

**РОО «Профессиональная медицинская
Ассоциация клинических фармакологов Санкт-Петербурга»
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Правительство Санкт-Петербурга
СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический
специализированный центр высоких медицинских технологий»
СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»
Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет**

**РАЦИОНАЛЬНАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ
«ЗОЛОТАЯ ОСЕНЬ»
СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ**

**XVII Международного научного конгресса
«Рациональная фармакотерапия»**

Санкт-Петербург

13–15 октября 2022 года

*Под общей редакцией
А.К. ХАДЖИДИСА*

**ИЗДАТЕЛЬСТВО
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
ЭКОНОМИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
2022**

ББК 52.8
Р12

Р12 **Рациональная** фармакотерапия «Золотая осень» : сборник материалов XVII международного научного конгресса. Санкт-Петербург 13–15 октября 2022 г. / под общей редакцией А.К. Хаджидиса. – СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2022. – 206 с.

ISBN 978-5-7310-5804-9

Сборник материалов XVII международного научного конгресса содержит обобщенные результаты деятельности специалистов в различных областях медицины, но преимущественно в области рациональной фармакотерапии, клинической фармакологии.

Адресован врачам всех специальностей, а также другим участникам сферы лекарственного обращения.

ББК 52.8

ISBN 978-5-7310-5804-9

© Коллектив авторов, 2022
© Изд-во СПбГЭУ, 2022

Уважаемые коллеги!

Перед Вами сборник научных материалов XVII конгресса «Рациональная фармакотерапия», состоявшегося в октябре 2022 года в Санкт-Петербурге.

На пленарных и секционных заседаниях конгресса были представлены доклады ученых и врачей разных специальностей, включая клинических фармакологов, представителей законодательной и исполнительной власти, посвященные проблемам лекарственного обеспечения и рациональной фармакотерапии. Значение указанных проблем в настоящее время трудно переоценить в связи с наличием чрезмерно большого количества лекарственных средств, включая препараты с недоказанной эффективностью на нашем фармацевтическом рынке, что в связи с пандемией приобрело еще большее распространение и размах. В рамках нашего форума также обсуждались вопросы таких актуальных современных направлений, как доказательная медицина, фармакоэпидемиология, фармакоэкономика, фармакогенетика, персонифицированная медицина и т.п.

Сборник материалов конгресса, который Вы держите в руках, содержит обобщенные результаты деятельности специалистов в различных областях медицины, но преимущественно в области рациональной фармакотерапии, клинической фармакологии и, на наш взгляд, будет интересен для врачей всех специальностей, а также других участников сферы лекарственного обращения.

Мы надеемся, уважаемые коллеги, что, ознакомившись с опубликованными материалами, Вы лучше увидите достижения и проблемы нашего здравоохранения в части лекарственного обеспечения, а значит, сможете успешнее решать свои профессиональные задачи во благо пациента.

*Президент конгресса «Рациональная фармакотерапия»
Председатель Правления Ассоциации
клинических фармакологов Санкт-Петербурга
Заведующий отделением клинической фармакологии СПбГБУЗ
«Детский городской многопрофильный клинический
специализированный центр высоких медицинских технологий»,
СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»
Хаджидис А.К.*

