy [Determination of the percentage of inclusion of corn silk dry extract in liposomes]. Aktual'nye problemy farmakologii i farmacii: ezhegodnyj sbornik nauchnyh i metodicheskikh rabot prepodavatelej, molodyh uchenyh i studentov farmacevticheskogo fakul'teta. 12: 51-57. (in Russian)

6. Кленин В.И., Щеголев С.Ю., Лаврушкин В.И. 1977. Характеристические функции светорассеяния дисперсных систем. Саратов, Изд. СГУ, 177.

Klenin V.I., Shhegolev S.Ju., Lavrushkin V.I. 1977. Harakteristicheskie funkicii svetorasseyaniija dispersnyh system [Characteristic functions of dispersion of light scattering systems]. Saratov, Izd. SGU, 177. (in Russian)

7. Магдеева Э.А. 2015. Выделение липосом из яичного лецитина. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 221(1): 135-137.

Magdeeva Je.A. 2015. Vydelenie liposom iz jaichnogo lecitina [Isolation of egg lecithin liposomes]. Uchenye zapiski Kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N.Je. Baumana. 221(1): 135-137. (in Russian)

8. Матвеев А.В. 2013. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь, ИТ «АРИАЛ», 384.

Matveev A.V. 2013. Gepatoprotektory. Analiz mezhdunarodnyh issledovanij po preparatam grupy lekarstv dlja pecheni [Hepatoprotectors. Analysis of international research on drugs of treatment of liver diseases]. Simferopol', IT «ARIAL», 384. (in Russian)

9. Новикова А.А., Кезимана П., Станишевский Я.М. 2017. Методы получения липосом, используемых в качестве носителей лекарственных средств (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2(19): 134-138.

Novikova A.A., Kezimana P., Stanishevskij Ja.M. 2017. Metody poluchenija liposom, ispol'zue-myh v kachestve nositelej lekarstvennyh sredstv (obzor) [Methods of obtaining liposomes, used as drug delivery systems (review)]. Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2(19): 134-138. (in Russian)

10. Стадниченко А.В., Краснопольский Ю.М., Ярных Т.Г. 2017. Исследование окисленности фосфолипидов при получении липосом с цитостатиками. Вестник фармации. 3 (77): 29-33.

Stadnichenko A.V., Krasnopol'skij Ju.M., Jarnyh T.G. 2017. Issledovanie okislennosti fosfolipidov pri poluchenii liposom s citostatikami [Research of phospholipids oxidation during production of liposomes with cytostatics]. Vestnik farmacii. 3 (77): 29-33. (in Russian)

11. Турецкова В.Ф., Дворникова Л.Г., Мазко О.Н., Смирнов И.В., Золовкина А.Г. 2014. Способ получения средства, обладающего гепатопротекторным действием. Патент РФ №2522281.

Tureckova V.F., Dvornikova L.G., Mazko O.N., Smirnov I.V., Zolovkina A.G. 2014. Sposob poluchenija sredstva, obladajushhego gepatoprotektornym dejstviem [The method of obtaining hepatoprotective drug]. Patent RF №2522281. (in Russian)

12. Angelico R., Ceglie A., Sacco P., Colafemmina G., Ripoli M., Mangia A. 2014. Phyto-liposomes as nanoshuttles for water-insoluble silybin-phospholipid complex. Int J Pharm. 471 (1-2):173-81. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.05.026.

13. Bibi S., Kaur R., Henriksen-Lacey M., McNeil S.E., Wilkhu J., Lattmann E., Christensen D., Mohammed A.R., Perrie Y. 2011. Microscopy imaging of liposomes: from coverslips to environmental SEM. Int J Pharm. 417 (1-2): 138-50. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.021.

14. El-Gazayerly O.N., Makhlof A.I., Soelm A.M., Mohmoud M.A. 2014. Antioxidant and hepatoprotective effects of silymarin phytosomes compared to milk thistle extract in CCl4 induced hepatotoxicity in rats. J Microencapsul. 31 (1): 23-30. doi: 10.3109/02652048.2013.805836.



15. Elmowafy M., Viitala T., Ibrahim H.M., Abu-Elyazid S.K., Samy A., Kassem A., Yliperttula M. 2013. Silymarin loaded liposomes for hepatic targeting: in vitro evaluation and HepG2 drug uptake. *Eur J Pharm Sci.* 50 (2):161-71. doi: 10.1016/j.ejps.2013.06.012.

16. Feng Y., Sun C., Yuan Y., Zhu Y., Wan J., Firempong C.K., Omari-Siaw E., Xu Y., Pu Z., Yu J., Xu X. 2016. Enhanced oral bioavailability and in vivo antioxidant activity of chlorogenic acid via liposomal formulation. *Int J Pharm.* 501(1-2): 342-349. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.01.081.

17. Karthivashan G., Masarudin M.J., Kura A.U., Abas F., Fakurazi S. 2016. Optimization, formulation, and characterization of multiflavonoids-loaded flavanosome by bulk or sequential technique. *Int J Nanomedicine:* 11:3417-3434. doi: 10.2147/IJN.S112045.

18. Khan I., Yousaf S., Subramanian S., Alhnan M.A., Ahmed W., Elhissi A. 2018. Proliposome Powders for the Generation of Liposomes: the Influence of Carbohydrate Carrier and Separation Conditions on Crystallinity and Entrapment of a Model Antiasthma Steroid. *AAPS PharmSciTech.* 19 (1): 262-274. doi: 10.1208/s12249-017-0793-2.

19. Khan J., Saraf S., Saraf S. 2016. Preparation and evaluation of luteolin-phospholipid complex as an effective drug delivery tool against GalN/LPS induced liver damage. *Pharm Dev Technol;* 21 (4): 475-486. doi: 10.3109/10837450.2015.1022786.

20. Kumar N., Rai A., Reddy N.D., Raj P.V., Jain P., Deshpande P., Mathew G., Kutty N.G., Udupa N., Rao C.M. 2014. Silymarin liposomes improves oral bioavailability of silybin besides targeting hepatocytes, and immune cells. *Pharmacol Rep.* 66(5):788-798. doi: 10.1016/j.pharep.2014.04.007.

21. Shulga S.M. 2016. Liposome stability dependence on fatty acid lecithin composition and sunflower phospholipids. *Biotechnologia Acta.* 9 (1): 87-96.

22. Storm G., Crommelin D.J.A. 1998. Liposomes: quo vadis. *RSTT.* 1 (1): 19-31.

23. Wang M., Xie T., Chang Z., Wang L., Xie X., Kou Y., Xu H., Gao X. 2015. A new type of liquid silymarin proliposome containing bile salts: its preparation and improved hepatoprotective effects. *PLoS One,* 10(12): e0143625. doi: 10.1371/journal.pone.0143625.

24. Huang M., Su E., Zheng F., Tan C. 2017. Encapsulation of flavonoids in liposomal delivery systems: the case of quercetin, kaempferol and luteolin. *Food Funct.* 8 (9): 3198-3208. doi: 10.1039/c7fo00508c.



УДК 340.67

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-659-671

**АПРОБАЦИЯ МЕТОДКИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА  
НА ПРИРОДНО И ИСКУССТВЕННО ОКРАШЕННЫХ ВОЛОСАХ  
ДЛЯ ИЗОЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

**APPROBATION OF THE METHOD OF ENZYMATIC HYDROLYSIS  
ON NATURAL AND DYED HAIR FOR THE EXTRACTION  
OF MEDICINAL SUBSTANCES**

**М.В. Крысько, Ю. В. Слустовская, О.Ю. Стрелова, В.Н. Куклин  
M.V. Krysko, Yu.V. Slustovskaya, O.Yu. Strelova, V.N. Kuklin**

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,  
Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 14 лит. А

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,  
14 letter A Professor Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russia

E-mail: krysko.marina@pharminnotech.com

**Аннотация**

В ходе исследования была проведена апробация разработанных методик ферментативного гидролиза на природно окрашенной и обесцвеченной шерсти (волосах) и анализ влияния обесцвечивания на результаты химико-токсикологического исследования. Было показано, что природно черные и рыжие волосы (шерсть) имеют схожий состав эндогенных веществ. Воздействие обесцвечивающего красителя не влияет на фоновый уровень эндогенных веществ и не мешает дальнейшему определению модельного лекарственного вещества. Методики ферментативного гидролиза могут быть использованы для изолирования веществ как из природно окрашенных, так и обесцвеченных волос (шерсти). Степень экстракции дифенгидрамина, модельного лекарственного вещества, из обесцвеченной шерсти в 1.5-2 раза больше по сравнению со степенью его экстракции из природно окрашенной шерсти, что следует учитывать при интерпретации результатов. Данное исследование может быть использовано при диагностике употребления наркотических средств и психотропных веществ. Предполагается проведение дальнейших исследований по секционному анализу волос.

**Abstract**

The objective of the present study was to test the developed methods of enzymatic hydrolysis on natural and dyed fur (hair) and analyze the effect of bleaching on the results of a chemical toxicological analysis. The experiments were carried out with the used laboratory animals (red hair and black hair female guinea pigs) that had been daily given a diphenhydramine solution per os during 6 months preceding the study. It was shown that natural black and red hair (fur) have a similar composition of endogenous substances. Bleaching is a process of gaining much lighter hair color than natural one. And along with this, there is a destruction of natural hair pigment. The effect of the bleaching does not affect the background level of endogenous substances and does not interfere with the further determination of the model drug substance. Methods of enzymatic hydrolysis can be used to isolate substances from both natural colored and dyed hair (fur). The degree of extraction of diphenhydramine, a model drug substance, from bleached fur was 1.5-2 times higher than the degree of extraction of it from natural colored, which should be take into consideration when interpreting the results. This study can be used to diagnose the use of narcotic drugs and psychotropic substances. It is planned to conduct further studies on sectional analysis of hair.

**Ключевые слова:** природно и искусственно окрашенные волосы, ферментативный гидролиз, изолирование, модельное лекарственное вещество, димедрол.



**Keywords:** natural and dyed hair, enzymatic hydrolysis, extraction, model drug substance, diphenhydramine.

## Введение

Проведение химико-токсикологического анализа является одной из наиболее важных стадий при проведении диагностических и лечебных мероприятий как при острых отравлениях, так и при хроническом употреблении токсиканта. Для диагностики острых отравлений наиболее информативными являются биологические жидкости, такие как кровь и моча. Но данные биообъекты представляют лишь кратковременные сведения об употреблении токсических веществ. Анализ наркотических веществ в волосах становится альтернативой анализу мочи. Волосы – это одна из тканей, которая может рассказать много о процессах, происходящих в организме. У волос, как объекта токсикологического исследования, существует ряд преимуществ, наиболее важным из которых является накопление веществ во время роста волоса [Симонов и др., 2000; Слустовская, Стрелова, 2015; Галанова, Слустовская, 2015].

При проведении лабораторного исследования специалисты выделяют четыре основных этапа. К ним относят: этап изолирования токсических веществ из биологического объекта (биологических жидкостей, биологического материала), этап очистки и концентрирования полученного извлечения, этап идентификации веществ и их количественного определения. Самым важным является этап изолирования ксенобиотиков в биологических объектах. На данный момент методы, которые применяются для изолирования лекарственных средств, не всегда соответствуют требованиям современной аналитической токсикологии. В связи с этим остается актуальным вопрос разработки новых или усовершенствование существующих методик изолирования токсических веществ для целей химико-токсикологического анализа. Данные методики должны максимально позволять разрушить комплекс «белок – токсикант». Отличительным свойством ферментов является специфичность. Данное свойство можно использовать для расщепления полипептидных цепей и связей белка с токсикантом. Поиск новых ферментов, обладающих высокой специфичностью, ведется и на данный момент [Савчук, 2014].

В настоящее время в литературе данные по методикам изолирования токсических веществ из волос достаточно ограничены и разнородны. В связи с этим на кафедре фармацевтической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета разрабатываются методики гидролиза волос протеолитическими ферментами (папаином, химотрипсином, химопсином, трипсином) для изолирования токсических веществ [Чувина и др., 2011, 2012, 2013; Слустовская, Стрелова, 2015; Галанова, Слустовская, 2015; Слустовская и др., 2017].

Методики анализа, используемые в лаборатории, должны проходить процедуру валидации согласно правилам надлежащей лабораторной практики. Поэтому чрезвычайно актуальным для внедрения в практику работы химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий является валидация методик исследования волос с целью диагностики наркотических и психотропных веществ [Государственная фармакопея, 2015].

Согласно литературным данным, концентрация ксенобиотиков в волосах зависит от степени их пигментации. Натуральный цвет волосам придает пигмент меланин. Меланин представляет собой сложное вещество, содержащее белок и полимер индол-5,6-хинон. Меланин содержит много свободных карбоксильных и фенольных групп. Гранулы меланина прикрепляются к кератиновым волокнам с помощью липидов. В темных волосах пигмента больше, чем в светлых. Зернистый меланин (эумеланин) – это небольшие гранулы, придающие окрас волосам от рыже-бурого до черного цвета. Рассеянный пигмент феомеланин придает волосам желто-красные тона. Меланин обладает способностью накапливать многие химические вещества, причем связывающая способность эумеланина несколько выше,

чем у феомеланина, т.е. черные волосы накапливают более высокие концентрации химических веществ, чем рыжие. Сродство различных химических веществ к меланину значительно варьируется, так, органические амины и ионы металлов имеют высокое сродство в отличие от слабых кислот. Это связано с тем, что данные вещества положительно заряжаются при физиологическом значении pH и происходит электростатическое взаимодействие между их положительно заряженными группами и отрицательно заряженными группировками меланина. Электростатическое связывание усиливается ван-дер-ваальсовыми силами между ароматическими индольными кольцами меланина и ароматическими кольцами органических аминов. Меланин может также участвовать в переносе заряда, но было доказано, что свободные радикалы меланина недоступны для атак веществ, являющиеся хорошими электронными донорами. Гидрофобные взаимодействия с алифатическими молекулами обширны из-за гидрофобного ядра меланинового полимера [Uematsu T., 1989; Krorstand R., 1999; Deanna L., 2000; Орлин, 2010].

Препараты, которые не образуют катионы при физиологическом значении pH, например, фенобарбитал, равномерно распределяются как в пигментированных, так и в непигментированных волосах, что является их отличительной способностью по сравнению со слабыми основаниями [Larsson B, 1978].

В современном мире волосы ежедневно подвергаются различным механическим, термическим и химическим воздействиям, что может сказаться на их структуре. При окраске цветообразующие компоненты окисляются, благодаря чему происходит получение заданного цвета волос. В ходе данной процедуры происходит частичное разрушение естественного пигмента волос. При окрашивании поверхность волоса становится открытой, и естественные пигменты удаляются в зависимости от природного цвета в большей или меньшей степени, а место, где находился пигмент волоса, занимает частица краски [Плотников, 2013].

**Целью** нашей работы явилась апробация разработанных методик ферментативного гидролиза на природно окрашенной и обесцвеченной шерсти (волосах) и анализ влияния обесцвечивания на результаты химико-токсикологического исследования.

Задачи исследования:

1. Проанализировать состав эндогенных веществ природно окрашенных волос.
2. Провести ферментативный гидролиз химопсином, химотрипсином, трипсином и папаином природно окрашенной в черный и рыжий цвет и обесцвеченной шерсти (волосах).
3. Статистическая обработка полученных результатов гидролиза и валидация методики.

### Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили с использованием следующих реактивов: субстанция дифенгидрамина гидрохлорид (по ФС 42-0232-07); ферменты: трипсин, химотрипсин, химопсин (ООО «СамсонМед») и папаин (ЗАО «Вектон»); субстанции трилона Б (чда) и цистеина; микрогранулированная пудра для обесцвечивания волос (до 7 тонов) Estel Princess Essex и 6 %, оксигент Estel Princess Essex. Оборудование, применяемое в эксперименте: вибрационная шаровая мельница Retsch MM-200, настольная центрифуга HETTICH Rotanta 460 R, роторная мешалка Intelli-Mixer RM-1L, аналитические весы Sartorius CP224S, газовый хроматограф Agilent 7890 A с масс-селективным детектором 5977 MSD на неполярной колонке состава (5 % фенил)-диметилполисилоксана (30 м×0.25 мм×0.25 мкм).

Эксперименты проводили на лабораторных животных – морских свинках рыжей и черной окраски (самцы, около 6 месяцев, средняя масса около 770 г). Лабораторные животные содержались в виварии в стандартных условиях на сбалансированной диете в соответствии с действующими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных жи-

вотных, используемых для экспериментальных и других научных целей [Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (ETS N123), 1986.].

В течение 6 месяцев ежедневно внутрижелудочно через зонд животным вводили 10 мг/кг раствора дифенгидрамина гидрохлорида, что соответствовало суточной дозе для человека. На 28 день эксперимента шерсть на половине туловища животного обесцветили с помощью профессионального красителя. Обесцвечивание проводили при помощи микрогранулированной пудры для обесцвечивания волос (до 7 тонов) Estel Princess Essex и 6 % оксигента Estel Princess Essex. Процедуру проводили по методике, описанной в инструкции. Для этого смешивали 30 г пудры с 60 г оксигента (1:2) в неметаллической посуде. Смесь наносили на сухую шерсть животных, равномерно распределяли и выдерживали в течение 20 минут. Тщательно промывали шерсть водой, затем шампунем Estel De Luxe Hair Shampoo Intensive Clearing. Для этого шампунь наносили на влажную шерсть, вспенивали, затем тщательно смывали значительным количеством воды. После этого шерсть животных обрабатывали бальзамом-стабилизатором цвета Estel Essex Color Saver Conditioner. Бальзам равномерно распределяли на окрашенных волосах, оставляли для воздействия на 2-3 минуты и смывали водой [Roland, 2014; Машковский, 2016; Слустовская и др., 2017; Гистологическое строение шерстяного волокна, 2017]. Шерсть животных сушили с помощью фена. После чего производили отбор шерсти [Слустовская и др., 2017]. Полученные навески шерсти (отдельно обесцвеченной и природно окрашенной) однократно промывали от внешних загрязнений водой очищенной, затем метанолом в объеме 9 мл. Высушенные при комнатной температуре навески шерсти сначала измельчали ножницами до размера 3-5 мм, затем в шаровой мельнице до порошкообразной массы 15 минут при 23 ГГц. На аналитических весах брали точную навеску со средней массой около 0.4 г [Крысько, 2017; Слустовская и др., 2017]. Воду и метанол, полученные после промывки образца шерсти, анализировали в описанных далее условиях. В смывах дифенгидрамин обнаружен не был.

Ферментативный гидролиз химопсина (химотрипсин, трипсин) выполняли в следующих условиях: раствор фермента в фосфатном буфере готовили в соотношении фермента и субстрата (шерсть животного) 1:100, затем термостатировали при 37 °С в течение 3 часов. Полученные пробы центрифугировали при 4600 об/мин. в течение 10 минут. Затем отбирали центрифугат. К навеске шерсти добавляли вторую порцию раствора фермента в равном объеме, перемешивали и нагревали следующие 3 ч. в аналогичных условиях. Общее время гидролиза составляет 6 ч. Гидролизат охлаждали и проводили жидкость-жидкостную экстракцию хлороформом. Для создания определённого значения pH к центрифугату добавляли 25 % раствор аммиака до получения pH 9-10. Экстракцию проводили хлороформом порциями по 3 мл 3 раза, перемешивали в течение 10 мин. Полученные вытяжки объединяли и выпаривали досуха. Сухой остаток объединенной вытяжки растворяли в 0,6 мл комплексного растворителя (дихлорметан, дихлорэтан, гептан, пропанол-2) и исследовали методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием [Слустовская и др., 2017]. Ввод проб осуществлялся автоматически.

Условия хроматографирования: газ-носитель гелий, скорость потока через колонку 0.8 мл/мин., температура испарителя 280 °С, температура интерфейса MS детектора 290 °С, температура колонки программируемая: начальная – 80 °С в течение 0.4 мин., нагревание со скоростью 50 °С/мин до 100 °С, далее 30 °С/мин. до 300 °С с выдержкой при конечной температуре 5 мин. Режим сканирования: по полному ионному току (SCAN) в диапазоне масс  $m/z$  40–500 а.е.м. В хроматограф вводили 1 мкл исследуемого раствора в комплексном растворителе (дихлорэтан, дихлорметан, гептан и изопропиловый спирт в соотношении 1:1:1:0.5) [Дарбе, 1989; Kintz, 2007; Крысько, 2017; Слустовская и др., 2017].

Количественное определение основания димедрола (дифенгидрамина) проводили в аналогичных условиях, расчет вели по градуировочному графику, построенному по стандартным растворам субстанции дифенгидрамина гидрохлорида. Методика была ранее валидирована [Слустовская и др., 2017]. Гидролиз химотрипсином и трипсином выполняли при таких же условиях.

Ферментативный гидролиз папаином выполняли в следующих условиях: раствор фермента готовили в соотношении фермента и субстрата (шерсть животного) 1:100. Навеску фермента растворяли в ацетатном буфере с рН 4.7 среды, добавляли 0.1 % раствор трилона Б и 0.1 % раствора цистеина. После этого выдерживали в термостате при 37 °С в течение 3 часов. Полученные пробы центрифугировали в течение 10 мин. и отбирали центрифугат. К навеске шерсти добавляли вторую порцию раствора фермента в равном объеме, перемешивали и термостатировали следующие 3 ч. в аналогичных условиях. Полученные пробы центрифугировали и центрифугат отбирали. Общее время гидролиза составляет 6 часов. Гидролизат охлаждали и проводили экстракцию и исследование извлечений по методике, описанной выше [Крысько, 2017; Слустовская и др., 2017].

### Результаты и их обсуждение

Для проведения нашего исследования в качестве модельного лекарственного вещества был выбран димедрол (дифенгидрамина гидрохлорид) – синтетическое, азотсодержащее лекарственное средство, слабое основание, на сегодняшний день, сохраняющий не высокие, но стабильные позиции в статистики отравлений [Слустовская и др., 2017; Чувина, 2012]. В ранее опубликованных нами работах был представлен материал о разработке методик ферментативного гидролиза на природно окрашенных в черный и белый цвет шерсти животных [Слустовская и др., 2017]. В продолжение нашего исследования мы проводили эксперимент с животными рыжей природной окраски, выполняя параллельно обесцвечивание шерсти с использованием профессиональной краски для волос.

На первом этапе мы проводили ферментативный гидролиз природно окрашенной рыжей и обесцвеченной шерсти для определения фонового уровня эндогенных веществ на хроматограмме. Для этого была использована шерсть контрольных животных (рыжего и черного окраса), которые в течение эксперимента раствор димедрол не получали.

Обнаруженные пики эндогенных веществ были идентифицированы с помощью базы данных прибора: пропиловый эфир дексагеновой кислоты, фенилэтиловый эфир декановой кислоты, дециловый эфир декановой кислоты, пропиловый эфир октодекановой кислоты, L-аланин, L-фенилаланин, дипропиловый эфир бутендиоевой кислоты, оксодеканы, гексадеканы, октодеканы, олеиновая кислота, холестерин, октодекановая кислота, гексадекановая кислота. Исследование черных и рыжих образцов шерсти показало, что их состав сопоставимый, но интенсивность пиков существенно выше у природно рыжих образцов (рис. 1).

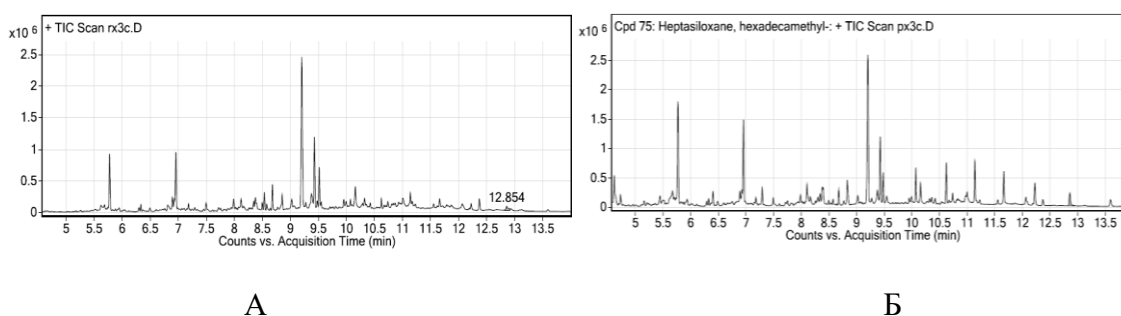


Рис. 1. Хроматограмма извлечения из черной (А) и рыжей (Б) шерсти контрольных животных после ферментативного гидролиза  
 Fig. 1. Chromatograms of extraction from black (A) and red (B) fur of control animals after enzymatic hydrolysis

На хроматограммах обесцвеченных рыжих и черных волос (рис. 2) наблюдаются пики следующих эндогенных веществ: дециловый эфир декановой кислоты, октодеканы, холестерин, октодекановая кислота, десмостреол. Анализ природно окрашенных и обесцвеченных волос показал, что количество и интенсивность пиков меньше в обесцвеченных во-

лосах; причем, сравнивая обесцвеченные черные и рыжие волосы, отмечено, что интенсивность пиков выше у обесцвеченных черных волос по сравнению с обесцвеченными рыжими. Пики эндогенных веществ не совпадают с пиком модельного лекарственного вещества – основания димедрола и не мешают его дальнейшему обнаружению.

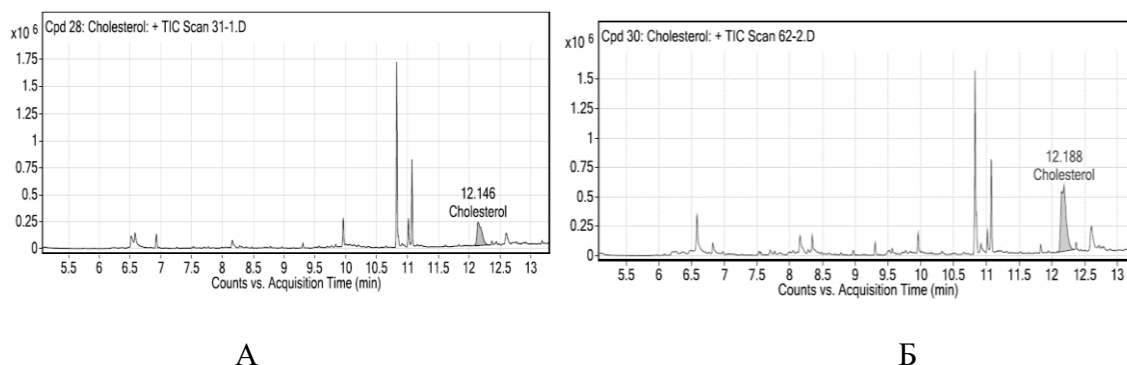


Рис. 2. Хроматограмма извлечения из обесцвеченной черной (А) и обесцвеченной рыжей (Б) шерсти контрольных животных после ферментативного гидролиза

Fig. 2. Chromatograms of extraction from the dyed black (A) and dyed red (B) fur of control animals after enzymatic hydrolysi

Параллельно проводили анализ смывов с шерсти животных: дифенгидрамин не было обнаружено, это значит, что при обесцвечивании волос не происходит вымывание токсиканта из структуры волоса. На хроматограммах извлечений из гидрализатов (рис. 3, 4) наблюдали пик дифенгидрамина со временем удерживания около 8 мин; на масс-спектрах присутствовал пик с базовым (реперным) ионом с  $m/z$  58 (100) и осколочными ионами с  $m/z$  71 и с  $m/z$  165, что совпадает с базой данных прибора и соответствует дифенгидрамину. На полученных хроматограммах также были идентифицированы пики эндогенных веществ, пики основных метаболитов дифенгидрамина обнаружены не были.

Статистическую обработку полученных результатов количественного содержания дифенгидрамина в извлечениях проводили согласно Государственной Фармакопее XIII издания (P=95 %) и ОСТ № 220 от 26.05.03 (табл. 1, табл. 2) [Государственная фармакопея Российской Федерации, 2015; ОСТ №220, 2003].

В соответствии с ОСТ № № 220 от 26.05.2003 были дополнительно определены следующие параметры, S (среднее квадратичное отклонение), составившее для метода ферментативного гидролиза химотрипсином обесцвеченных черных волос (шерсти) 1.29 и CV (коэффициент вариации) 5,00, химопсином S=0.42, CV=1.45, трипсином S=1.74, CV=6.85, папаином S=1.15, CV=5.16. Для обесцвеченных рыжих волос (шерсти) были так же определены S (среднее квадратичное отклонение), составившее для метода ферментативного гидролиза химотрипсином (шерсти) 1.03 и CV (коэффициент вариации) 5.51, химопсином S=0.55, CV=3.17, трипсином S=0.78, CV=5.01, папаином S=0.74, CV=3.29. Они соответствуют предельно допустимым значениям. Разработанные методики были валидированы и определены следующие характеристики:

1. Сходимость - относительное стандартное отклонение (RSD, %) не превышало 3.0 %
2. Внутрिलाбораторная воспроизводимость - относительное стандартное отклонение (RSD, %) не превышало 4.0 %
3. Робастность – соотношение фермент:субстрат (шерсть житного), буферный раствор с заданным значением pH среды, температура и продолжительность термостатирования.

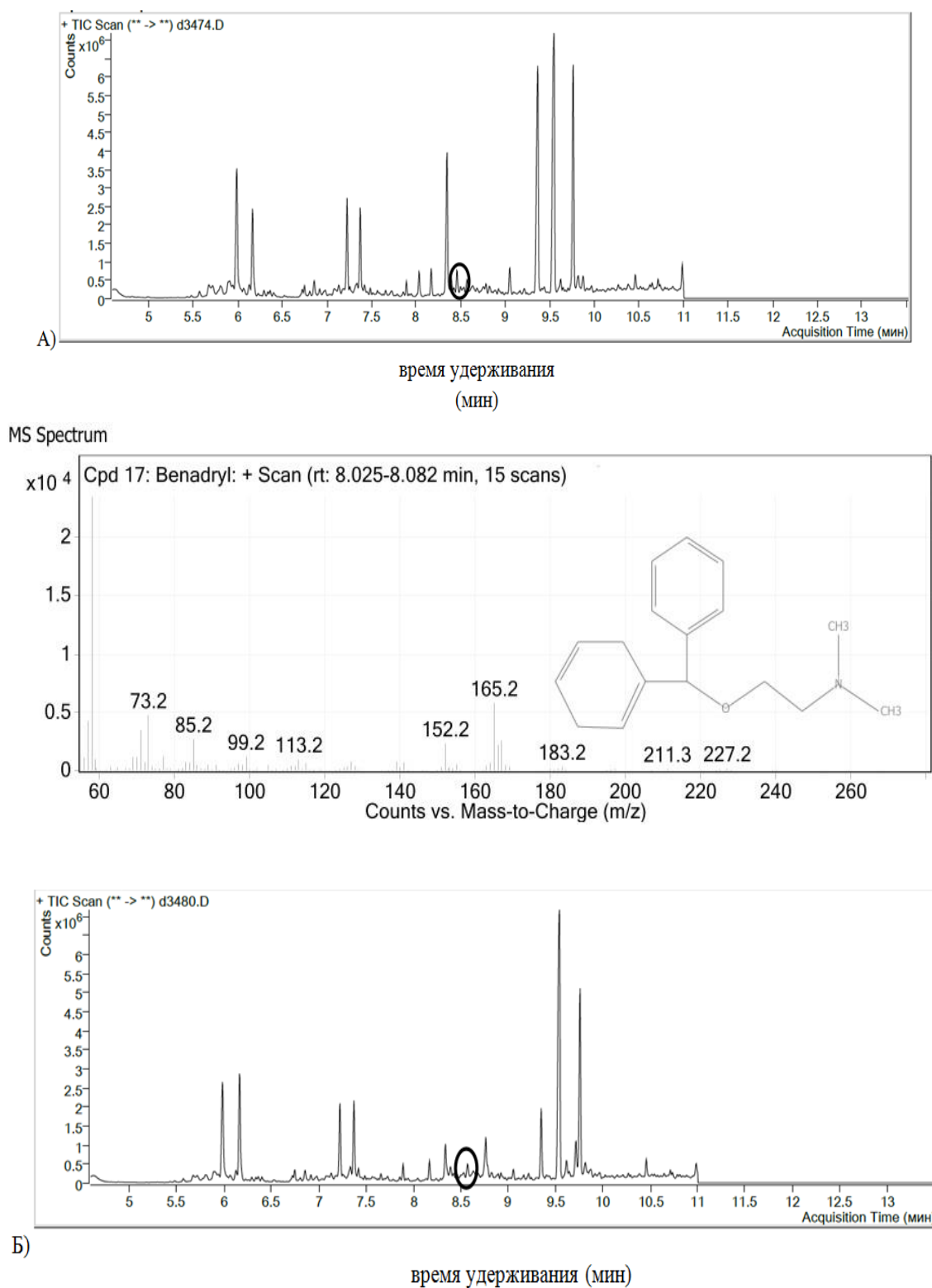


Рис. 3. Хроматограмма и масс-спектр извлечения из черной (А) и обесцвеченной черной (Б) шерсти, содержащей дифенгидрамин после ферментативного гидролиза  
 Fig. 3. Chromatograms and mass spectrum of extraction from black (A) and dyed black (B) fur containing diphenhydramine after enzymatic hydrolysis

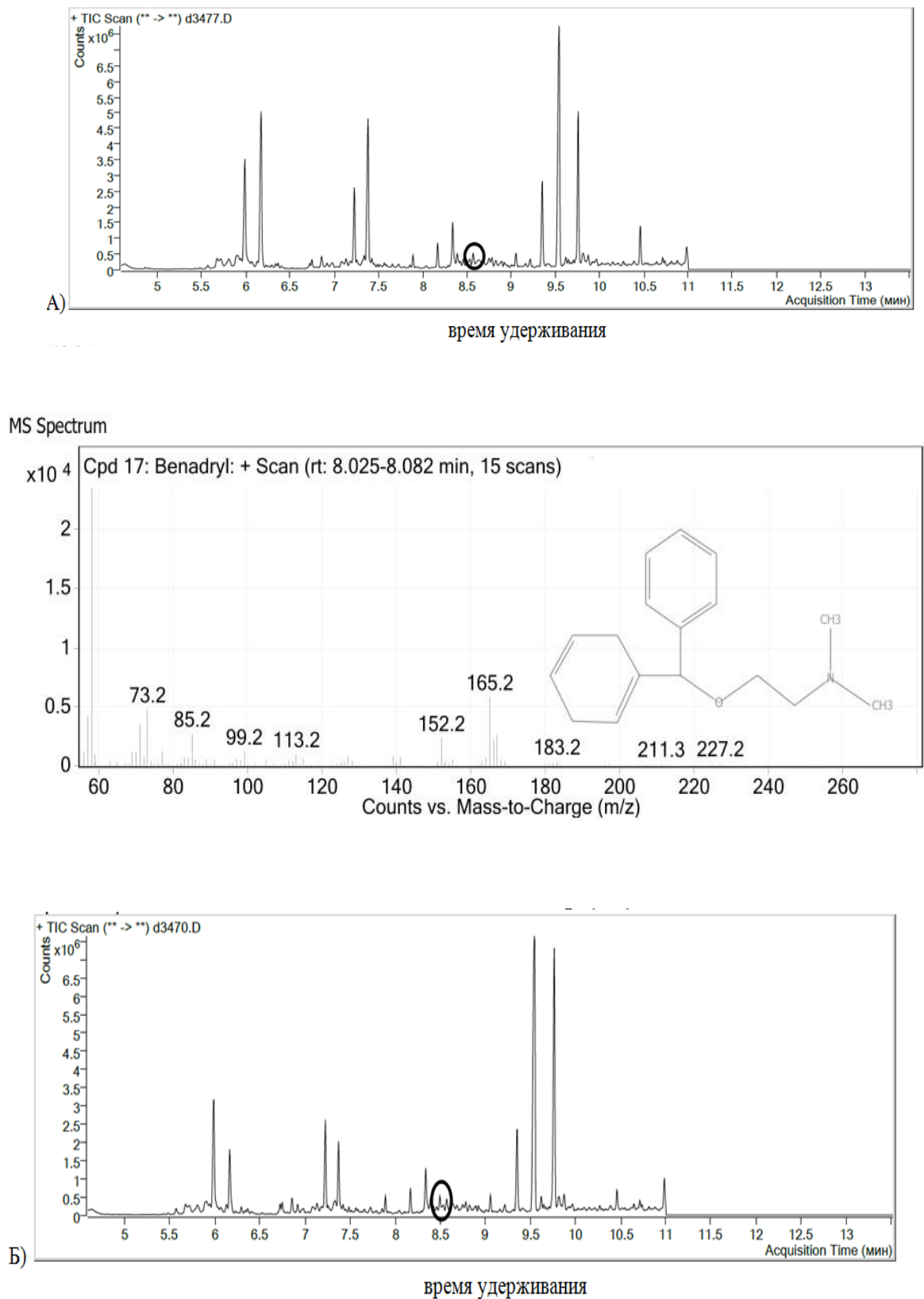


Рис. 4. Хроматограмма и масс-спектр извлечения из рыжей (А) и обесцвеченной рыжей (Б) шерсти, содержащей дифенгидрамин после ферментативного гидролиза

Fig. 4. Chromatograms and mass spectrum of extraction from red (A) and dyed red (B) fur containing diphenhydramine after enzymatic hydrolysis



Таблица 1  
Table 1

Статистическая обработка данных по степени экстракции дифенгидрамина из рыжей и рыжей обесцвеченной шерсти после ферментативного гидролиза за 6 ч  
Statistical processing of data on the extraction degree of diphenhydramine from red and dyed fur after enzymatic hydrolysis for 6 h

Количественное содержание дифенгидрамина в шерсти животных, нг/мг	Метрологические характеристики метода и результатов									
	n	f	$\bar{X}$	$S^2$	S	$S_x$	$\Delta X$	$\epsilon \%$	$\overline{\Delta X}$	$\overline{\epsilon \%}$
рыжая шерсть после гидролиза химотрипсином										
19.36; 19.62; 19.73; 19.83; 20.58; 20.58	6	5	19.95	0.21	0.48	0.21	1.23	6.17	0.55	2.76
рыжая обесцвеченная шерсть после гидролиза химотрипсином										
17.40; 17.82; 17.97; 19.07; 19.43; 19.98	6	5	18.61	5.53	1.03	0.42	2.64	14.17	1.08	5.78
рыжая шерсть после гидролиза химопсином										
16.21; 16.31; 16.59; 17.58; 18.00; 18.51	6	5	17.20	4.31	0.96	0.39	2.48	14.41	1.01	5.88
рыжая обесцвеченная шерсть после гидролиза химопсином										
16.51; 16.79; 17.02; 17.31; 17.62; 18.02	6	5	17.21	0.47	0.55	0.23	1.43	8.28	0.58	3.38
рыжая шерсть после гидролиза папаином										
17.32; 17.41; 18.15; 19.72; 19.77; 20.07	6	5	18.74	12.56	1.26	0.51	2.54	13.54	1.32	7.05
рыжая обесцвеченная шерсть после гидролиза папаином										
21.82; 21.87; 22.16; 22.36; 22.37; 22.42; 22.46; 23.38; 23.47	9	8	22.48	1.49	0.74	0.30	1.70	7.58	0.78	3.45
рыжая шерсть после гидролиза трипсином										
15.08; 15.38; 15.48; 16.23; 17.06; 17.39	6	5	16.10	5.17	1.07	0.48	2.74	17.02	1.23	7.61
рыжая обесцвеченная шерсть после гидролиза трипсином										
14.08; 15.16; 15.78; 15.87; 15.96; 16.18	6	5	15.51	1.83	0.78	0.32	2.00	12.89	0.82	5.26

Таблица 2  
Table 2

Статистическая обработка данных по степени экстракции дифенгидрамина из черной и черной обесцвеченной шерсти после ферментативного гидролиза за 6 ч  
Statistical processing of data on the extraction degree of diphenhydramine from black and dyed fur after enzymatic hydrolysis for 6 h

Количественное содержание дифенгидрамина в шерсти животных, нг/мг	Метрологические характеристики метода и результатов									
	n	f	$\bar{X}$	$S^2$	S	$S_x$	$\Delta X$	$\epsilon \%$	$\overline{\Delta X}$	$\overline{\epsilon \%}$
черная шерсть после гидролиза химотрипсином										
30.66; 31.10; 31.43; 32.09; 32.13; 32.58; 32.73; 33.69; 33.79	9	8	32.24	17.47	1.37	0.56	3.15	9.78	1.44	4.45
черная обесцвеченная шерсть после гидролиза химотрипсином										
24.06; 25.28; 25.65; 25.67; 26.71; 27.86	6	5	25.87	14.04	1.29	0.53	3.33	12.86	1.36	5.25
черная шерсть после гидролиза химопсином										
22.22; 22.31 23.93; 24.03; 24.69; 24.79	6	5	23.66	10.38	1.27	0.57	3.26	13.79	1.46	6.17



Окончание таблицы 2

черная обесцвеченная шерсть после гидролиза химопсином											
28.14;28.36; 28.78; 28.85; 29.03; 29.25	6	5	28.74	0.15	0.42	0.17	1.07	3.72	0.44	1.52	
черная шерсть после гидролиза папаином											
22.24; 22.78; 23.54; 23.65; 23.70; 23.74; 23.85; 24.01; 25.08	9	8	23.64	6.62	1.22	0.61	2.81	11.89	1.57	6.63	
черная обесцвеченная шерсть после гидролиза папаином											
33.90; 33.98; 34.39; 35.15; 35.24; 35.66	6	5	34.72	3.56	1.15	0.67	2.97	8.55	1.71	4.94	
черная шерсть после гидролиза трипсином											
21.97; 23.90; 25.01; 25.85; 26.00; 26.13	6	5	24.81	34.71	1.62	0.66	4.17	16.82	1.70	6.87	
черная обесцвеченная шерсть после гидролиза трипсином											
22.59; 24.81; 25.16; 25.46; 27.11; 27.38	6	5	25.42	45.89	1.74	0.71	4.48	17.61	1.83	7.19	

### Заключение

Таким образом, в заключении можно отметить:

1. Методики ферментативного гидролиза могут быть использованы для изолирования веществ как из природно окрашенных, так и обесцвеченных волос (шерсти).

2. Природно черные и природно рыжие волосы (шерсть) имеют схожий состав эндогенных веществ. Воздействие обесцвечивающего красителя не влияет на фоновый уровень эндогенных веществ и не мешает дальнейшему определению токсикантов.

3. Для природно окрашенной шерсти (черной и рыжей) наиболее эффективным является ферментативный гидролиз химотрипсином.

4. Все ферменты показали хорошие результаты на обесцвеченной шерсти, при этом папаин оказался более эффективным: степень экстракции дифенгидрамина из обесцвеченной шерсти в 1.5-2 раза больше по сравнению со степенью его экстракции из природно окрашенной.

Результаты данного исследования следует учитывать при интерпретации результатов лабораторной диагностики употребления наркотических средств и психотропных веществ.