СОДЕРЖАНИЕ

Андреев С.С., Нарусова П.О., Лысенко М.А., Журавлева М.В., Н.Н. Илюхина Н.Н., Малыгин А.С. Сравнение эффективности различных режимов терапии инфекций, обусловленных полирезистентными штаммами <i>Klebsiella pneumoniae</i>	10
Бибик Е.Ю., Олейник И.С., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. Антиноцицептивная активность новых производных α -цианотиоацетамида в эксперименте орофациальной тригеминальной боли.....	13
Бикарева О.П., Коршунов Н.Б., Эдлеев С.П., Маслова Н.А., Альшаник Л.П. Опыт лечения венитрикулита, менингоэнцефалита, постоперационного абсцесса в затылочной области у пациентки с анапластической эпендимомой	16
Бурбелло А.Т., Федоренко А.С., Покладова М.В., Коростелева М.А. Возможности применения Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в период реабилитации пациентами перенесшими Covid-19	19
Бусалаева Е.И., Жучкова С. М. Уровень осведомленности врачей об использовании ацетилсалициловой кислоты как дезагреганта.....	23
Василевский И.В. Перспективы применения антигипертензионных лекарственных препаратов в педиатрической практике.....	25
Василевский И.В. Клинико-фармакологическое обоснование антицитокиновой терапии при инфекции SARS-CoV-2	28
Громова Г.А., Игнатъев К.С., Чекалин К.В., Лашкова О.В., Везикова Н.Н. Опыт лечения ран в многопрофильном стационаре «современными» средствами	32
Громова Г.А., Обухова Е.С., Везикова Н.Н. Микробиологический мониторинг рук и гаджетов сотрудников ГБУЗ РК «РОД»	37
Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Шлык С.В., Дроботя Н.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Оценка гематотоксического потенциала гибридных оловоорганических соединений при однократном внутрижелудочном введении в максимально переносимых дозах крысам линии Wistar	42
Дубовая Н.А., Бибик Е.Ю. Применение кардиопротекторных средств и ноотропов у детей и подростков с нарушениями ритма сердца	45
Дуданова О.П., Родина А.С., Шубина М.Э., Курбатова И.В., Топчиева Л.В. Коллаген третьего типа при разных стадия развития алкогольного цирроза печени	47

Евтеев В.А., Семенова И.С., Прокофьев А.Б. Изучение возможных токсических эффектов β -лактамных антибиотиков группы цефалоспоринов <i>in vitro</i>	50
Жиганова Т.А., Сергеева Т.А. Частота встречаемости полиморфизмов генов цитохромов CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 и р-гликопротеина MDR(C3435T) у пациентов с фармакорезистентностью к антидепрессантам и антипсихотикам: Реальная клиническая практика.....	53
Иванова Н.В., Повторейко А.В. Пандемия COVID-19 и антибиотикорезистентность. Региональные аспекты	55
Карташова Э.Ш., Батищева Г.А., Поединок Е.Ю., Ловягина С.И. Индивидуальная вариабельность ответа на фармакотерапию артериальной гипертензии у пациентов с болевым синдромом	59
Катюхин В.Н. Дифференцированная терапия поствирусных (постковидных) артралгий	61
Котельникова Т.Е., Батищева Г.А., Гончарова Н.Ю., Карташова Э.Ш. Особенности фармакотерапии лиц операторских профессий: риск влияния на профессионально значимые психофизиологические функции	64
Кузнецов А.А., Маль Г.С. Особенности фармакологической коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца.....	67
Малинка Т.В., Галицкая С.С. АнтиХа в контроле терапии нефракционированным гепарином: неоправданное излишество или объективная необходимость	69
Маслова Н.А., Альшаник Л.П., Афиногенова А.Г., Химица М.В., Прокопович А.В. Нозокомиальные инфекции, вызванные <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , у детей с сочетанной травмой	73
Моисеева Е.М., Рафальский В.В., Матвеева К.И., Зюбин А.Ю. Возможности применения спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния для оценки комплаентности терапии ацетилсалициловой кислотой.....	75
Налетов А.В. Оценка родительской комплаентности в терапии детей, страдающих язвенной болезнью.....	78
Налётова О.С., Налётова Е.Н., Коровка И.А., Налётов С.В., Галаева Я.Ю., Твердохлеб Т.А. Эффективность антигипертензивной	

фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных гипертонической болезнью.....	82
Новикова О.В., Волчков В.А., Петров А.С., Атюков М.А., Бояркин А.А., Рукавишникова С.А. Влияние схемы обезболивания на развитие хронического болевого синдрома у пациентов после видеоторакоскопических лобэктомий.....	84
Павлова С.И., Прокопьева В.Р., Милова О.И., Абрамова И.Г., Лукоянов Д.В., Павлов А.А. Опыт фармакотерапии проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q у детей в Чувашской Республике ...	88
Паскарь С.С., Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Гончар Н.О. Оценка влияния концентрации тиреотропного гормона на исходы программ ВРТ в рамках скринингового обследования пациенток с бесплодием....	91
Печерский А.В., Печерский В.И., Печерская О.В., Семиглазов В.Ф. Патогенез соматических мутаций у людей старших возрастных групп	94
Печерский А.В. Роль снижения продукции половых гормонов у людей старше 35 лет в развитии метаболического синдрома.....	95
Родина А.С., Шубина М.Э., Курбатова И.В., Дуданова О.П. Адеметионин в лечении остро декомпенсированного цирроза печени ..	98
Романова И.С., Сачек М.М., Мардас Д.М., Гавриленко Л.Н., Кожанова И.Н., Чак Т.А., Скепьян Е.Н. Результаты анкетирования женщин в отношении фармакотерапии детей в возрасте от одного до трех лет.....	102
Салова А.Л., Мозжухина Л.И., Когут Т.А. Рациональная терапия обструктивного ларингита у детей на амбулаторном этапе.....	103
Сиротенко В.С., Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Гайдукова К.А. Эндотелиопротективное действие нового производного 1,3,4-тиадиазина в норме и в условиях экспериментальной модели сепсиса	108
Сиротенко В.С., Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Степанова Э.Ф. Антитромбогенные свойства готовой лекарственной формы нового производного N9-имидазо[3,2-а]бензимидазола соединения RU-891	109
Скепьян Е.Н. Проблемы рациональной фармакотерапии пациентов с инфекцией мочевых путей с учетом результатов анализа спектра и чувствительности микроорганизмов к противомикробным лекарственным препаратам на амбулаторном этапе в период с 2019- по 2021гг.	114

Тадтаева З.Г., Кривдина М.Ю. Положительный эффект терапии эпилептической энцефалопатии, обусловленной редкой гетерозиготной мутацией в гене SMC1A в детском возрасте (клиническое наблюдение).....	118
Тадтаева З.Г., Русановский В.В., Кривошеин А.Е. Эффективность применения у недоношенных детей в катамнезе ингаляционных глюкокортикостероидов с целью лечения сниженной функции легких	120
Таубэ А.А. Проблемы взаимодействия лекарственных препаратов для лечения коронавирусной инфекции с лекарственными препаратами растительного происхождения.....	121
Туфанова О.С., Касимова А.Р., Божкова С.А. Фармакоэкономическое обоснование применения фосфомицина для санации мочевыводящих путей у пациентов перед эндопротезированием крупных суставов.....	124
Успенский Ю.П., Ал-Аттар Е.М., Иванов С.В. Влияние ожирения и метаболического синдрома на течение реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: актуальное состояние вопроса	127
Успенский Ю.П., Гулунов З.Х. Сравнение клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне метаболического синдрома при проспективном наблюдении	130
Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как отдаленное последствие холецистэктомии	133
Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Барышникова Н.В., Ниязов Р.М. Ипидакрин в составе комбинированной терапии у пациентов с инертной толстой кишкой.....	135
Федоренко А.С., Оришак Е.А., Бурбелло А.Т., Покладова М.В., Коростелева М.А. Использование программы Whonet в работе врача клинического фармаколога. Возможности медицинской информационной системы.....	137
Фокина Д.С., Жукова О.В., Хохлов А.Л. Клиническая практика и экономическая составляющая использования отечественного препарата фактора свертывания крови VIII	139
Фоминых Ю.А., Насыров Р.А., Кизимова О.А., Успенский Ю.П. Дуоденогастральный рефлюкс и желчнокаменная болезнь: клиничко-морфологические особенности.....	142

Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Ниязов Р.М., Наджафова К.Н., Захаров Д.В. Применение комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с метаболическим синдромом	145
Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Наджафова К.Н., Косарева А.М., Никитина Д.Е., Пузанов С.Ю. Эффективность и безопасность препаратов урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию	148
Хороших Н.В., Батищева Г.А., Хороших А.В. Состояние здоровья новорожденных, рожденных у матерей при легком и среднетяжелом течении SARS-COV-2	151
Шиповская А. А., Курбатова И. В., Ларина Н. А., Дуданова О. П. Возможности фармакотерапии иммуновоспалительного процесса при неалкогольном стеатогепатите	154
Ших Е.В., Воробьева О.А. Возможности персонализации в профилактике дефицита витамина Д у детей грудного возраста.....	158
Эдлеев С.П., Баиров В.Г., Маслова Н.А., Альшаник Л.П., Ковалева И.Л. Опыт лечения острого остеомиелита седалищной кости, абсцесса левого бедра, смешанной этиологии (коагулозонегативный стафилококк, анаэроб)	160
Белецкая Ю.А., Яковлева Е.Е., Галустян А.Н. Особенности течения инфекционного процесса клебсиеллезной этиологии у недоношенных новорожденных	163
Чубаров Т.В., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Патрицкая М.В. Персонифицированный подход в лечении ожирения у детей: роль искусственного интеллекта и перспективы фармакотерапии	167
Григорьева О.Е., Меркулов М.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Утехин А.И. Функциональное состояние щитовидной железы у спортсменов-фи гурис тов.....	169
Золотых В.Г., Утехин В.И., Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Воздействие имплантатов молочных желез на аутоиммунитет к щитовидной железе	176
Липская И.Л., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Углеводный обмен у лиц с тиреоидитом хасимото, страдавших COVID-19	179
Нурин Али, Каледина Е.А., Розыева Х., Стецюк О.В., Строев Ю.И., Веньлун Чжао. Опыт ведения пациенток с аутоиммунным тироидитом и бесплодием.....	186

Осмоналиева А.А., Строев Ю.И. О коморбидности аутоиммунных дерматитов (атопический дерматит, витилиго, псориаз) с тиреоидитом хасимото.....	191
Рябкова В.А., Гаврилова Н.Ю., Полетаева А.А., Чурилов Л.П. Спектр и напряженность естественного аутоиммунитета при фибромиалгии и синдроме хронической усталости – потенциальный ключ к терапии?.....	195
Сахацкая О.А., Строев Ю.И. Патология околощитовидных желез при тиреоидите хасимото и её коррекция.....	198
Норматов М.Г., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Биоинформационный анализ выявляет общие антигены коронавирусов и эндокриноцитов человека: возможную предпосылку аутоиммунных эндокринных осложнений коронавирусной инфекции	201
Леонтьев С.С., Рублевская И.В., Данильченко В.В., Геворков Р.Н. Внедрение клинических рекомендаций в части решения вопросов гастропротекции в работу регионального сосудистого центра	204

**С.С. Андреев¹, П.О. Нарусова¹, М.А. Лысенко^{1,2}, М.В. Журавлева^{3,4},
Н.Н. Илюхина¹, А.С. Малыгин¹**

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗМ», г. Москва

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва

³ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ,
г. Москва

⁴ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Минздрава России, г. Москва

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Klebsiella pneumoniae относится к группе критического приоритета микроорганизмов, представляющих наибольшую угрозу для человечества, по мнению экспертов ВОЗ. *Kl. pneumoniae* выделяется среди других представителей порядка *Enterobacterales* как наиболее активный коллектор генов и плазмид резистентности, а также плазмид, кодирующих факторы вирулентности.

Kl. pneumoniae – ведущий патоген при тяжёлых инфекциях, сопровождающихся бактериемией в многопрофильном стационаре ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы»: в 2020 году она была выделена из крови в 41,1% случаев (282 из 686), в 2021 – в 41,1% (370 из 901), за 6 месяцев 2022 года – в 33,7% (84 из 249). Отмечается негативная тенденция распространения полирезистентных штаммов: если к группе экстремально резистентных *Kl. pneumoniae* (XDR, сохраняющих чувствительность только к 1-2 классам антимикробных препаратов, резистентных в том числе к карбапенемам), относились в 2017 году 67,4% (87 из 129), то в 2022 году таких штаммов было 89,7% (75 из 84). Согласно клиническим рекомендациям «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов», наиболее эффективны режимы терапии инфекций, сочетающие бета-лактамы с полимиксинами, аминогликозидами и тигециклином. Вместе с тем, данные о сравнительной эффективности различных режимов терапии инфекций, обусловленных полирезистентными штаммами *Kl. pneumoniae*, в реальной клинической практике ограничены.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное исследование по изучению эффективности и безопасности различных режимов терапии ин-