### Список литературы

#### References

1. Слустовская Ю.В., Стрелова О.Ю. 2015. Волосы как объект химико-токсикологического анализа. Токсикологический вестник. 5 (134): 13–19.

Slustovskaja Ju.V., Strelova O.Ju. 2015. Volosy kak ob"ekt himiko-toksikologicheskogo analiza [Hair as an object of chemical-toxicological analysis]. Toksikologicheskij vestnik. 5 (134): 13–19. (in Russian)

2. Галанова Д.А., Слустовская Ю.В. 2015. Методический подход к анализу волос как к объекту химико-токсикологического исследования. Молодая фармация – потенциал будущего. 346 с. (in Russian)

Galanova D.A., Slustovskaja Ju.V. 2015. Metodicheskij podhod k analizu volos kak k ob"ektu himiko-toksikologicheskogo issledovaniya [Methodical approach to the analysis of hair as an object of chemical-toxicological research]. Molodaja farmacija – potencial budushhego. 346 s.

3. Симонов Е.А., Изотов Б.Н., Фесенко А. В. 2000. Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях. «Анахарсис». 130 с.

Simonov E.A., Izotov B.N., Fesenko A.V. 2000. Narkotiki: metody analiza na kozhe, v eyo pridatkah i vydeleniyah. [Drugs: methods of analysis on the skin, in its appendages and secretions] «Anaharsis». 130 s. (in Russian)

4. Савчук С.А. 2014 Обнаружение синтетических каннабимиметиков, наркотических, психоактивных веществ и их метаболитов в моче, волосах и ногтях методами жидкостей хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Информационное письмо. М.: ФБГУ ННЦ Наркологии.

Savchuk S.A. 2014. Obnaruzhenie sinteticheskikh kannabimimetikov, narkoticheskikh, psihoaktivnyh veshhestv i ih metabolitov v moche, volosah i nogtjah metodami zhidkостей hromatografii s mass-spektrometricheskim detektirovaniem. [Detection of synthetic cannabimimetics, narcotic, psychoactive substances and their metabolites in urine, hair and nails by liquid chromatography methods with mass spectrometric detection] Informacionnoe pis'mo. M.: FBGU NNC Narkologii. (in Russian)

5. Крысько М.В., Стрелова О.Ю., Сивакова М.А. 2017. Применение методики ферментативного гидролиза для изолирования димедрола из обесцвеченных волос. Материалы V Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург

Krys'ko M.V., Strelova O.Yu., Sivakova M.A. 2017. Primenenie metodiki fermentativnogo gidroliza dlya izolirovaniya dimedrola iz obescvечennyh volos. [Application of the enzymatic hydrolysis method for extraction diphenhydramine from bleached hair]. Materialy V Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacji», Sankt-Peterburg. (in Russian)

6. Чувина Н.А., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. 2013. Ферментативный гидролиз плазмы крови как метод химико-токсикологического анализа, используемый для изолирования токсических веществ. Токсикологический вестник. 1: 31–35.

Chuvina N.A., Strelova O.Yu., Kuklin V.N. 2013. Fermentativnyj gidroliz plazmy krovi kak metod himiko-toksikologicheskogo analiza, ispol'zuemyj dlya izolirovaniya toksicheskikh veshchestv. [Enzymatic hydrolysis of blood plasma as a method of chemical-toxicological analysis used to isolate toxic substances]/ Toksikologicheskij vestnik. 1: 31–35. (in Russian)

7. Чувина Н.А., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. 2011. Применение ферментативного гидролиза для изолирования токсических веществ различных химических групп из биологической жидкости (крови, плазмы) с целью химико-токсикологического анализа. Вестник Российской Военной медицинской академии им. Кирова. 1 (33): 154-155.

Chuvina N.A., Strelova O.Yu., Kuklin V.N. 2011. Primenenie fermentativnogo gidroliza dlya izolirovaniya toksicheskikh veshchestv razlichnyh himicheskikh grupp iz biologicheskoy zhidkosti (krovi, plazmy) s cel'yu himiko-toksikologicheskogo analiza. [Application of enzymatic hydrolysis for the isolation of toxic substances of various chemical groups from a biological fluid (blood, plasma) for the purpose of chemical-toxicological analysis]. Vestnik Rossijskoj Voennoj medicinskoj akademii im. Kirova. 1 (33): 154-155. (in Russian)

8. Слустовская Ю.В., Крысько М.В., Стрелова О.Ю. 2017. Разработка методики ферментативного гидролиза для изолирования токсичных веществ из образцов волос Судебно-медицинская экспертиза. 2 (60): 36-40.

Slustovskaya Yu.V., Krys'ko M.V., Strelova O.Yu. 2017. Razrabotka metodiki fermentativnogo gidroliza dlya izolirovaniya toksichnyh veshchestv iz obrazcov volos. [The development of the method for enzymatic hydrolysis for the extraction of toxic substances from the hair samples]. Sudebno-meditsinskaya ehkspertiza. 2 (60): 36-40. (in Russian)

9. Чувина Н.А., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. 2012. Химико-токсикологическое исследование антигистаминных препаратов (димедрол, супрастин, тавегил). Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск. 67: 291–293.

Chuvina N.A., Strelova O.Yu., Kuklin V.N. 2012. Himiko-toksikologicheskoe issledovanie antigistaminnyh preparatov (dimedrol, suprastin, tavegil). [Chemical-toxicological study of antihistamines (dimedrol, suprastin, tavegil)]. Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmaceuticheskoy produkcii: sbornik nauchnyh trudov. – Pyatigorsk. 67: 291–293. (in Russian)

10. Государственная фармакопея Российской Федерации. - XIII издание. Том I – М. : ФЭМБ, 2015. - 1470.

Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. - XIII izdanie. Tom I [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. - XIII edition. Volume I] – М.: FJeMB, 2015. – 1470. (in Russian)

11. Орлин Н.А. 2010. Меланин волос и здоровье. Успехи современного естествознания. 6: 92–93.



Orlin N.A. 2010. Melanin volos i zdorov'e [Melanin hair and health]. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 6: 92–93. (in Russian)

12. Плотникова И.Ю., Черниченко Т.А. 2013. Технология парикмахерских работ : учебное пособие для нач. проф. образования 9-е изд., стер. – М.: Издательский центр «Академия». 189 с., [24] с. Цв. Ил.

Plotnikova I.Yu., Chernichenko T.A. 2013. *Tekhnologiya parikmaherskih rabot : uchebnoe posobie dlya nach. prof. obrazovaniya* [The technology of hairdressing works: tutorial for initial vocational training]. 9-e izd., ster. – М.: Izdatel'skij centr «Akademiya». 189., [24] s. Cv. Il. (in Russian)

13. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (ETS N123). 1986. Страсбург

Evropejskaja konvencija po zashhite pozvonochnyh zhivotnyh, ispol'zuemyh dlja jeksperimental'nyh i drugih nauchnyh celej (ETS N123). [European Convention for the Protection of Vertebrates used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 122).] 1986. Strasburg. (in Russian)

14. Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрилабораторного стандарта качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов» [Электронный ресурс]: приказ Минздрава ЗО РФ от 26.05.2003 г. № 220. – Режим доступа : <http://zakonbase.ru/content/part/371728>

Ob utverzhdenii otraslevogo standarta «Pravila provedeniya vnutrilaboratornogo standarta kachestva kolichestvennyh metodov klinicheskikh laboratornyh issledovanij s ispol'zovaniem kontrol'nyh materialov» [Jelektronnyj resurs] : prikaz Minzdrava ZO RF ot 26.05.2003 g. № 220. [On the approval of the industry standard "Rules for carrying out an intralaboratory quality standard for quantitative methods of clinical laboratory studies using control materials" [Electronic resource]: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 26.05.2003 No. 220]. - Access mode: <http://zakonbase.com/content/part/371728> (in Russian)

15. Дарбре А. 1989. Практическая химия белка (пер. с англ. Н.А. Алдановой, И.В. Назимова, П. Д. Решетова) М.: «Мир». 623.

Darbre A. 1989. *Prakticheskaja himija belka* [Practical chemistry of protein] (per. s angl. N.A. Aldanovoj, I.V. Nazimova, P.D. Reshetova) М.: «Mir». 623. (in Russian)

16. ГОСТ 53434-2009. Принципы лабораторной практики GLP. - М. : Стандартинформ, 2010. – 12 с.

GOST 53434-2009 *Principy laboratornoj praktiki GLP* [Principles of laboratory practice GLP.] - М.: Standartinform, 2010. - 12. (in Russian)

17. Гистологическое строение шерстяного волокна [Электронный ресурс]: Агропромышленный портал России. – 2017. – Режим доступа : <http://agro-portal24.ru/ovcevodstvo-i-kozovodstvo/3156-himicheskij-sostav-i-himicheskie-svoystva-shersti-chast-1.html>

Gistologicheskoe stroenie sherstjanogo volokna [Histological structure of woolen fiber][Jelektronnyj resurs]: Agropromyshlennyj portal Rossii. – 2017. (in Russian)

18. Машковский, М. Д. 2012. Лекарственные средства 16-е изд. – М.: РИА Новая волна. 1216.

Mashkovsky M.D. 2012. *Lekarstvennyye sredstva* [Drugs] 16 th ed. - М.: RIA Novaya volna. 1216. (in Russian)

19. Об организации проведения химико-токсикологических исследований при аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ [Электронный ресурс]: приказ Мин-ва ЗО РФ от 27.01.2006 г. № 40. – Доступ из справ. – правовой системы «КонсультантПлюс».

Ob organizacii provedeniya himiko-toksikologicheskikh issledovanij pri analiticheskoj diagnostike nalichija v organizme cheloveka alkogolja, narkoticheskikh sredstv, psihotropnyh i drugih toksicheskikh veshhestv [On the organization of chemical and toxicological studies in the analytical diagnosis of the presence of alcohol in the human body, narcotic drugs, psychotropic and other toxic substances] [Jelektronnyj resurs]: prikaz Min-va ZO RF ot 27.01.2006 g. № 40. – Dostup iz sprav. – pravovoj sistemy «Konsul'tantPljus». (in Russian)

20. Kronstrand, R., Sophie Forstberg-Peterson, Bertil Kagedal. 1999. Codeine Concentration in Hair after Oral Administration Is Dependent on Melanin Content. *Clinical Chemistry*. № 45: 9. 1485-1494

21. Larsson, B., Tjalve H. 1978. Studies on the mechanism of drug binding to melanin *Biochem Pharmacol*. № 28. 1181–1187.

22. Deanna L. Hubbard, Diana G. Wilkins, Douglas E. Rollins. 2000. The incorporation of cocaine and metabolites into hair: effects of dose and hair pigmentation. *Drug metabolism and disposition*. № 12. 1464-1469.
23. Uematsu T., Sato R., Suzuki K., Yamaguchi S., Nakashima M. 1989 Human scalp hair as evidence of individual dosage history of haloperidol: method and retrospective study. *Clinical Pharmacology*. № 37. 239-244
24. Kintz P. *Analytical and practical aspects of drug testing in hair*. – New York: Taylor & Francis Group, 2007. – 382 p.
25. Ronald Agius. 2014. Utility of coloured hair for the detection of drugs and alcohol. // *Drug Testing and Analysis*. Vol. 10: 110-119.
26. Orfanidis A.A., Mastrogianni O. 2017. GC–MS method for the detection and quantitation of ten major drugs of abuse in human hair sample. *Journal of Chromatography B*. 141-150.
27. Nakahara Y., Takahashi K, Kikura R. 1998. Hair analysis for drugs of abuse XX. Incorporation and behaviors of seven methamphetamine homologs in the rat hair root. *Life Sci*. 63 (10): 883–893.
28. Boumba V.A., Ziavrou K.S., Vougiouklakis. 2006. Hair as a biological indicator of drug use, drug abuse or chronic exposure to environmental toxicants. *International Journal of Toxicology*. 25 (143): 143–163.



УДК 339.13:615.2

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-672-686

**АНАЛИЗ ГОСПИТАЛЬНЫХ ЗАКУПОК ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ  
СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА**

**ANALYSIS OF HOSPITAL PURCHASES OF ANTIMICROBIAL  
DRUGS IN THE FRAMEWORK OF THE PHARMACEUTICAL  
MARKET THE NORTH-WESTERN FEDERAL DISTRICT**

**Д.Д. Сиукаева, И.А. Наркевич, О.Д. Немытых, И.И. Басакина  
D.D. Siukaeva, I.A. Narkevich, O.D. Nemyatych, I.I. Basakina**

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,  
Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 14 лит. А

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,  
14 letter A Professor Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russia

E-mail: siukaeva.dina@pharminnotech.com

**Аннотация**

В работе представлены результаты анализа госпитального сегмента национального и регионального рынков лекарственных препаратов группы J «Противомикробные препараты системного действия» в динамике с 2013 по 2017 г. Установлено, что за исследуемый период объем российского фармацевтического рынка госпитальных закупок вырос на 42 % в стоимостном и на 8 % в натуральном выражении. При этом доля препаратов, произведенных зарубежными производителями, снизилась на 5 % в стоимостном выражении и на 2 % в натуральном. В заданных условиях исследования лидером в общей структуре национальных закупок является группа J «Противомикробные препараты системного действия», охватывая более 30.0–35.5 % в стоимостном и более 26.0–30.0 % в натуральном выражении. В структуре закупок на фармацевтическом рынке Северо-Западного федерального округа ключевую роль играет Санкт-Петербург, охватывая более 50 % рынка противомикробных препаратов. При этом как в рамках национального, так и регионального рынка, демонстрирующего подобную динамику в исследуемый период, наибольшую долю занимает группа J01D «Другие бета-лактамы антибактериальные препараты», охватывая более 50 % ассортимента антибактериальных лекарственных препаратов. Показано, что в структуре закупок лидирующие позиции в стоимостном выражении отмечены у зарубежных компаний-производителей, в натуральных единицах ведущую роль (более 40 % ассортимента) играют два отечественных производителя как на национальном, так и региональном рынке. При этом в стоимостных показателях лидирует вакцина для профилактики пневмококковых инфекций (6-8 %), в натуральных единицах – цефтриаксон (около 20 %).

**Abstract**

The results of the analysis of the hospital segment of the national and regional markets in the period from 2013 to 2017 are presented in the paper. It was established that volume of the Russian pharmaceutical market for hospital purchases grew by 42 % in value terms and by 8 % in physical terms over the study period. At the same time, the share of drugs represented by foreign manufacturers decreased by 5 % in value terms and by 2 % in physical terms, respectively. It has been established that in the given research conditions the group J «Antimicrobial drugs of systemic action» is the leader in the overall structure of national procurement, covering more than 30.0-35.5 % in value and more than 26.0-30.0 % in physical terms, respectively. In the structure of purchases on the pharmaceutical market of the North-West federal district, St. Petersburg plays a key role, covering more than 50 % of the antimicrobial market. At the same time, both within the national and regional markets, which demonstrate similar dynamics in the study period, the largest share is occupied by the J01D «Other beta-lactam antibacterial drugs», covering more

than 50 % of the range of antibacterial drugs. It is shown that in the structure of procurement, leading positions in terms of value were noted for foreign manufacturers, in natural units, domestic two producers play a leading role (more than 40 % of the assortment) both in the national and regional markets. At the same time, the vaccine for the prevention of pneumococcal infections (6-8 %) leads in cost terms, in natural units, ceftriaxone (about 20 %).

**Ключевые слова:** фармацевтический рынок, противомикробные препараты, антибактериальные препараты, госпитальные закупки.

**Keywords:** pharmaceutical market, antimicrobial agents, antibacterial drugs, hospital purchases.

## Введение

Эффективная система лекарственного обеспечения стационарных больных сегодня является основой оказания качественной медицинской помощи, позволяющей рационально использовать финансовые ресурсы системы российского здравоохранения.

На сегодняшний день терапия бактериальных инфекций составляет 30–50 % в структуре затрат медицинских организаций, что подчеркивает необходимость оценки не только клинических (своевременность начала лечения, этиологическая и патогенетическая обоснованность, поликомпонентность, оптимальность доз, характер взаимодействия препаратов, высокая активность в отношении основного возбудителя данной инфекции), но и экономических аспектов рациональной фармакологической коррекции [Наркевич и др, 2016; Сиукаева и др., 2016, 2017; Савченкова и др, 2017].

В ранее проведенных исследованиях были изучены отечественный и региональный рынки лекарственных препаратов, применяемых для лечения пневмонии у детей, и построены соответствующие макро- и мезоконтурные [Сиукаева и др., 2017].

**Целью работы** было провести многовекторный анализ госпитального сегмента в рамках российского и регионального рынков, в т.ч. изучить объем и структуру ассортимента противомикробных лекарственных средств, закупаемых медицинскими организациями.

## Материалы и методы

Анализ проводился в динамике за 2013–2017 гг с использованием баз данных аналитических компаний DSM Group, AlphaRM и HeadWayCompany [Базы данных DSM Group, AlphaRM и HeadWayCompany, 2017]. Для проектирования максимально корректного дизайна исследования на основе АТХ-классификации был сформирован информационный массив, характеризующий ассортимент лекарственных средств по состоянию на 01.08.2018 [Реестр лекарственных средств, 2017; Немятых и др, 2017].

## Результаты и обсуждение

Установлено, что за исследуемый период объем российского фармацевтического рынка госпитальных закупок вырос на 42 % в стоимостном и на 8 % в натуральном выражении (рис. 1, 2).

Сравнительный анализ закупок в стоимостном выражении показал, что доля импортной продукции превышает аналогичный параметр, зарегистрированный в части российского предложения, однако приобретает монотонную тенденцию к снижению (с 71 до 64 %) в течение исследуемого периода. При этом продукция отечественных производителей пользуется более высоким спросом, охватывая в 2017 году более 75 % натурального объема продаж (рис. 3, 4). Обращает на себя внимание тот факт, что государственный вектор в области политики импортозамещения позволяет постепенно увеличивать долю товарных позиций отечественных производителей при поставках препаратов в стационары [ПП РФ от 30.11.2015 N 1289].

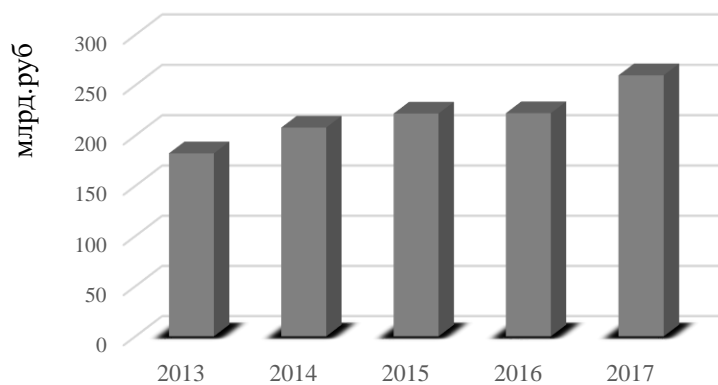


Рис. 1. Динамика госпитальных закупок лекарственных препаратов в стоимостном выражении  
Fig. 1. Dynamics of hospital drug purchases in value terms

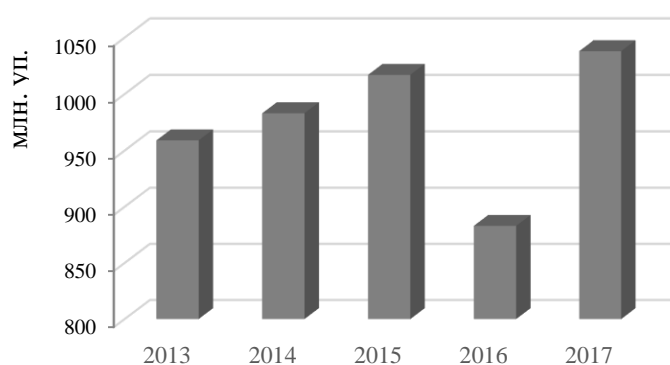


Рис. 2. Динамика госпитальных закупок лекарственных препаратов в натуральном выражении  
Fig. 2. Dynamics of hospital drug purchases in physical terms



Рис. 3. Динамика госпитальных закупок лекарственных препаратов, млрд. руб.  
Fig. 3. Dynamics of hospital drug purchases, bil. rub.



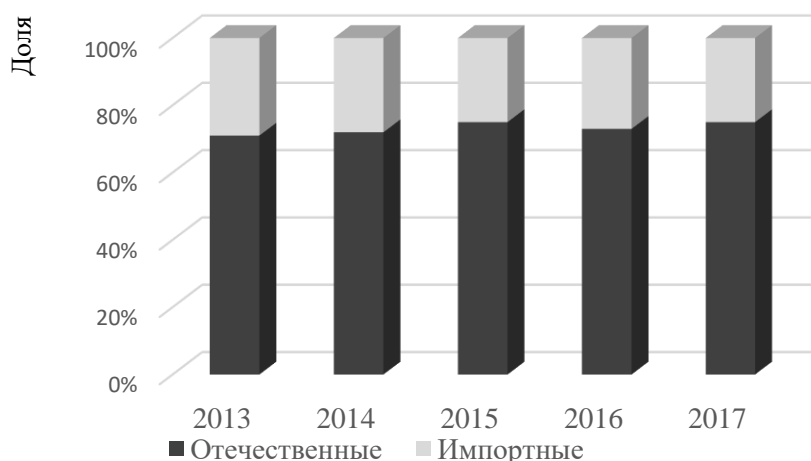


Рис. 4. Динамика госпитальных закупок лекарственных препаратов, млн. уп.  
 Fig. 4. Dynamics of hospital drug purchases, mil. pack

В настоящее время противомикробные препараты являются ключевым сегментом рынка госпитальных закупок, охватывая более 30.0-35.5 % в стоимостном и более 26.0-30.0 % в натуральном выражении структуры поставок лекарственных препаратов в медицинские организации Российской Федерации, соответственно. Оценка госпитальных закупок лекарственных препаратов в рамках группы J «Противомикробные препараты для системного использования» в исследуемый период наблюдения позволяет утверждать о значительном (на 54 %) росте показателя в стоимостном выражении на фоне резкого (на 24.85 %) спада в натуральных единицах за исследуемый период наблюдения. При этом региональный рынок демонстрирует аналогичную динамику (рис. 5, 6).

Установлено, что в структуре закупок противомикробных препаратов по субъектам Северо-Западного федерального округа (СЗФО) максимальный вес имеет Санкт-Петербург, как в стоимостном, так и в натуральном выражении (рис. 7, 8, табл.).

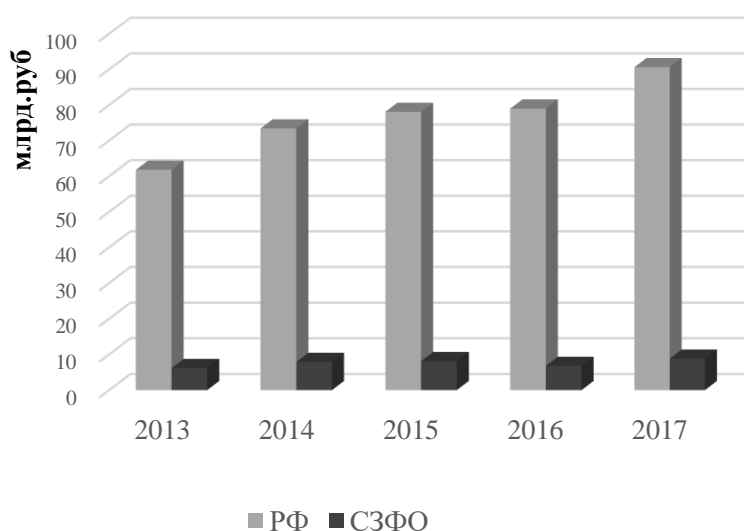


Рис. 5. Динамика закупок лекарственных препаратов категории J «Противомикробные препараты системного действия»

Fig. 5. Dynamics of purchases of drugs of category J «Antimicrobial drugs of systemic action»

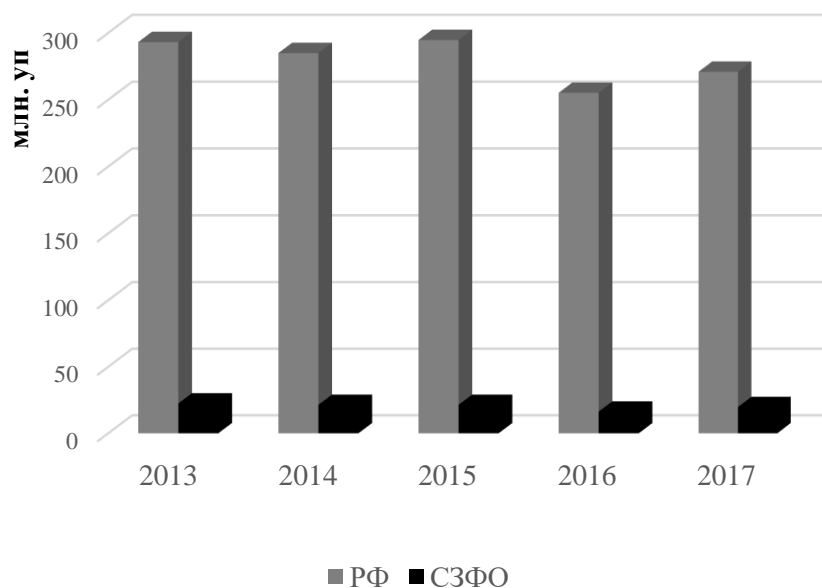


Рис. 6. Динамика закупок лекарственных препаратов категории J «Противомикробные препараты системного действия»  
 Fig. 6. Dynamics of purchases of drugs of category J «Antimicrobial drugs of systemic action»



Рис. 7. Динамика закупок лекарственных препаратов категории J «Противомикробные препараты системного действия» в рамках рынка СЗФО  
 Fig. 7. Dynamics of purchases of drugs of category J «Antimicrobial drugs of systemic action» within the market of the North-West Federal district

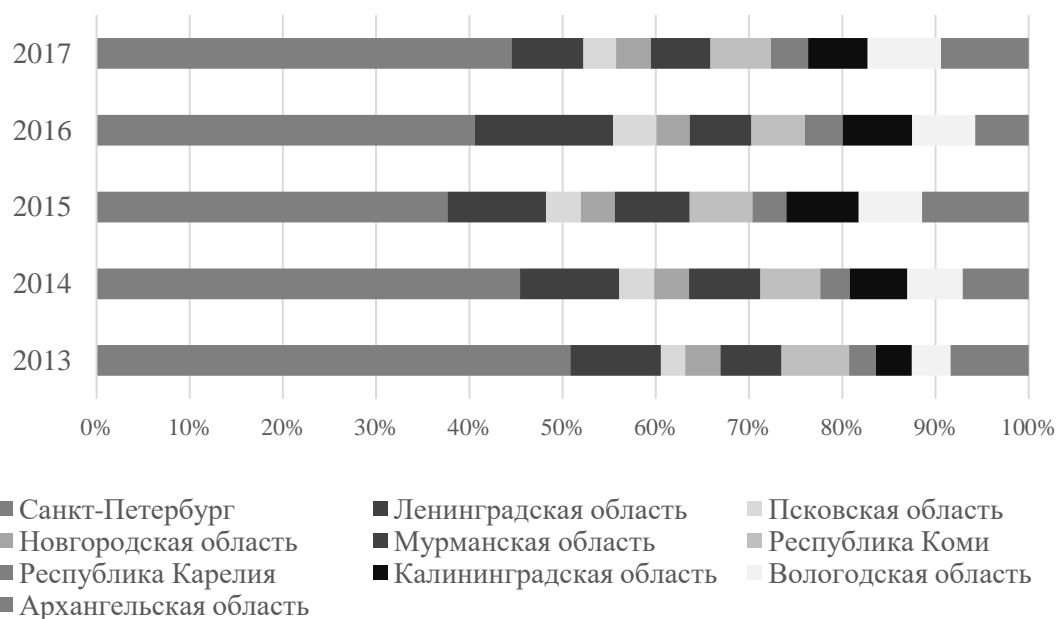


Рис. 8. Динамика закупок лекарственных препаратов категории J «Противомикробные препараты системного действия» в рамках рынка СЗФО  
 Fig. 8. Dynamics of purchases of drugs of category J «Antimicrobial drugs of systemic action» within the market of the North-West Federal district

Рейтинг объемов закупаемых противомикробных препаратов медицинскими организациями СЗФО, 2013-2017 гг.  
 Rating of volumes of purchased antimicrobial drugs by medical organizations of the North-West Federal District, 2013-2017

Субъект СЗФО	Объем закупок группы J, руб.	Объем закупок группы J01, руб.	Удельный вес группы J01, %/руб	Рейтинг группы J01, руб	Объем закупок J, ул.	Объем закупок J01, ул.	Удельный вес группы J01, %/ул	Рейтинг группы J01, ул
Санкт-Петербург	22 931 252 589	5 225 005 166	50.92	I	47 419 827	37 982 717	42.88	I
Ленинградская область	3 546 586 416	941 440 395	9.18	II	11 332 839	10 026 555	11.32	II



Окончание таблицы

Архангельская область	2 192 273 040	96 712 4493	9.16	III	9 191 541	8 062 941	9.10	III
Мурманская область	1 987 742 544	703 559 370	6.85	IV	7 622 001	6 618 216	7.47	IV
Республика Коми	1 949 432 357	550 707 729	5.36	V	7 079 701	5 792 310	6.54	V
Вологодская область	1 951 935 748	508 501 857	4.95	VI	6 733 413	5 087 802	5.74	VII
Калининградская область	2 160 878 852	370 492 484	3.61	VII	6 742 586	5 466 314	6.17	VI
Республика Карелия	1 108 226 577	478 012 641	4.65	VIII	3 779 037	3 253 353	3.67	IX
Псковская область	772 807 705	277 201 770	3.00	IX	3 861 544	3 028 455	3.42	X
Новгородская область	978 122 046	238 483 086	2.32	X	3 998 679	3 255 078	3.69	VIII
Итого:	39 579 257 874	10 260 528 991	100.00		107 761 168	88 573 741	100.00	

Исследование структуры закупок по фирмам-производителям в рамках категории J «Противомикробные препараты для системного использования» позволило установить, что на российском рынке наибольшую долю в стоимостном объеме занимают импортные препараты, в натуральных единицах превалирует продукция отечественных производителей, что обусловлено исполнением Постановления Правительства РФ об импортозамещении в рамках государственных закупок (рис. 9, 10) [ПП РФ от 30.11.2015 N1289]. Стоит отметить, что в структуре закупок СЗФО лидирующие позиции в стоимостном выражении отмечены у компаний Pfizer, Эббви, Merck Sharp and Dohme, в натуральных единицах лидером (более 40 % ассортимента) являются ОАО «Синтез» и ОАО «Красфарма» (рис. 9, 10, 11, 12).

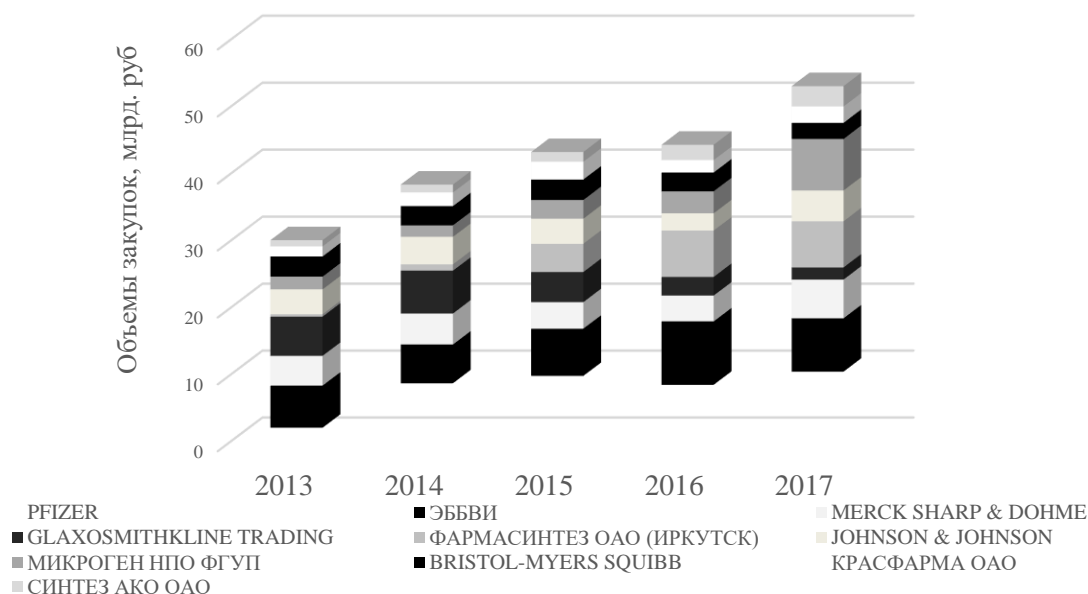


Рис. 9. ТОП-10 производителей категории J «Противомикробные препараты системного действия» в рамках российского рынка

Fig. 9. TOP-10 manufacturers of category J «Antimicrobials of systemic action» in the Russian market

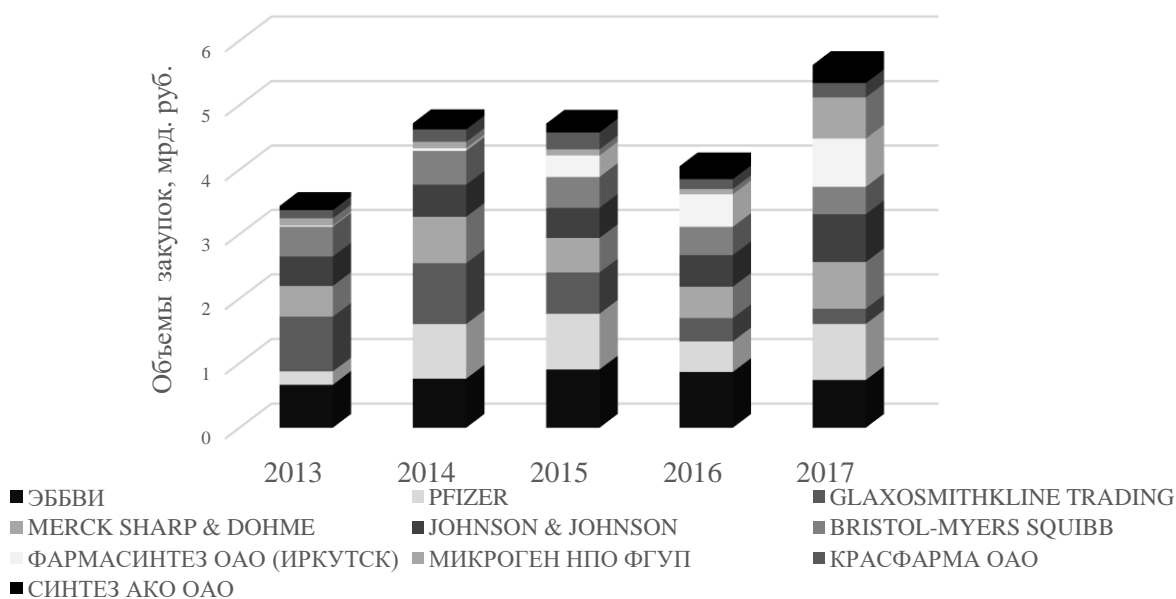


Рис. 10. ТОП-10 производителей категории J «Противомикробные препараты системного действия» в рамках регионального рынка

Fig. 10. TOP-10 manufacturers of category J «Antimicrobials of systemic action» in the regional market

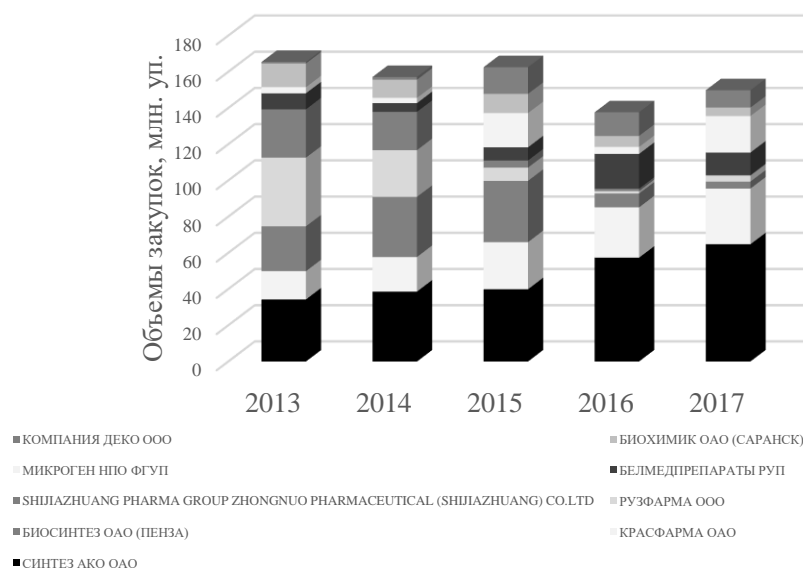


Рис. 11. ТОП-10 производителей категории J «Противомикробные препараты системного действия» в рамках российского рынка  
 Fig. 11. TOP-10 manufacturers of category J «Antimicrobials of systemic action» in the Russian market

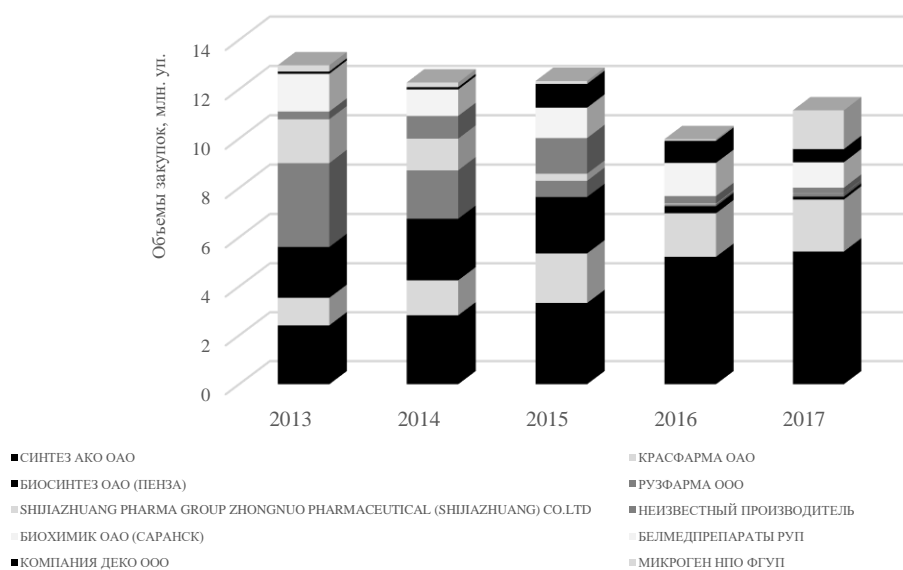


Рис. 12. ТОП-10 производителей категории J «Противомикробные препараты системного действия» в рамках регионального рынка  
 Fig. 12. TOP-10 manufacturers of category J «Antimicrobials of systemic action» in the regional market

Выявлено, что среди 271 МНН, зафиксированных в рамках национального рынка и 255 наименований, представленных в СЗФО, лидирующие позиции в стоимостном выражении занимают вакцина для профилактики пневмококковых инфекций, а также комбинация лопинавир+ритонавир. При этом в натуральных единицах в структуре закупок выделяются препараты на основе цефалоспоринов (рис. 13, 14, 15, 16).

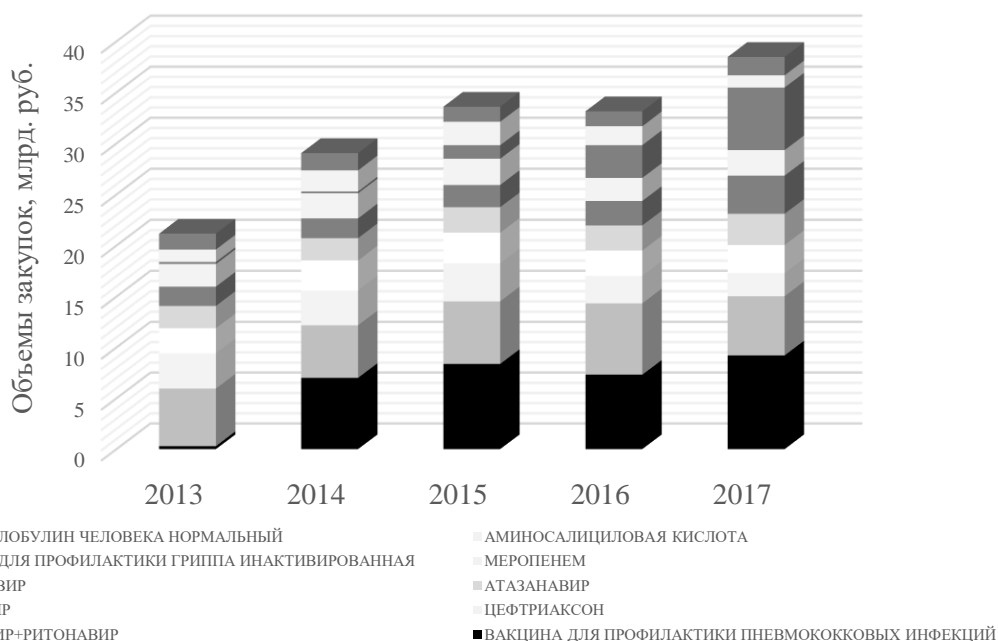


Рис. 13. ТОП-10 МНН категории J «Противомикробные препараты системного действия» в рамках российского рынка

Fig. 13. TOP-10 INN category J «Antimicrobials of systemic action» in the Russian market

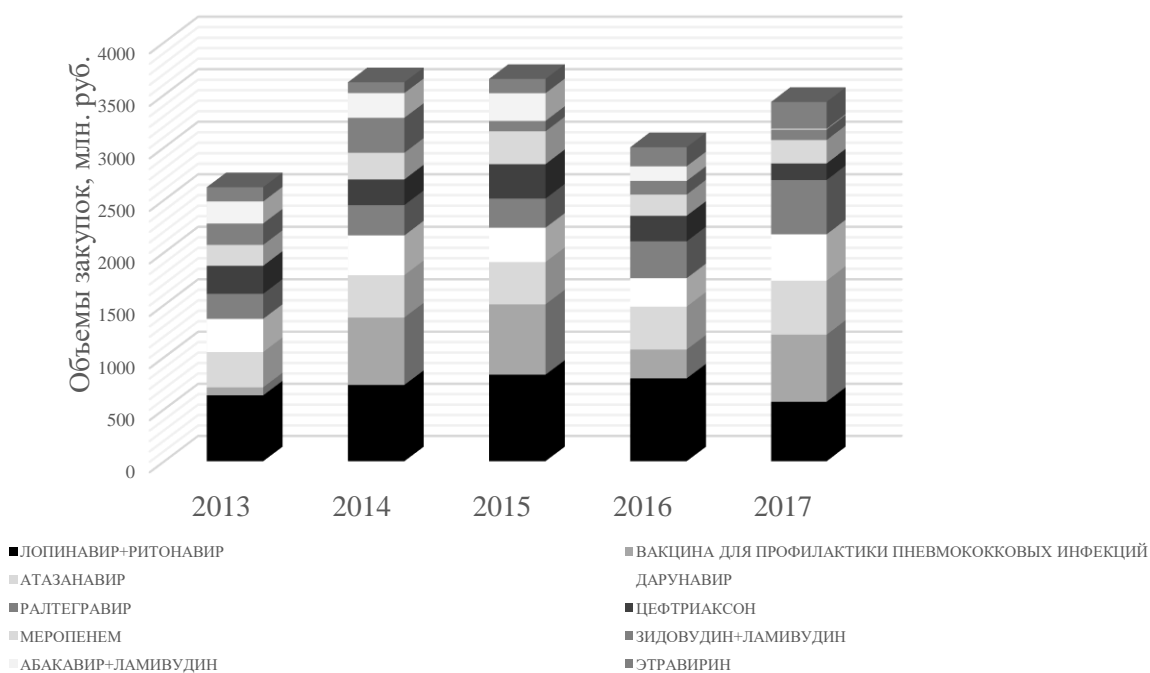


Рис. 14. ТОП-10 МНН категории J «Противомикробные препараты системного действия» в рамках регионального рынка

Fig. 14. TOP-10 INN category J «Antimicrobials of systemic action» in the regional market

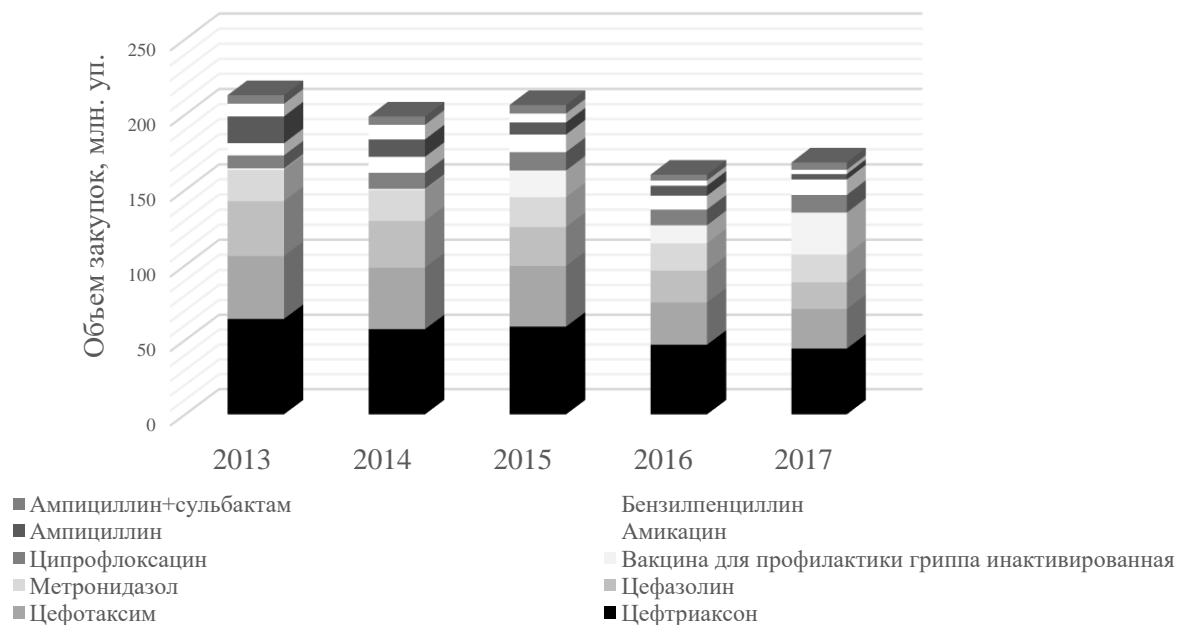


Рис. 15. ТОП-10 МНН категории J «Противомикробные препараты системного действия» в рамках российского рынка

Fig. 15. TOP-10 INN category J «Antimicrobials of systemic action» in the Russian market

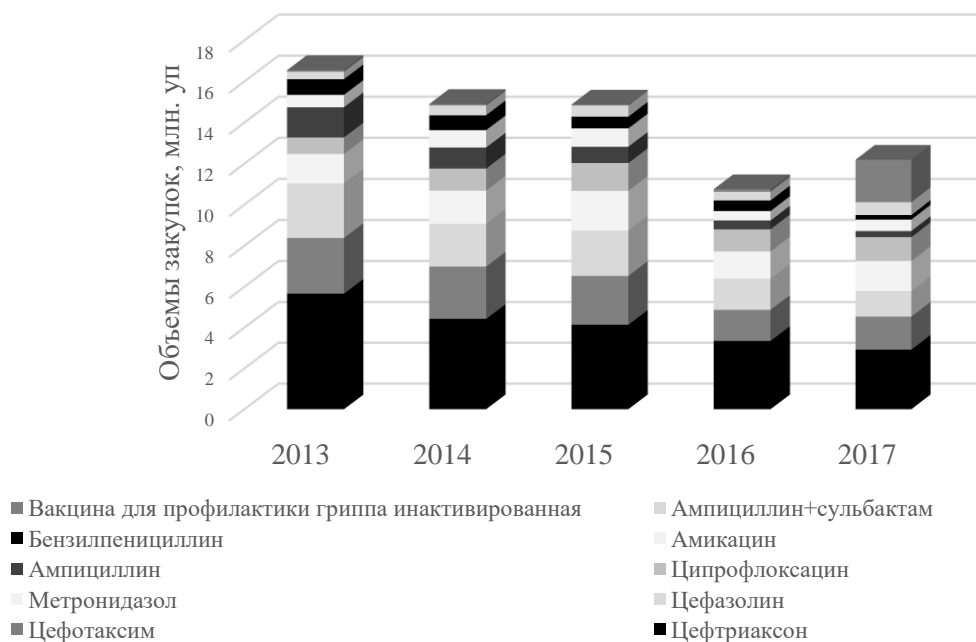


Рис. 16. Динамика закупок ТОП-10 МНН ЛП категории J «Противомикробные препараты системного действия» в рамках регионального рынка

Fig. 16. Dynamics of purchases of TOP-10 INN category J «Antimicrobials of systemic action» in the regional market

Углубленный анализ группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия» показал, что наибольшую долю в структуре закупок на исследуемых рынках зани-



мают препараты на основе бета-лактамов, а именно: J01D «Другие бета-лактамные антибактериальные препараты» как в стоимостном, так и в натуральном выражении, охватывая более 50 % ассортимента (рис. 17, 18).

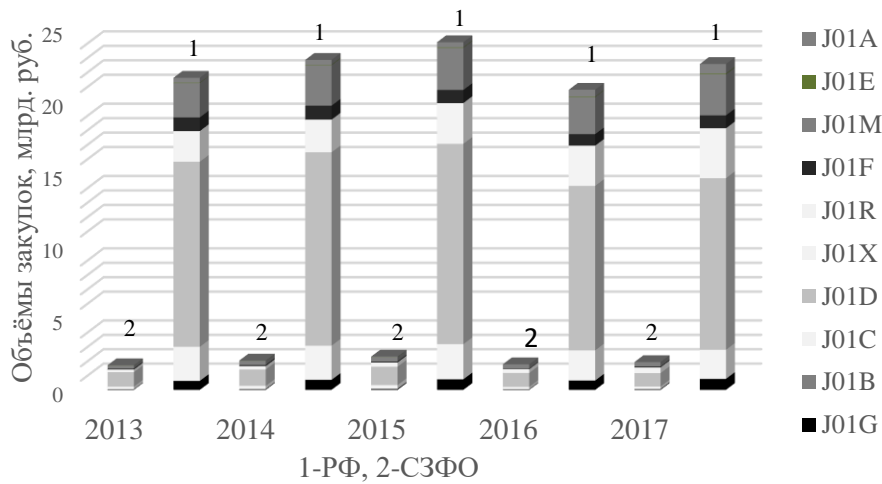


Рис. 17. Динамика закупок группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия»  
 Fig. 17. The dynamics of the procurement group J01 «Systemic antibacterial drugs»

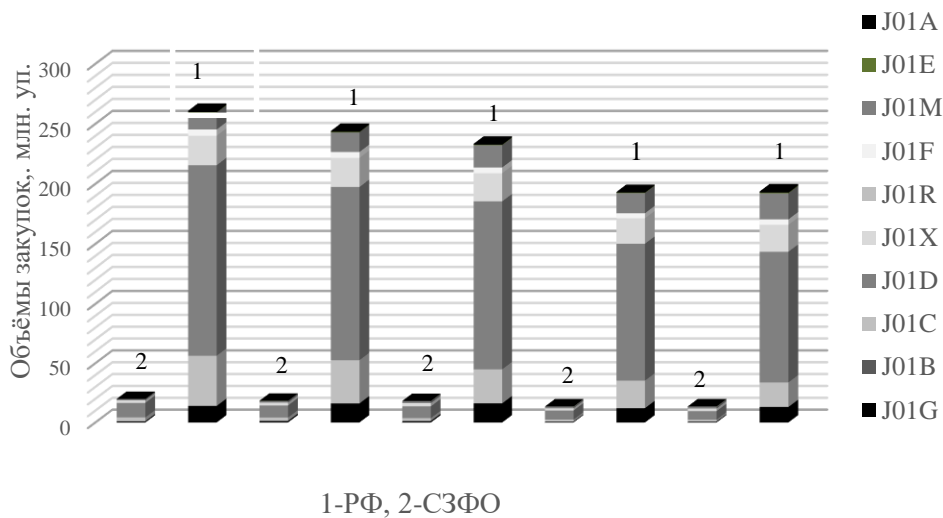


Рис. 18. Динамика закупок группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия»  
 Fig. 18. The dynamics of the procurement group J01 «Systemic antibacterial drugs»

Установлено, что объемы закупок медицинскими организациями позиций группы J01D «Другие бета-лактамные антибактериальные препараты» за исследуемый период демонстрируют тенденцию к уменьшению величин как на российском рынке, так и в региональном разрезе на 7.2 и 6.8 % в стоимостных показателях и на 34 и 41 % в натуральных соответственно, что обусловлено актуализацией в России превентивной медицины, предполагающей использование иммунобиологических лекарственных препаратов (рис. 19, 20) [Трухин и др., 2018].

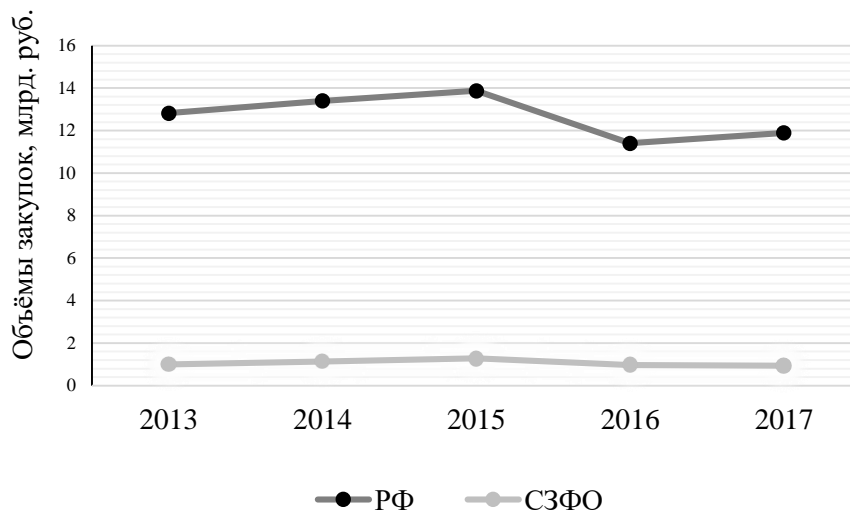


Рис. 19. Динамика закупок группы J01D «Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие»  
Fig. 19. Dynamics of purchases of the J01D group «Other beta-lactam antibacterial drugs»

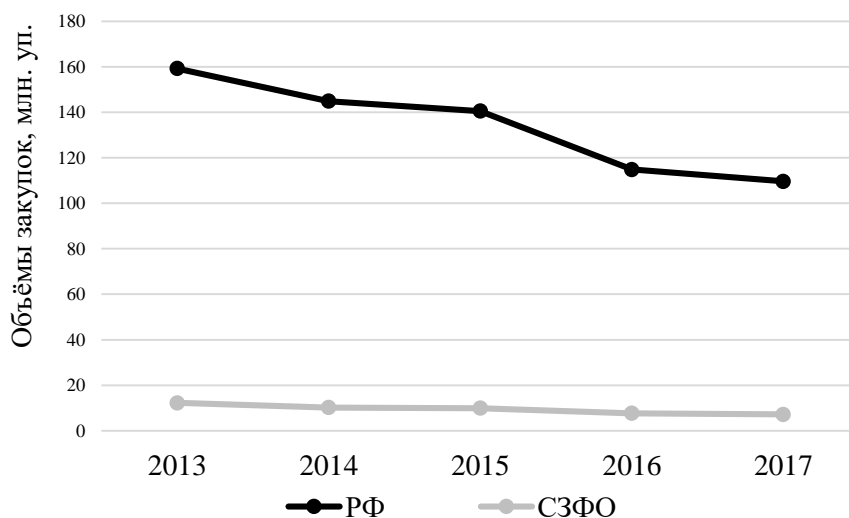


Рис. 20. Динамика закупок группы J01D «Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие»  
Fig. 20. Dynamics of purchases of the J01D group «Other beta-lactam antibacterial drugs»

### Заключение

1. Проведенными исследованиями показано, что объем госпитального сегмента российского рынка за исследуемый период увеличился на 42 % в стоимостном и на 8 % в натуральном выражении. Примечательно, что в структуре всехкупаемых медицинскими организациями лекарственных препаратов противомикробные средства занимают более 20 %.

2. Установлено, что в структуре национальных госпитальных закупок в рамках противомикробных лекарственных препаратов максимальную долю (50.0 %) занимает группа J01 «Антибактериальные препараты системного действия». При этом как в стоимостных (56.0 %), так и в натуральных (59.4 %) показателях наибольший удельный вес имеют препараты категории «J01D Бета-лактамы антибиотиков прочие». Анализ государственного сектора рынка антибактериальных препаратов показал, что медицинскими организациями закупаются препараты преимущественно на основе цефалоспоринов. Динамика регионального рынка в заданных условиях исследования подобна аналогичным показателям, регистрируемых на макроуровне. При этом в структуре закупок противомикробных препаратов

по субъектам Северо-Западного федерального округа максимальную долю (около 50 %) охватывает Санкт-Петербург как в стоимостном, так и в натуральном выражении.

3. Структура закупок на национальном и региональном уровнях в полной мере использует потенциал рынка и позволяет обеспечить реализацию современных подходов к рациональной этиотропной терапии инфекционных патологий, регламентированных Федеральными клиническими рекомендациями.

4. Решение задачи по оптимизации ассортимента лекарственных средств при принятии решений о закупках определяет перспективы дальнейших исследований в рамках отдельных патологий инфекционного генеза, базирующихся на принципах доказательной медицины с применением инструментов математико-статистического и фармакоэкономического анализов.

### Список литературы References

1. База данных аналитической компании AlphaRM [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://alpharm.ru/ru/analytics/gos-segment?page=1>  
Baza dannyh analiticheskoy kompanii AlphaRM [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: <https://alpharm.ru/ru/analytics/gos-segment?page=1>
2. База данных аналитической компании ДСМ Групп [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://dsmviewer.ru/>  
Baza dannyh analiticheskoy kompanii DSM Grupp [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: <https://dsmviewer.ru/>
3. База данных аналитической компании HeadWayCompany [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://mylk.hwcompany.ru/>  
Baza dannyh analiticheskoy kompanii HeadWayCompany [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: <https://mylk.hwcompany.ru/>
4. Наркевич И.А., Немытых О.Д., Басакина И.И., Сиукаева Д.Д. 2016. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности. Разработка и регистрация лекарственных средств, 3 (16): 194-201.  
Narkevich I.A., Nemyatyh O.D., Basakina I.I., Siukaeva D.D. 2016. Farmaceuticheskaya razrabotka lekarstvennyh preparatov dlya pediatricheskoj praktiki: fundamental'nye osnovy i specificheskie osobennosti. [Pharmaceutical development of drugs for pediatric practice: fundamental bases and specific features]. Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv, 3 (16): 194-201. (in Russian)
5. Наркевич И.А., Немытых О.Д., Кулдыркаева Е.В., Шумлянская В.Е., Сиукаева Д.Д. 2016. Система фармаконадзора: международный опыт и перспективы в России. Фармация, 7 (65): 3-7.  
Narkevich I.A., Nemyatyh O.D., Kuldyrkaeva E.V., Shumlyanskaya V.E., Siukaeva D.D. 2016. Sistema farmakonadzora: mezhdunarodnyj opyt i perspektivy v Rossii. [Pharmacovigilance system: International experience and prospects in Russia] Farmaciya, 7 (65): 3-7. (in Russian)
6. Немытых О.Д., Фитисова А.И. 2017. Оценка ключевых аспектов национального фармацевтического рынка в рамках сегмента аптечной косметики. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 5 (254), 37: 123 -128.  
Nemyatyh O.D., Fitisova A.I. 2017. Ocenka klyuchevyh aspektov nacional'nogo farmaceuticheskogo rynka v ramkah segmenta aptechnoj kosmetiki. [Assessment of key aspects of national pharmaceutical market in the segment of pharmaceutical cosmetics] Nauchnye vedomosti. Seriya Medicina. Farmaciya. 5 (254), 37: 123-128. (in Russian)
7. ПП РФ от 30.11.2015 N1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд»  
PP RF ot 30.11.2015 N1289 «Ob ogranicheniyah i usloviyah dopuska proiskhodyashchih iz inostrannyh gosudarstv lekarstvennyh preparatov, vkluychennyh v perechen' zhiznenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov, dlya celej osushchestvleniya zakupok dlya obespecheniya gosudarstvennyh i municipal'nyh nuzhd»
8. Реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/atc\\_tree.htm](https://www.rlsnet.ru/atc_tree.htm)



Reestr lekarstvennyh sredstv. [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: [https://www.rls-net.ru/atc\\_tree.htm](https://www.rls-net.ru/atc_tree.htm).

9. Савченкова М.Н., Саидова М.Н., Сангинова Н.С. 2017. Фармакоэпидемиологическая оценка применения антибиотиков для лечения внебольничной пневмонии в республике Таджикистан. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация, 12 (261), 38, 120-129.

Savchenkova M.N., Saidova M.N., Sanginova N.S. 2017. Farmakoepidemiologicheskaya ocenka primeneniya antibiotikov dlya lecheniya vnebol'nichnoj pnevmonii v respublike Tadjhikistan. [Pharmaco-epidemiological evaluation of antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in the Republic of Tajikistan] Nauchnye vedomosti. Seriya Medicina. Farmaciya, 12 (261), 38, 120-129. (in Russian)

10. Сиукаева Д.Д., Немятых О.Д. 2016. Внебольничная пневмония в педиатрии: тактика фармакологической коррекции и центральные аспекты фармакоэкономики. Медицинский вестник Башкортостана, 6 (66), 11: 114-118.

Siukaeva D.D., Nemyatyh O.D. 2016. Vnebol'nichnaya pnevmoniya v pediatrii: taktika farmakologicheskoy korrekcii i central'nye aspekty farmakoeconomiki. [Community-acquired pneumonia: tactics of pharmacological correction and central aspects of pharmacoeconomics] Medicinskij vestnik Bashkortostana, 6 (66), 11: 114-118. (in Russian)

11. Сиукаева, Д.Д., Баяндуров Д.А., Емелина О.С., Савельева Д.В., Павленко Н.И. 2017. Антибиотикотерапия внебольничной пневмонии в педиатрии: региональные аспекты. Сборник трудов «Молодая фармация – потенциал будущего» Санкт-Петербург, 912-917.

Siukaeva, D.D. Bayandurov D.A., Emelina O.S., Savel'eva D.V., Pavlenko N.I. 2017. Antibiotikoterapiya vnebol'nichnoj pnevmonii v pediatrii: regional'nye aspekty. [Antibiotic therapy community-acquired pneumonia in pediatrician practice: local aspects] Sbornik trudov «Molodaya farmaciya – potencial budushchego» Sankt-Peterburg, 912-917. (in Russian)

12. Сиукаева Д.Д., Немятых О.Д., Наркевич И.А., Павленко Н.И. 2017. Комплексная маркетинговая оценка рынка лекарственных средств для лечения пневмонии. Разработка и регистрация лекарственных средств, 4 (21): 292-296.

Siukaeva D.D., Nemyatyh O.D., Narkevich I.A., Pavlenko N.I. 2017. Kompleksnaya marketingovaya ocenka rynka lekarstvennyh sredstv dlya lecheniya pnevmonii. [Comprehensive assessment of the market drugs for treatment of pneumonia in pediatrics] Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv, 4 (21): 292-296. (in Russian)

13. Трухин В.П., Наркевич И.А., Начарова Е.П., Уйба С.В., Басакина И.И. 2018. Потенциал Российской Федерации в экспорте противогриппозных вакцин в страны Латиноамериканского региона. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2 (23): 156-162.

Truhin V.P., Narkevich I.A., Nacharova E.P., Ujba S.V., Basakina I.I. 2018. Potencial Rossijskoj Federacii v ehksporte protivogrippoznyh vakcin v strany Latinoamerikanskogo regiona. [Potential of the Russian Federation in the export of anti-influenza vaccines to countries in the Latin American region] Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv, 2 (23): 156-162. (in Russian)

УДК 615.074

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-687-702

**РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО  
КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРПЕНО-ИНДОЛЬНЫХ  
АЛКАЛОИДОВ (НА ПРИМЕРЕ ВИНКРИСТИНА СУЛЬФАТА  
И ВИНБЛАСТИНА СУЛЬФАТА)**

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF SPECTROPHOTOMETRIC  
QUANTITATIVE DETERMINATION OF TERPENE-INDOLE ALKALOIDS  
(FOR EXAMPLE, VINCRISTINE SULFATE AND VINBLASTINE SULFATE)**

**О.В. Тринева, А.Д. Халахакун, А.И. Сливкин  
O.V. Trineeva, A. J. Halahakun, A.I. Slivkin**

Воронежский государственный университет,  
Россия, 394006, г. Воронеж, Университетская пл., д. 1

Voronezh State University,  
1 Universitetskaya Sq., Voronezh, 394006, Russia

E-mail: trineevaov@mail.ru

**Аннотация**

Изучены спектральные характеристики винкристина и винбластин в УФ-области в воде очищенной, метаноле, 0.1 М NaOH, 0.1 М HCl, фосфатном буферном растворе (pH=5), 95 % этаноле и хлороформе в диапазоне 200-320 нм. Выраженный bathochromic сдвиг наблюдается на спектрах исследуемых алкалоидов при использовании в качестве растворителя с наименьшей полярностью хлороформа. Некоторый hyperchromic эффект наблюдается на спектрах водных и спиртовых растворов винкристина при 295 нм и винбластин при 268 нм. Валидация разработанной методики проводилась по таким параметрам, как специфичность, предел обнаружения, предел количественного определения, линейность, правильность, прецизионность и робастность аналитического метода. Представленные результаты могут послужить основой для разработки проектов фармакопейных статей на фармацевтические субстанции данных алкалоидов для ГФ РФ. Разработанные методики также могут быть использованы для определения винкристина и винбластин сульфатов в лекарственных формах и биологическом материале.

**Abstract**

Spectrophotometric methods for the quantitative determination of terpene-indole alkaloids have been developed and validated (using vincristine and vinblastine sulfates as an example). The spectral characteristics of vincristine and vinblastine were studied in the UV region in purified water, methanol, 0.1 M NaOH, 0.1 M HCl, phosphate buffer solution (pH=5), 95 % ethanol, and chloroform in the range 200-320 nm. A pronounced bathochromic shift is observed in the spectra of the studied alkaloids when used as the solvent with the lowest polarity - chloroform. Some hyperchromic effect is observed in the spectra of aqueous and alcoholic solutions of vincristine at 295 nm and vinblastine at 268 nm. Validation of the developed methodology was carried out according to such parameters as specificity, detection limit, limit of quantitative determination, linearity, accuracy, precision and robustness of the analytical method. The presented results can serve as a basis for the development of drafts of pharmacopoeial articles on the pharmaceutical substances of these alkaloids for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. The developed techniques can also be used to determine vincristine and vinblastine sulfates in dosage forms and biological material.

**Ключевые слова:** винкристина сульфат, винбластина сульфат, терпено-индольные алкалоиды, валидация, спектрофотометрия.

**Keywords:** vincristine sulfate, vinblastine sulfate, terpene-indole alkaloids, validation, spectrophotometry.

## Введение

Противоопухолевые препараты растительного происхождения винкристин (VCR) и винбластин (VBL) относятся к цитостатикам с высокой биологической активностью и применяются в моно- и комбинированной химиотерапии онкологических заболеваний [Заборовский и др., 2017; Заборовский и др., 2017; Тринеева и др., 2018]. Данная группа алкалоидов имеют сходную химическую структуру, отличаясь друг от друга характером радикала-R (рис. 1).

Американская [United States Pharmacopeia, (USP 29), 2005], Британская, Европейская [European Pharmacopoeia: Supplement, 2008], Японская [Японская фармакопея, 15-е изд., 2007] и Международная фармакопеи рекомендуют использовать УФ- и ИК-спектральные характеристики VCR сульфата и VBL сульфата для оценки их подлинности и степени чистоты в субстанциях [США – UPS30-NF25, E.Ph. 7, J.Ph. XV].



Рис. 1. Химическая структура VCR и VBL: А – фрагмент катарантина (индольный фрагмент), Б – фрагмент виндолина (индолиновый фрагмент)

Fig. 1. The chemical structure of VCR and VBL: A – fragment of quarantine (indole fragment), B – fragment vindolin (indoline fragment)

Для количественного определения препаратов данной группы в настоящее время наиболее часто используется метод ВЭЖХ [Cimpran et al., 2002; Dobson, 2006; Hisiger et al., 2007; Uniyal et al., 2001; Van Tellingen et al., 1991] с УФ- и масс-детектированием [Ranta et al., 1994; Sethi et al., 1981], описанный в фармакопейных статьях (ФС) на субстанции VCR и VBL сульфатов Европейской, Американской и Японской фармакопей (ГФ). В ГФ РФ с X по XIII изд. ФС как на данные алкалоиды, так и на лекарственное растительное сырье, их содержащее (трава катарантуса розового), отсутствуют [Государственная фармакопея СССР, 1990; Государственная фармакопея Российской Федерации XII изд., 2008; Государственная Фармакопея Российской Федерации, 2015]. Качество сырья регламентируется ВФС по содержанию VBL (не менее 0.02 %, фотоколориметрическим методом). Не обнаружены подобные ФС и в ГФ республик Казахстан и Беларусь.

Большее внимание исследователей привлекают оптические методы анализа, одним из которых является спектрофотометрия. В химических структурах терпено-индольных ал-

калоидов имеются хромофорные и ауксохромные группы, которые обуславливают появление полос поглощения в электромагнитных спектрах. К достоинствам данного метода можно отнести высокую воспроизводимость, доступность и экспрессность.

**Цель исследования** – разработка и валидация спектрофотометрических методик количественного определения терпено-индольных алкалоидов (на примере винкрестина и винбластина сульфатов), основанных на их избирательном светопоглощении в ультрафиолетовой области.

**Задачи исследования:**

1. Изучить спектральные характеристики VCR и VBL в УФ-области в воде очищенной, метаноле, 0.1 М NaOH, 0.1 М HCl, фосфатном буферном растворе (pH=5), 95 % этаноле и хлороформе в диапазоне 200–320 нм.
2. Разработать и валидировать спектрофотометрическую методику качественного и количественного определения VCR и VLB в субстанциях.
3. Провести количественное определение VCR и VLB в лекарственных формах с помощью разработанной методики.

**Материалы и методы исследования**

В виду малой доступности и высокой стоимости стандартных образцов VCR и VBL, для эксперимента использовали готовые лекарственные препараты данных веществ, стандартизованные в соответствии с требованиями действующей нормативной документации (США – UPS30-NF25, E.Ph. 7, J.Ph. XV, B.Ph. 2013). Для приготовления рабочего стандартного раствора VCR сульфата (раствор А) использовали «Винкрестин-Рихтер» 1,0 мг, лиофилизат во флаконах, содержащий 1 мг субстанции VCR сульфата (в пересчете на безводное вещество) и лактозу в качестве вспомогательного вещества. Для приготовления рабочего стандартного раствора VBL сульфата (раствор А) применяли «Винбластин-ЛЭНС», лиофилизат во флаконах, содержащий 5 мг субстанции VBL сульфат (в пересчете на безводное вещество).

*Приготовление PCO VCR сульфата:* содержимое 5 флаконов (5 мг) количественно переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили водой очищенной до метки (раствор А).

*Приготовление PCO VBL сульфата:* 5,0 мг лиофилизата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили водой очищенной до метки (раствор А). Стандартные растворы хранили в темной склянке в холодильнике при температуре +4 °С до времени употребления (не более 10 суток).

*Количественное определение VBL сульфата в лекарственной форме:* около 5.0 мг (точная навеска) лиофилизата растворяли в воде очищенной в мерной колбе вместимостью 50 мл, объем раствора доводили до метки тем же растворителем. 10 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора до метки водой очищенной. Оптическую плотность полученного раствора измеряли на спектрофотометре в максимуме поглощения в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см на фоне воды очищенной.

*Количественное определение VCR сульфата в растворе для инъекций (1 мг/мл во флаконе):* содержимое 2 флаконов количественно перемещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, объем раствора доводили до метки водой очищенной. Оптическую плотность полученного раствора измеряли на спектрофотометре в максимуме поглощения в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см на фоне воды очищенной.

Содержание VBL и VCR рассчитали на основе калибровочных графиков (рис. 6а и 6б) по формулам 1 и 2 соответственно:

$$X_{VBL (мкг)} = (A - 0.01153) / 0.01923 \times 50 \tag{1}$$

$$X_{VCR (мкг)} = (A - 0.01120) / 0.01954 \times 50 \tag{2}$$

где А – оптическая плотность, исследуемого раствора.

Для изучения спектральных характеристик VCR и VBL в УФ-области были сняты спектры поглощения растворов с концентрацией 25 мкг/мл, приготовленных на воде очищенной, метаноле, 0.1 М NaOH, 0.1 М HCl, фосфатном буферном растворе (pH=5), 95 % этаноле и хлороформе в диапазоне 200–320 нм на спектрофотометре Hitachi Ratio Beam Spectrophotometer U-1900 «Япония» в кюветах с толщиной рабочего слоя 1.0 см при 20 °С.

Валидацию разработанной методики проводили в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» ГФ XIII [Государственная Фармакопея Российской Федерации, 2015] по таким параметрам, как специфичность, предел обнаружения, предел количественного определения, линейность, правильность, прецизионность и робастность аналитического метода.

### Результаты и их обсуждение

Вид полученных УФ-спектров и спектральные характеристики представлены в табл. 1 и на рис. 2. Установлено, что максимум поглощения  $\lambda_{\max}$  для водного раствора VCR сульфата находится при 219, 254 и 295±1 нм, а для водного раствора VBL сульфата – при 214 и 268±1 нм. В Британской и Японской ГФ в качестве растворителя используют метанол.

Данные табл. 1 и рис. 2 демонстрируют, что в разных растворителях максимумы поглощения VCR и VBL изменяются по сравнению с  $\lambda_{\max}$  в метаноле. Полярность растворителя и pH среды влияют на электронные переходы при поглощении молекулой энергии электромагнитного излучения [Язык спектров. Введение в интерпретацию спектров органических соединений, 2002]. Выраженный батохромный сдвиг наблюдается на спектрах исследуемых алкалоидов при использовании в качестве растворителя с наименьшей полярностью хлороформа. Некоторый гиперхромный эффект (табл. 2) наблюдается на спектрах водных и спиртовых растворов VCR при 295 нм и VBL при 268 нм.

Таблица 1  
Table 1

Спектральные характеристики VCR сульфата и VBL сульфата  
в различных растворителях (25 мкг/мл)  
Spectral characteristics of VCR sulfate and VBL sulfate in various solvents (25 µg / ml)

Растворитель	VCR, $\lambda_{\max}$ нм			VBL, $\lambda_{\max}$ нм	
Метанол	222±2	256±2	298±2	214±2	266±2
Вода очищенная	219±1	254±1	295±1	214±1	268±1
0.1 М NaOH	218.5±1	254±1	297.5±1	214±1	268.5±1
0.1 М HCl	219±1	254±1	295.5±1	214±1	268±1
Фосфатный буферный раствор	223±1	255±1	295.5±1	222±1	269±1
95 % этанол	226±1	256±1	297±1	214±1	265±1
Хлороформ	241±1	291±1	299±1	249.5±1	290.5±1

В эксперименте показано также, что изменение показателя pH среды влияет на положение максимума поглощения. В более кислой среде максимумы поглощения в области 190–230 нм и 230–300 нм смещаются батохромно с одновременным гипохромным эффектом (рис. 3 и 4).

Экспериментальные данные показывают, что более выраженные максимумы поглощения ( $\lambda_{\max}$ =295 нм для VCR и 268 нм для VBL) были получены при использовании воды очищенной в качестве растворителя, что послужило основанием для выбора ее при разработке методики спектрофотометрического определения изучаемых алкалоидов. Для исследования аналитической области методики готовили серию рабочих растворов (раствор Б) из стандартного раствора А с концентрациями 250, 100, 50, 20, 10, 5 и 1 мкг/мл.



Таблица 2  
Table 2

Значения оптической плотности растворов VCR сульфата и VBL сульфата  
в максимумах поглощения в различных растворителях (25 мкг/мл)  
The optical density values of solutions of VCR sulphate and VBL sulphate  
at absorption maxima in various solvents (25 µg / ml)

Растворитель	VCR			VBL	
	219 нм	254 нм	295 нм	214 нм	268 нм
Вода очищенная	1.590	0.498	0.509	1.701	0.497
0.1 М NaOH	1.897	0.432	0.409	1.332	0.346
0.1 М HCl	1.314	0.430	0.390	1.317	0.343
Фосфатный буферный раствор	1.225	0.428	0.429	1.117	0.452
95 % этанол	1.274	0.408	0.538	1.894	0.532
Хлороформ	0.709	0.536	0.531	0.496	0.413

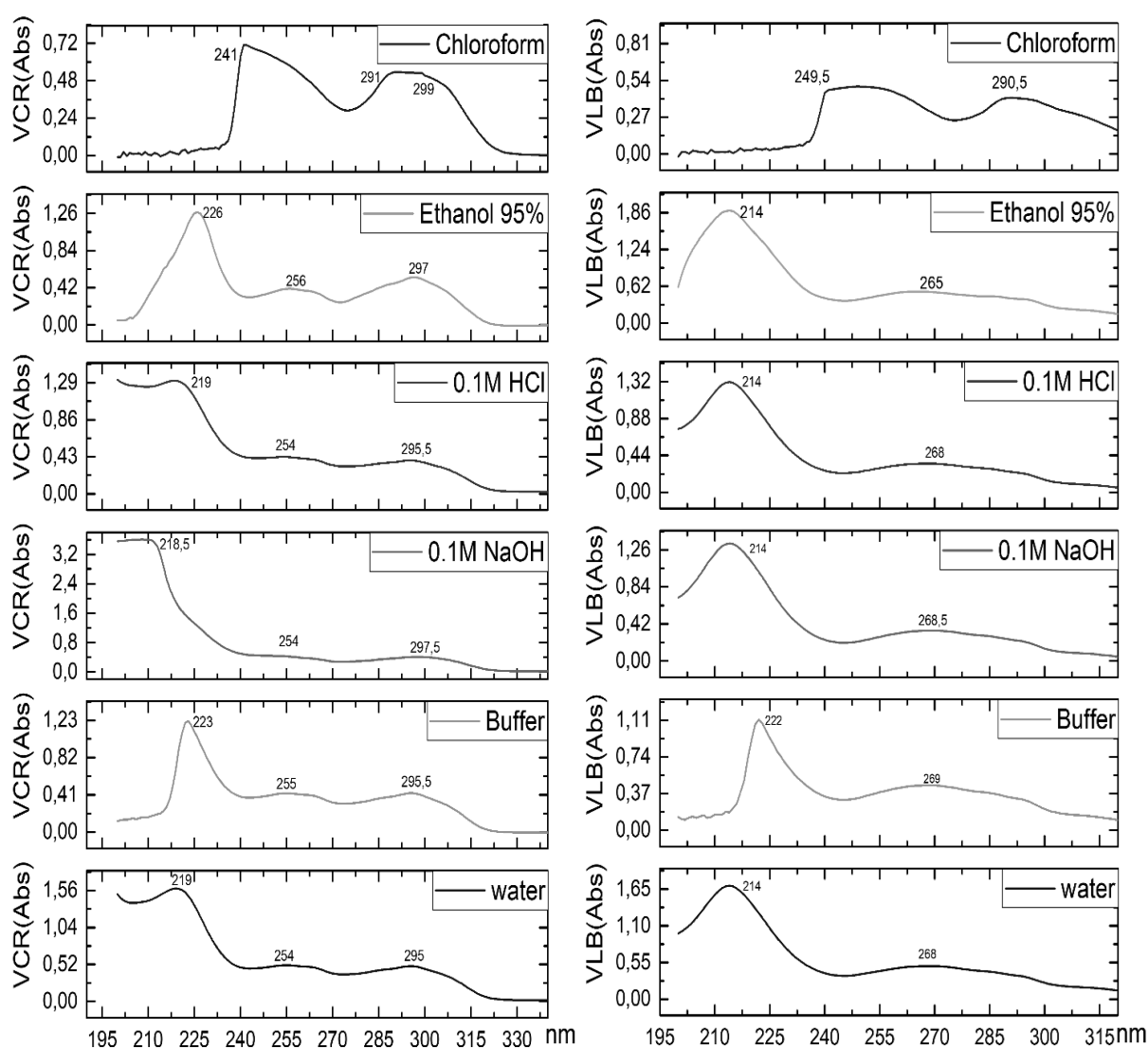


Рис. 2. УФ-спектры растворов VCR сульфата и VBL сульфата  
в различных растворителях (25 мкг/мл)

Fig. 2. UV spectra of solutions of VCR sulfate and VBL sulfate in various solvents (25 µg / ml)

Результаты определения оптической плотности исследуемых растворов представлены в табл. 3.

Таблица 3

Table 3

Значение оптической плотности растворов VCR и VBL при определении аналитической области методики (n=21; ±SD)

The value of the optical density of solutions of VCR and VBL in determining the analytical field of the technique (n = 21; ±SD)

Концентрация раствора Б (мкг/мл)	VCR при $\lambda=295$ nm	VBL при $\lambda=268$ nm
250	3.253±0.004	3.268±0.003
100	1.568±0.003	1.859±0.002
50	0.987±0.002	0.970±0.002
20	0.400±0.001	0.398±0.001
10	0.274±0.001	0.202±0.001
5	0.104±0.001	0.102±0.001
1	0.038±0.002	0.039±0.002

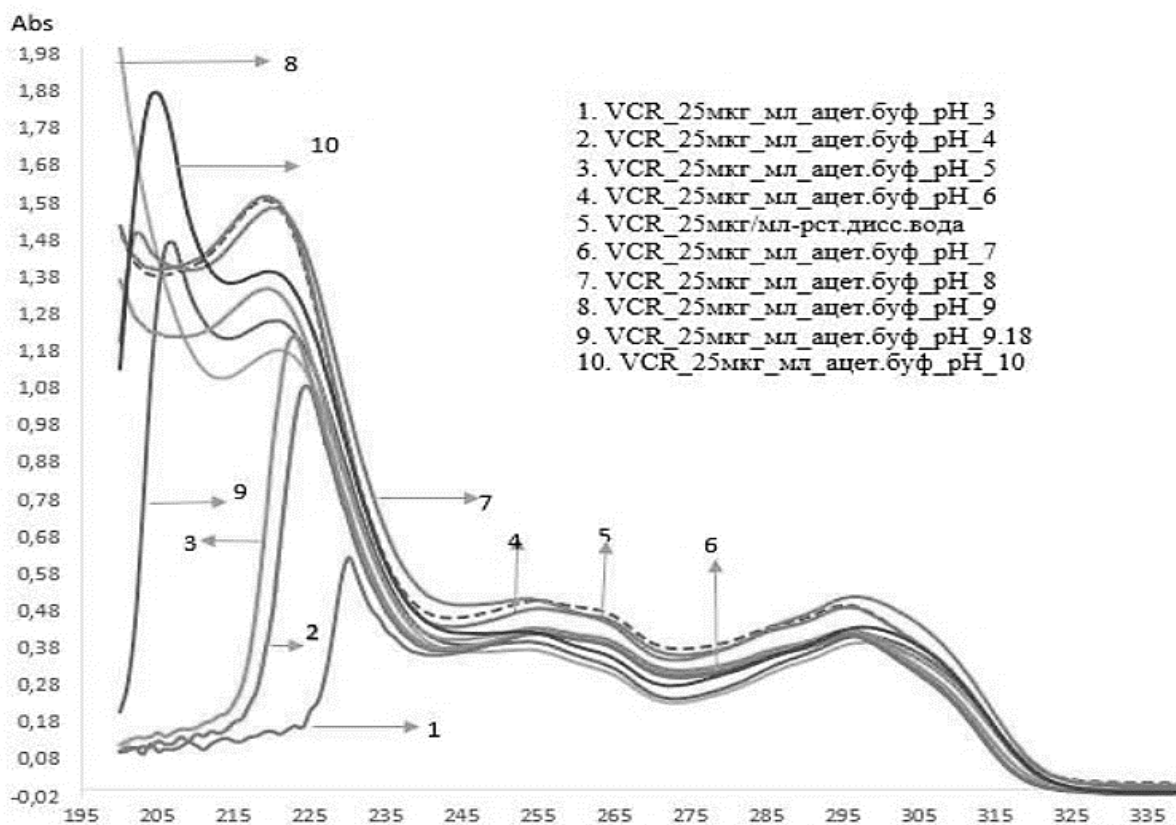


Рис. 3. Влияние pH среды растворителя на вид УФ-спектр VCR сульфата (pH 3-10).  
Ацетатный буфер: 1 – pH=3; 2 – pH=4; 3 – pH=5; 4 – pH=6; 6 – pH=7; 7 – pH=8; 8 – pH=9;  
9 – pH=9.18; 10 – pH=10; 5 – вода очищенная

Fig. 3. Effect of solvent pH on the appearance of the UV spectrum of VCR sulfate (pH 3-10).  
Acetate buffer: 1 – pH=3; 2 – pH=4; 3 – pH=5; 4 – pH=6; 6 – pH=7; 7 – pH=8; 8 – pH=9; 9 – pH=9.18;  
10 – pH=10; 5 – purified water

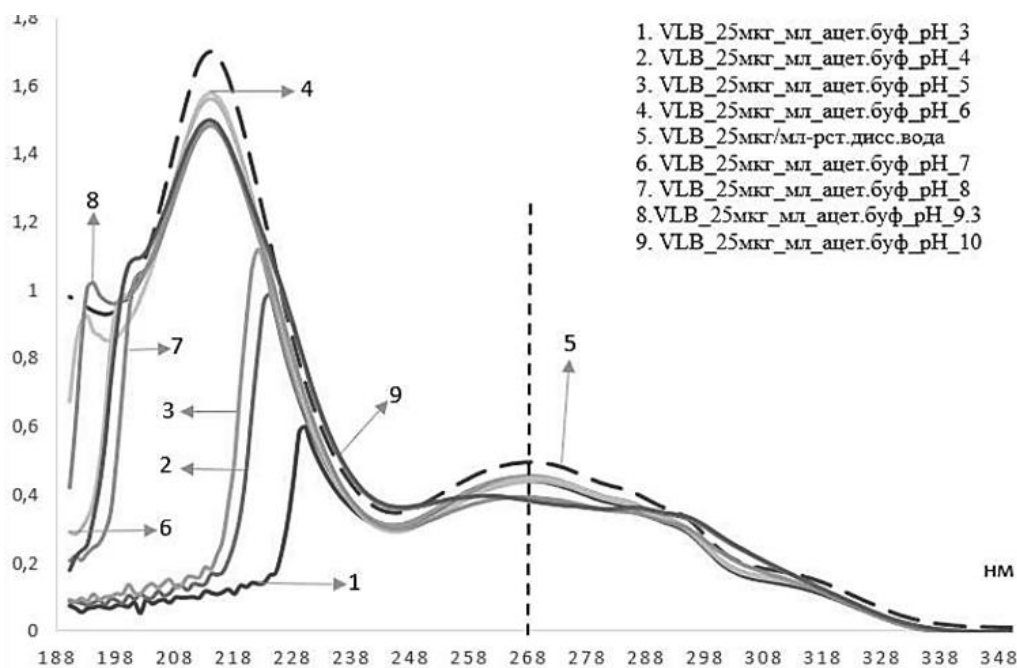


Рис. 4. Влияние pH среды растворителя на вид УФ-спектр VBL сульфата (pH 3-10).  
 Ацетатный буфер: 1 – pH=3; 2 – pH=4; 3 – pH=5; 4 – pH=6; 6 – pH=7; 7 – pH=8; 8 – pH=9;  
 9 – pH=9.18; 10 – pH=10; 5 – вода очищенная

Fig. 4. Effect of solvent pH on the appearance of the UV spectrum of VBL sulfate (pH 3-10).  
 Acetate buffer: 1 – pH=3; 2 – pH=4; 3 – pH=5; 4 – pH=6; 6 – pH=7; 7 – pH=8; 8 – pH=9;  
 9 – pH=9.18; 10 – pH=10; 5 – purified water

Полученные данные свидетельствуют о том, что для дальнейшей работы могут быть выбраны растворы с концентрациями от 10 до 50 мкг/мл. На основании литературных данных об УФ-спектре лактозы – вспомогательного вещества, содержащегося в лиофилизате («Винкрестин-Рихтер»), в диапазоне длин волн 340–190 нм отсутствуют характерные пики поглощения [ Язык спектров. Введение в интерпретацию спектров органических соединений, 2002], а, следовательно, лактоза не мешает определению, и полученные максимумы поглощения обусловлены присутствием VCR сульфата.

Для определения стабильности значений оптической плотности водных растворов во времени готовили серию (6 образцов) стандартных растворов с концентрацией 100 мкг/мл (растворы А). I группу образцов хранили в темных склянках при +4 °С в холодильнике; II группу – в темных склянках при комнатной температуре (20 °С). Непосредственно перед измерением растворы разводили водой очищенной до содержания действующего вещества 25 мкг/мл (растворы Б) и регистрировали спектры поглощения во временном интервале: 1 ч., 2 ч., 4 ч., 6 ч., 12 ч., 24 ч., 48 ч., 1 неделя, 2 недели, 1 месяц. Полученные УФ-спектры исследуемых растворов (I группа образцов) изображены на рис. 5 (а,б). Стандартные водные растворы VCR и VBL стабильны при хранении в холодильнике при температуре +4 °С до 10 суток.

Для исследования области линейности методики из растворов рабочих стандартных образцов (растворы А) готовили серию растворов Б с содержанием изучаемых солей алкалоидов в диапазоне 5–50 мкг/мл. Для построения калибровочного графика применяли средние значения, полученные из 3-х измерений. Критерий приемлемости – коэффициент корреляции не менее 0.999. Вид линейной зависимости величины оптической плотности раствора от содержания VCR сульфата и VBL сульфата представлен на рис. 6. Характеристики линейности приведены в табл. 4.

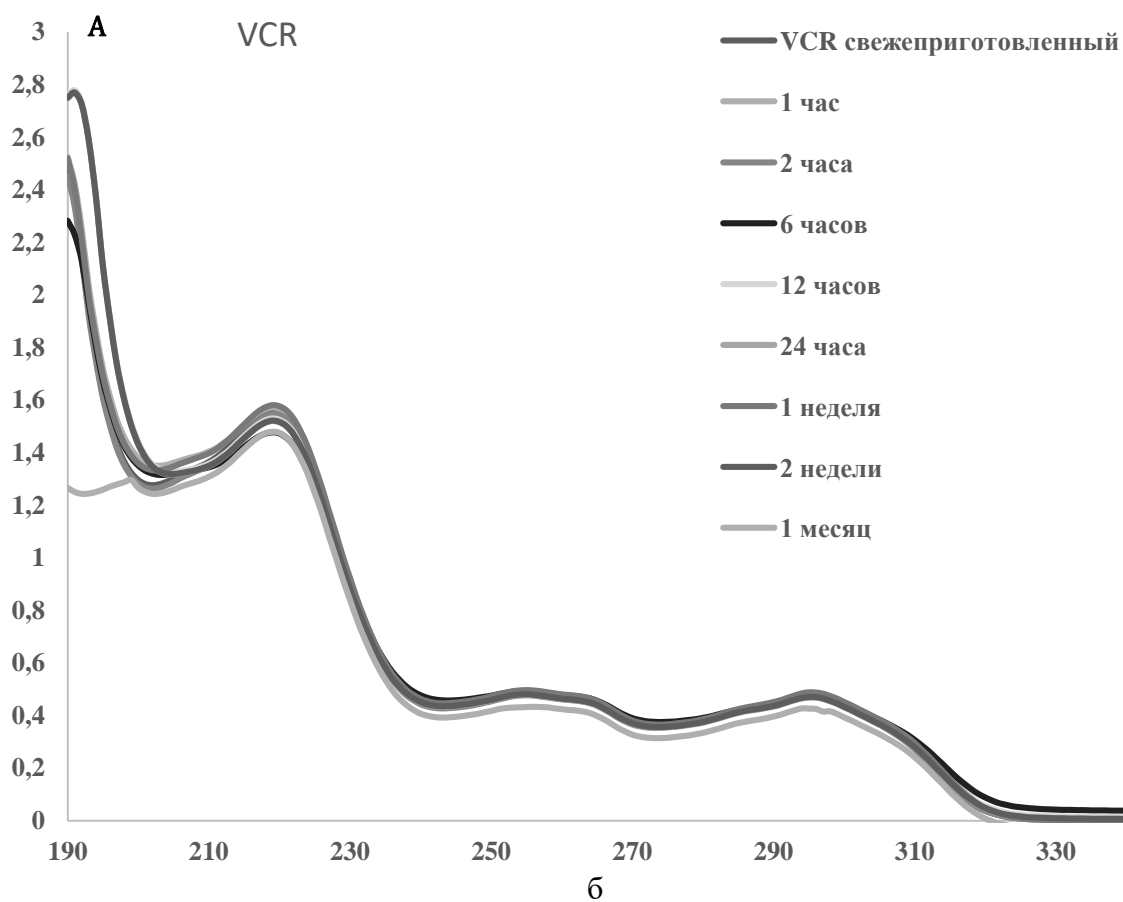
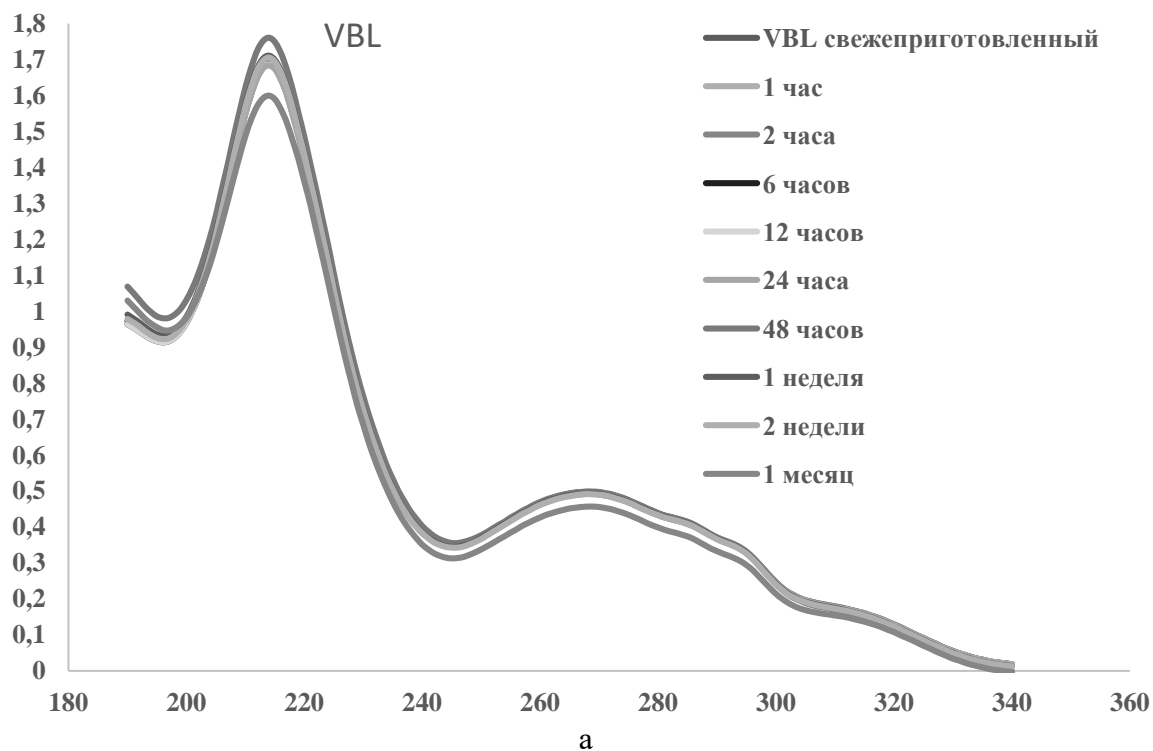


Рис. 5. Изменение значений оптической плотности стандартных растворов VCR и VBL при хранении в условиях холодильника

Fig. 5. Changes in the values of optical density of standard solutions of VCR and VBL during storage in refrigerator conditions

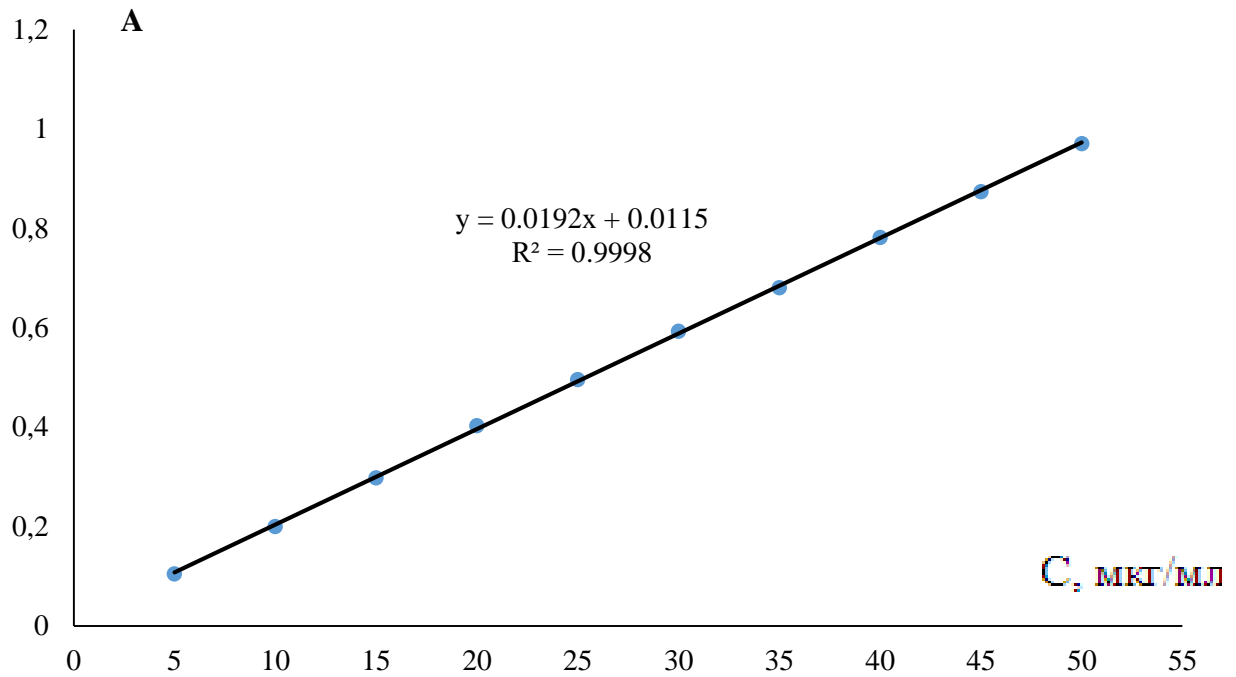
Таблица 4  
Table 4

Параметры калибровочных графиков VCR и VBL  
VCR and VBL calibration graph parameters

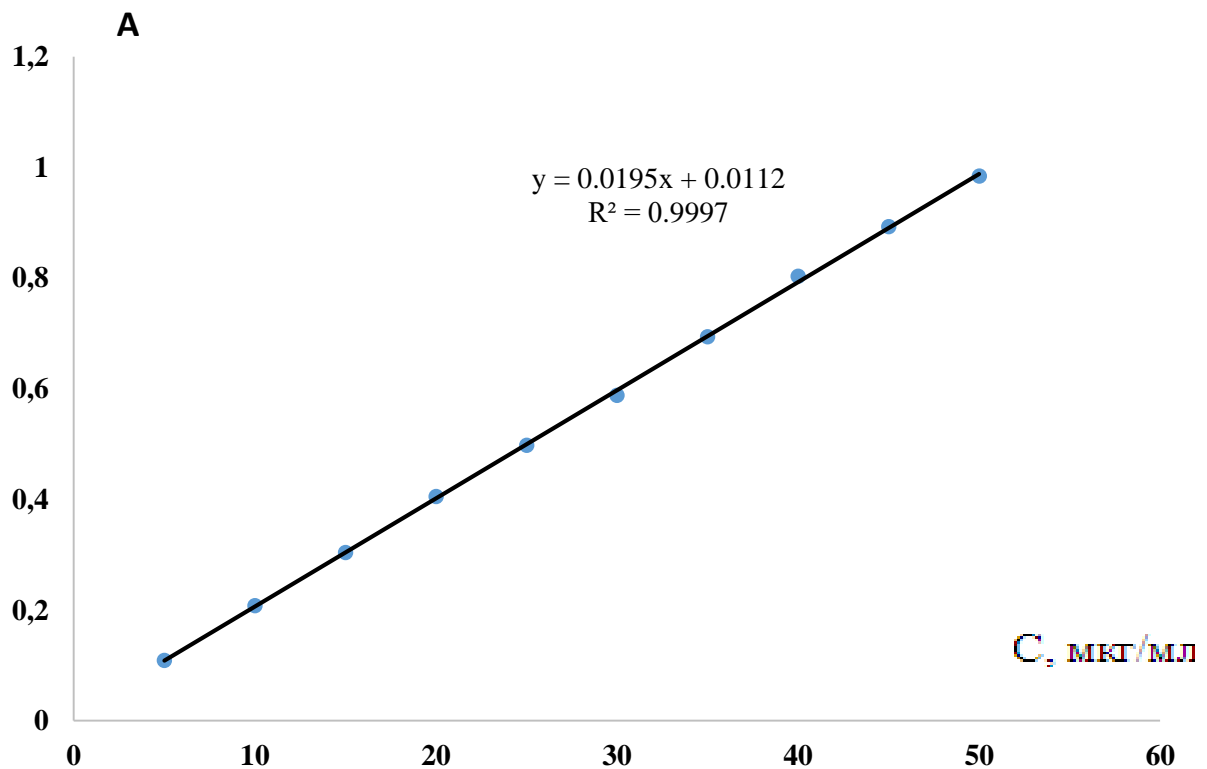
Параметр линейности	VCR	VBL
Коэффициент - a	0.01954	0.01923
Коэффициент - b	0.01120	0.01153
Уравнения регрессии	$y=0.0195x+0.0112$	$y=0.0192x+0.0115$
Коэффициент корреляции	0.99985	0.99991
$R^2$	0.99971	0.99978
$S_0^2$	5.21836	3.66892
$S_b^2$	0.00253	0.00178
$S_a^2$	2.43523	1.71216
$S_b$	0.05030	0.04218
$S_a$	1.56052	1.30850
$\Delta b$	0.11368	0.09532
$\Delta a$	3.52678	2.95720
$X_{cp}$	27.5	27.5
$Y_{cp}$	0.549	0.540
SD	0.00538	0.00438
Предел обнаружения (ПО), мкг/мл	2.108	2.022
Предел количественного определения, мкг/мл	6.389	6.126
$E^{1\%}_{1cm}$	201.0191	198.0615

Для определения прецизионности методики использовали три серии растворов на трех уровнях концентраций изучаемых веществ 10, 25 и 40 мкг/мл. Результаты представлены в табл. 5 и 6. Полученные при статистической обработке данные, достоверны при доверительной вероятности 95 %. Вычисленные значения RSD и SD не превышают рекомендованного для субстанций и монокомпонентных лекарственных форм критерия приемлемости - 2 % [Валидация аналитических методик для производителей лекарств, 2008], что свидетельствует о прецизионности методики в условиях повторяемости.

Правильность методики определяли методом «введено-найдено» путем добавления точного количества VCR и VBL (в пересчете на активное вещество) в рабочие стандартные растворы препаратов с содержанием 50, 125 и 250 мкг/мл (готовили из растворов А рабочих стандартных образцов). Содержание VBL и VCR в растворах с добавками рассчитали на основе калибровочных графиков (рис. 6 а и б) по формулам 1 и 2. Полученные результаты, представленные в таблицах 7 и 8, позволяют сделать вывод о правильности методики, так как процент восстановления (R, %) должен быть в пределах 98 – 102 % [Валидация аналитических методик для производителей лекарств, 2008].



а



б

Рис. 6. Вид линейной зависимости величины оптической плотности раствора от содержания:

а) VBL сульфата ( $\lambda_{\text{max}}=268$  нм); б) VCR сульфата ( $\lambda_{\text{max}}=295$  нм)

Fig. 6. Type of linear dependence of the optical density of the solution on the content:

а) VBL sulfate ( $\lambda_{\text{max}} = 268$  nm); б) VCR sulfate ( $\lambda_{\text{max}} = 295$  nm)

Таблица 5  
Table 5

Результаты определения прецизионности методики количественного определения VCR сульфата (n=27; P=95 %)  
The results of determining the precision of the method of quantitative determination of VCR sulfate (n=27; P=95 %)

Уровень	Взято для анализа (мкг/мл)	Найдено (мкг/мл)	R ( % )	R <sub>ср</sub>	SD	RSD, %
1	10	10.30±0.089	103.53	100.08	2.643	2.641
1	10	9.81±0.059	98.10			
1	10	9.79±0.051	97.90			
2	25	24.75±0.030	99.01			
2	25	26.05±0.029	104.20			
2	25	24.79±0.051	99.16			
3	40	39.30±0.078	98.25			
3	40	41.13±0.078	102.83			
3	40	39.10±0.078	97.75			

Таблица 6  
Table 6

Результаты определения прецизионности методики количественного определения VBL сульфата (n=27; P=95 %)  
The results of determining the precision of the method of quantitative determination of VBL sulfate (n=27; P=95 %)

Уровень	Взято анализа (мкг/мл)	Найдено (мкг/мл)	R ( % )	R <sub>ср</sub>	SD, %	RSD, %
1	10	10.13±0.06	101.31	100.17	0.9271	0.9255
1	10	10.15±0.08	101.66			
1	10	10.15±0.08	100.62			
2	25	25.02±0.03	100.16			
2	25	25.13±0.08	100.16			
2	25	25.06±0.12	99.95			
3	40	39.60±0.10	98.75			
3	40	39.69±0.03	99.27			
3	40	39.90±0.06	99.66			

Таблица 7  
Table 7

Результаты определения правильности методики количественного определения VBL сульфата (n=24; P=95 %)  
The results of determining the correctness of the method of quantitative determination of VBL sulfate (n=24; P=95 %)

№	Взято, (мкг)	Добавлено, (мкг)	Должно быть, (мкг)	Найдено, (мкг)	R, %	R <sub>ср</sub> , %	SD	RSD, %
1	50	200	250	249.36	99.74	$\bar{X} = 100.32;$ $\bar{X} \pm \Delta \bar{x} =$ $100.32 \pm 0.9782;$ $\varepsilon, \% = 2.76;$ $\varepsilon, \% = 0.98$	1.173	1.169
2	50	200	250	249.88	99.95			
3	125	200	325	332.053	102.17			
4	125	200	325	332.053	102.17			
5	250	50	300	300.328	100.11			



Окончание таблицы 7

6	250	50	300	299.288	99.76			
7	250	200	450	446.99	99.33			
8	250	200	450	446.99	99.33			

Таблица 8

Table 8

Результаты определения правильности методики количественного определения VCR сульфата (n=24; P=95 %)

The results of determining the correctness of the method of quantitative determination of VCR sulfate (n=24; P=95 %)

№	Взято, (мкг)	Добавлено, (мкг)	Должно быть, (мкг)	Найдено, (мкг)	R, %	R <sub>ср</sub> , %	SD	RSD, %
1	50	200	250	250.642	100.257	$\bar{X} = 100.07;$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{x} = 100.07 \pm 0.1355;$ $\varepsilon, \% = 0.359;$ $\overline{\varepsilon}, \% = 0.135$	0.146	0.146
2	50	200	250	251.656	100.666			
3	125	200	325	324.842	99.951			
4	125	200	325	325.865	100.266			
5	250	50	300	300.279	100.093			
6	250	50	300	299.767	99.922			
7	250	200	450	450.214	100.05			
8	250	200	450	449.702	99.934			

Теоретическое значение предела обнаружения, установленное по калибровочному графику, сопоставимо с экспериментально вычисленным значением для растворов VCR и VBL сульфатов с содержанием 1.0 мкг/мл (табл. 9).

Таблица 9

Table 9

Пределы обнаружения (ПО) VCR и VBL  
VCR and VBL Detection Limits

Препарат	Концентрация исследуемого раствора (мкг/мл)	Оптическая плотность	Теоретический ПО (мкг/мл)	Экспериментально установленный ПО (мкг/мл)
VCR	1.0	0.039±0.002	2.1081	1.4226
VBL	1.0	0.035±0.001	2.0219	1.2205

Робастность методики устанавливали по влиянию pH среды (буферные растворы с pH=3 – 10) на результаты измерений. Результаты, представленные в табл. 10, свидетельствуют о робастности методики. Положение максимума поглощения остается стабильным в интервале от 3.0 до 7.0 единиц pH.

Специфичность методики устанавливали по отсутствию влияния вспомогательных веществ и примесей на результаты определения. В данном случае методика специфична, так как ни растворитель (вода очищенная), ни вспомогательное вещество – лактоза не искажают результат (рис. 7).



Таблица 10  
Table 10

Спектральные характеристики растворов VBL и VCR при изменении pH среды  
The spectral characteristics of solutions VBL and VCR when the pH of the medium

$\lambda_{\text{max}}$ (нм)	Оптическая плотность* VBL в разных буферных растворах (25мкг/мл)									
	Вода очи-щенная	pH=3	pH=4	pH=5	pH=6	pH=7	pH=8	pH=9	pH=9.3	pH=10
260.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.394
261	-	-	-	-	-	-	-	0.394	0.395	-
266.5	-	-	-	-	-	-	0.392	-	-	-
267	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
267.5	-	0.439	-	-	-	-	-	-	-	-
268	0.492	-	0.452	0.458	-	-	-	-	-	-
269	-	-	-	-	0.448	0.441	-	-	-	-
Оптическая плотность VCR в разных буферных растворах (25мкг/мл)										
295	0.498	-	-	-	-	-	-	-	-	-
295.5	-	0.421	-	0.429	0.495	0.431	-	-	-	-
296	-	-	0.415	-	-	-	0.522	-	-	-
296.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
297.5	-	-	-	-	-	-	-	0.416	0.397	0.430

Примечание: \*SD – VLB ( $\pm 0.001-0.003$ ); VCR ( $\pm 0.001-0.004$ )

Чистоту препаратов определили по отношению оптической плотности (A) VCR при  $\lambda(\text{max})=256$  нм к  $\lambda(\text{max})=295$  нм и при  $\lambda(\text{max})=219$  нм к  $\lambda(\text{max})=295$  нм; для VBL при  $\lambda(\text{max})=214$  нм к  $\lambda(\text{max})=268$  нм в аналитической области методики (5-50 мкг/мл) (табл. 11).

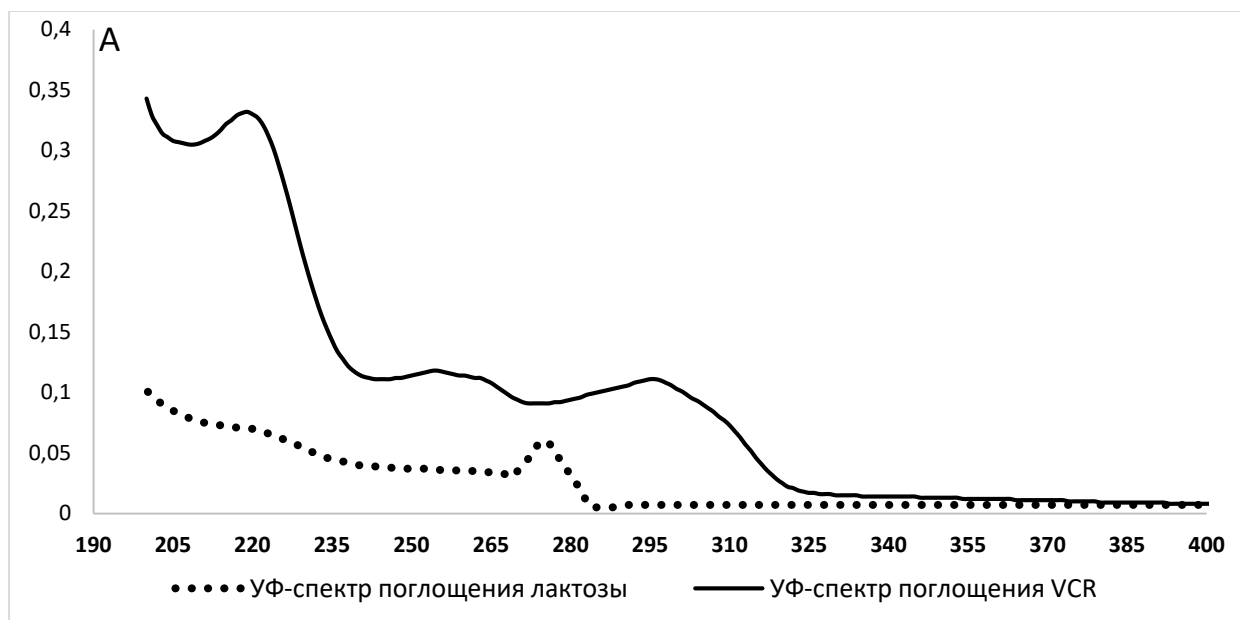


Рис. 7. Определение специфичности методики количественного определения терпено-индольных алкалоидов (на примере VCR)

Fig. 7. Determination of the specificity of the method for quantitative determination of terpene-indole alkaloids (on the example of VCR)

Таблица 11

Table 11

Отношение оптической плотности (A) в максимумах поглощения для VCR и VBL  
Optical density ratio (A) at absorption maxima for VCR and VBL

Отношения (A) в $\lambda_{(\max)}$	Значение
VCR $\lambda_{(\max)}$ 256 нм/ $\lambda_{(\max)}$ 295 нм	1.0202±0.0182
VCR $\lambda_{(\max)}$ 219 нм/ $\lambda_{(\max)}$ 295 нм	3.1892±0.1042
VBL $\lambda_{(\max)}$ 214 нм/ $\lambda_{(\max)}$ 268 нм	3.412±0.1399

Разработанная методика была апробирована на лекарственных формах VBL и VCR (лиофилизат и раствор для инъекций). Полученные результаты показаны в табл. 12.

Таблица 12

Table 12

Результаты количественного определения VCR и VBL в лекарственных формах  
The results of the quantitative determination of VCR and VBL in dosage forms

№ п/п	Объект исследования	A	Взято для анализа, мкг	Найдено, мкг	Содержание, %	Метрологические характеристики Р- 95 %
VBL						
1	Лиофилизат	0.395	1000	997.133	99.7133	$\bar{X} = 100.02692$ $SD = 0.34024$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{x} = 100.027 \pm 0.4230 \%$ $\xi = 0.9456 \%$
2	Лиофилизат	0.396	1000	999.764	99.976	
3	Лиофилизат	0.398	1000	1004.96	100.496	
4	Лиофилизат	0.397	1000	1002.36	100.236	
5	Лиофилизат	0.395	1000	997.133	99.7133	
VCR						
1	Раствор для инъекций	0.402	1000	999.905	99.9905	$\bar{X} = 100.093$ $SD = 0.29173$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{x} = 100.093 \pm 0.3627 \%$ $\xi = 0.81026 \%$
2	Раствор для инъекций	0.401	1000	997.350	99.7350	
3	Раствор для инъекций	0.404	1000	1005.025	100.5025	
4	Раствор для инъекций	0.402	1000	999.905	99.9905	
5	Раствор для инъекций	0.403	1000	1002.465	100.2465	

### Выводы

1. Изучены спектральные характеристики VCR и VBL в УФ-области в воде очищенной, метаноле, 0.1 М NaOH, 0.1 М HCl, фосфатном буферном растворе (рН=5), 95 % этаноле и хлороформе в диапазоне 200–320 нм. Выраженный батохромный сдвиг наблюдается на спектрах исследуемых алкалоидов при использовании в качестве растворителя с наименьшей полярностью – хлороформа. Некоторый гиперхромный эффект наблюдается на спектрах водных и спиртовых растворов винкристина при 295 нм и винбластина при 268 нм.

2. Разработана и валидирована спектрофотометрическая методика качественного и количественного определения VCR и VLB в субстанциях по таким параметрам, как специфичность, предел обнаружения, предел количественного определения, линейность, правильность, прецизионность и робастность аналитического метода.

3. На основе полученных калибровочных графиков проведено количественного определения VCR и VLB в лекарственных формах.

4. Представленные результаты могут послужить основой для разработки проектов ФС на фармацевтические субстанции данных алкалоидов для ГФ РФ. Разработанные методики также могут быть использованы для определения винкристина и винбластина сульфатов в лекарственных формах и биологическом материале.

### Список литературы

#### References

1. Валидация аналитических методик для производителей лекарств: типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств. 2008. Под ред. В.В. Береговых. Москва, «Литтерра», 132.

Validatsiya analiticheskikh metodik dlya proizvoditelei lekarstv: tipovoe rukovodstvo predpriyatiya po proizvodstvu lekarstvennykh sredstv. 2008. Pod red. V.V. Beregovykh. Moskva, «Litterra», 132. (in Russian)

2. Государственная фармакопея СССР, 1990. XI выпуск, том 2. М., Медицина: 397.

Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR, [State pharmacopeia of the USSR] XI vypusk, tom 2. M., Medicine: 397. (in Russian)

3. Государственная фармакопея Российской Федерации XII изд. 2008. Часть 1. М., Изд-во: Научный центр экспертизы средств медицинского назначения: 704.

Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XII izd. 2008. [State pharmacopeia of the Russian Federation] – Chast' 1. - M.: Izd-vo: Nauchnyi tsentr ekspertizy sredstv meditsinskogo naznacheniya: 704. (in Russian)

4. Государственная Фармакопея Российской Федерации. 2015. XIII изд. В 3 т. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml>.

Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. 2015. XIII izd. [State pharmacopeia of the Russian Federation]: V 3 t. M.: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Rezhim dostupa: <http://www.femb.ru/feml>. (in Russian)

5. Гремлик Г.У. 2002. Язык спектров. Введение в интерпретацию спектров органических соединений. Брукер, Оптик: 4–22.

Gremlikh G.U. 2002. Yazyk spektrov. Vvedenie v interpretatsiyu spektrov organicheskikh soedinenii. Bruker, Optik: 4–22. (in Russian)

6. Заборовский А.В., Гуревич К.Г. 2017. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть I. Однократное ведение. Сибирский онкологический журнал, 1 (16): 59-65.

Zaborovskij A.V., Gurevich K.G. 2017. Modelirovanie napravlennogo transporta lekarstvennykh veshchestv. Chast' I. Odnokratnoe vedenie. [Modeling directional transport of drugs. Part I. Single management]. Sibirskij onkologicheskij zhurnal, 1 (16): 59-65. (in Russian)

7. Заборовский А.В., Гуревич К.Г. 2017. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть II. Многократное введение. Сибирский онкологический журнал, 2 (16): 36-41.

Zaborovskij A.V., Gurevich K.G. 2017. Modelirovanie napravlennogo transporta lekarstvennykh veshchestv. CHast' II. Mnogokratnoe vvedenie. [Modeling directional transport of drugs. Part II. rt II. Repeated introduction]. Sibirskij onkologicheskij zhurnal, 2 (16): 36-41. (in Russian)

8. Тринеева О.В., Халахакун А.Д., Сливкин А.И., Чупандина Е.Е. 2018. Морфологические и физико-химические свойства эритроцитарных носителей, инкапсулированных терпеноиндольными алкалоидами. Разработка и регистрация лекарственных средств, 1 (22): 10-14.

Trineeva O.V., Halahakun A.D., Slivkin A.I., Chupandina E.E. 2018. Morfologicheskie i fiziko-himicheskie svoystva ehritrocityarnyh nositelej, inkapsulirovannykh terpenoindol'nyimi alkaloidami. [Morphological and physico-chemical properties of erythrocyte carriers encapsulated with terpene-indole alkaloids]. Razrabotka i registraciya lekarstvennykh sredstv, 1 (22): 10-14. (in Russian)

9. Японская фармакопея – 15-е изд. – Хиросима: Национальный институт наук и здоровья, 2007. – С. 1373–1517.

Japonskaja farmakopeja – 15-e izd. – Hirosima: Nacional'nyj institut nauk i zdorov'ja, 2007. – S. 1373–1517.



10. Cimpan G., Gocan S. 2002. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 25: 13-15.
11. Dobson J. 2006. *Drug Development Research*. 67 (1).
12. *European Pharmacopoeia: Supplement*, 2008. - 6<sup>th</sup> ed., - Strasbourg: Council of Europe, 3905 p.
13. Hisiger S., Jolicœur M. 2007. *Phytochemistry Reviews*, 6: 2-3. Uniyal G.C., Bala S., Mathur A.K., Kulkarni R.N. 2001. *Phytochemical Analysis*, 12: 3.
14. Ranta V.P., Callaway J.C., Naaranlahti T. 1994. *ALKALOIDS*. 15: 91-114.
15. Sethi V.S., Kimball J.C.. 1981. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 6: 111-115.
16. *United States Pharmacopeia, (USP 29)*, 2005. 45 (7): 2695-2700.
17. Van Tellingen O., Beijnen J.H., Nooyen W.J. 1991. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 9: 10-12.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**  
**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

- Абдумомунов А.О.* – доктор медицинских наук, исполняющий обязанности профессора кафедры ортопедической стоматологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан
- Аскари И.В.* – аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия
- Баринаова А.С.* – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В. Комиссарова, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк
- Басакина И.И.* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры Управления экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург, Россия
- Бекишева Н.Г.* – студентка кафедры фармации Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия
- Вишневский В. И.* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева», г. Орел, Россия
- Гаврилюк В.П.* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии и педиатрии факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия
- Галактионова М.Ю.* – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО, декан педиатрического факультета Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия
- Головин А.И.* – ординатор кафедры госпитальной терапии Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия
- Гордиец А.В.* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия
- Горошко Н.В.* – кандидат географических наук, доцент кафедры географии, регионоведения и туризма Новосибирского государственного педагогического университета, доцент кафедры гигиены и экологии Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск, Россия
- Дворникова Л.Г.* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия
- Демьяненко О.В.* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

- Джаныбекова И.А.* – кандидат медицинских наук, преподаватель по вводному клиническому курсу Международного университета Кыргызстана, Республика Кыргызстан, г. Бишкек
- Должиков А.А.* – доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии и гистологии человека Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия
- Емельянова Е.К.* – кандидат биологических наук, доцент кафедры гигиены и экологии Новосибирского государственного медицинского университета, старший научный сотрудник ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», г. Новосибирск, Россия
- Ефремова О.А.* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия
- Зубарева Н.Н.* – кандидат педагогических наук, доцент кафедры факультетской терапии НИУ «БелГУ» Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия
- Киселевич М.М.* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропиедвтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия
- Кореновский Ю.В.* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия
- Костин С.В.* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и педиатрии факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия
- Крысько М.В.* – аспирант кафедры фармацевтической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург, Россия
- Куклин В.Н.* – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург, Россия
- Куликовский В.Ф.* – доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия
- Кулукеева А.Т.* – аспирант кафедры ортопедической стоматологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, ассистент кафедры ортопедической стоматологии, старший преподаватель кафедры ортопедической стоматологии, заместитель декана факультета «Стоматология» КГМА имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан
- Ластовецкий А.Г.* – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, эксперт Ростехрегулирования по добровольной и обязательной стандартизации, внешний эксперт Аналитического центра при правительстве Российской Федерации, г. Москва
- Мазко О.Н.* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией биомедицины Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

- Маусеенко Д.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия
- Мироненко И.И.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева, г. Орел, Россия
- Нагорный А.В.** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделом симуляционного обучения центра дополнительного медицинского и фармацевтического образования, аккредитации и сертификации НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия
- Налётов А.В.** – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекций ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк
- Налётов С.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В. Комиссарова, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк
- Наркевич И.А.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой Управления экономики фармации, ректор Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург, Россия
- Начетова Т.А.** – доктор медицинских наук, заместитель директора центра дополнительного медицинского и фармацевтического образования, аккредитации и сертификации НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия
- Немятых О.Д.** – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры Управления экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург, Россия
- Никифорова Н.Г.** – доктор биологических наук, профессор, декан медико-профилактического факультета, заведующая кафедрой гигиены и экологии Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск, Россия
- Осипова О.А.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института НИУ «БелГУ», заместитель директора Центра дополнительного медицинского и фармацевтического образования, аккредитации и сертификации, председатель Белгородского областного отделения РКО, профессор РАЕН, г. Белгород, Россия
- Петрова Г.Д.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия
- Плаксина К.Г.** – аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия
- Северинов Д.А.** – ассистент кафедры анатомии человека Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия
- Сиукаева Д.Д.** – ассистент кафедры Управления экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург, Россия



- Сливкин А.И.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета, г. Воронеж, Россия
- Слустовская Ю.В.** – ассистент кафедры фармацевтической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург, Россия
- Статина М.И.** – клинический ординатор кафедры детской хирургии и педиатрии факультета последиplomного образования Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия
- Стрелова О.Ю.** – кандидат химических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург, Россия
- Тимошилов В. И.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, председатель Совета молодых ученых и специалистов Курской области, г. Курск
- Тринеева О.В.** – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета, г. Воронеж, Россия
- Усанова Т.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и психиатрии медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия
- Халахакун А.Д.** – стажер кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета, г. Воронеж, Россия
- Хоценко Ю.А.** – кандидат медицинских наук, профессор, директор центра дополнительного медицинского и фармацевтического образования, аккредитации и сертификации НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия
- Шелпакова И.Н.** – клинический ординатор кафедры педиатрии медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия
- Шеховцова Л.В.** – аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия



## Подписной купон

Прошу оформить подписку на журнал «Научные ведомости Белгородского государственного университета» Серия \_\_\_\_\_ на следующие номера за 201\_ год

1 квартал	2 квартал	3 квартал	4 квартал

(Отметьте, пожалуйста, требуемые номера в таблице)

комплект(ов)

**Стоимость редакционной подписки в 2017 г.**

(включает стоимость почтовой доставки заказной бандеролью по России):  
на 1 месяц (1 номер) – 1100 руб.; на 12 месяцев (4 номера) – 3800 руб.;

ФИО \_\_\_\_\_  
 Индекс \_\_\_\_\_  
 Республика/Край/Область \_\_\_\_\_  
 Город/Село \_\_\_\_\_  
 Улица \_\_\_\_\_ дом \_\_\_\_\_ кв. \_\_\_\_\_  
 Телефон \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_  
 Дата \_\_\_\_\_

## Квитанция

ИЗВЕЩЕНИЕ	Форма № ПД-4		
	<b>НИУ «БелГУ»</b>		
	Наименование получателя платежа ИНН 3123035312; КПП 312301001; ОКАТО 14401365000; Р/с 40503810207004000002 в Белгородском отделении № 8592 ПАО Сбербанк БИК 041403633 К/счет 30101810100000000633 Вид платежа КОД 07430201010010000130 за что Подписку на журнал «Научные ведомости БелГУ. Серия « _____ » (наименование банка, другие банковские реквизиты)		
	(Фамилия, И.,О., адрес плательщика)		
	Вид платежа	Дата	Сумма
	Подписка на журнал «Научные ведомости БелГУ» Серия _____ на _____ 20__ года		
Кассир	Плательщик		
КВИТАНЦИЯ Кассир	Форма № ПД-4		
	<b>НИУ «БелГУ»</b>		
	Наименование получателя платежа ИНН 3123035312; КПП 312301001; ОКАТО 14401365000; Р/с 40503810207004000002 в Белгородском отделении № 8592 ПАО Сбербанк БИК 041403633 К/счет 30101810100000000633 Вид платежа КОД 07430201010010000130 за что Подписку на журнал «Научные ведомости БелГУ. Серия « _____ » (наименование банка, другие банковские реквизиты)		
	(Фамилия, И.,О., адрес плательщика)		
	Вид платежа	Дата	Сумма
	Подписка на журнал «Научные ведомости БелГУ» Серия _____ на _____ 20__ года		
	Плательщик		