фекций, сопровождавшихся бактериемией *Kl. pneumoniae*, характеризующейся множественной лекарственной устойчивостью. Идентификация возбудителя проводилась методом MALDI-TOF MS (Bruker), определение чувствительности к антибактериальным препаратам автоматической системой Phoenix (BD), детекция генов бета-лактамаз – методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с применением реагентов БакРезиста GLA.

Выделены когорты пациентов, получавшие различные режимы антибактериальной терапии: не получавшие антибактериальную терапию, эффективную в отношении *Kl. pneumoniae* (в силу быстрого наступления летального исхода), терапия бета-лактамами (антисинегнозные карбапенемы, цефоперазон/сульбактам, цефепим/сульбактам или пиперациллин/тазобактам) и их комбинациями с полимиксином В, аминогликозидами (амикацином или гентамицином), тигециклином. Отдельно выделена группа пациентов, которые получали цефтазидим/авибактам в монотерапии или в комбинации с азтреонамом.

Результаты исследования. В период с 1.01.2022 по 01.07.2022 у пациентов из крови было выделено 84 культуры *Kl. pneumoniae*. Средний возраст пациентов составил $63,2 \pm 15$ года, 53,6% (45 из 84) были мужчины. У 60 пациентов (71,4%) фоном для развития бактериемии *Kl. pneumoniae* выступала новая коронавирусная инфекция COVID-19. Основные ворота инфекции: нижние дыхательные пути (в том числе вентилятор-ассоциированная пневмония) – 64,3% (54 из 84), мочевыводящие пути – 22,6% (19 из 84), нейтропеническая лихорадка – 8,3% (7 из 84), интраабдоминальная инфекция – 3,6% (3 из 84). 89,3% (75 из 84) штаммов *Kl. pneumoniae* являлись экстремально резистентными, 9 (10,7%) сохраняли чувствительность к карбапенемам; 9 (10,7%) демонстрировали фенотип панрезистентности (доказанная резистентность ко всем исследованным антимикробным препаратам, включая аминогликозиды, карбапенемы и колистин). У 15 (17,9%) пациентов проведена ПЦР-РВ для идентификации генов, кодирующих наиболее распространённые карбапенемазы. Все выделенные штаммы характеризовались сочетанной продукцией различных генов, кодирующих бета-лактамазы (бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы). В 13 случаях доказана продукция *Kl. pneumoniae* бета-лактамаз расширенного спектра класса А (TEM, CTX-M, SHV и/или GES), в 8 случаях идентифицирована карбапенемаза KPC, в 9 – OXA-48-подобная карбапенемаза, в 11 случаях – металлобеталактамаза NDM.

Развитие инфекции, осложнённой бактериемией *Kl. pneumoniae*, сопровождалось высокой летальностью – погибли 73,8% (62 пациента из 84). Наибольшая летальность зафиксирована в группе пациентов, которые не

получали эффективную антимикробную терапию – в этой группе умерли 100% (4 из 4) пациентов. Монотерапия бета-лактамами сопровождалась летальностью 88,9% (8 из 9 пациентов). В группе пациентов, получавших комбинацию бета-лактама и полимиксина В, летальность составила 69,6% (16 из 23), бета-лактама и аминогликозида – 57,9% (11 из 19). 8 пациентов получали терапию цефтазидим/авибактам, 7 из которых – в комбинации с азтреонамом (у 4 доказана сочетанная продукция металлобеталактамазы NDM и сериновых протеаз, у 3 механизм резистентности не был идентифицирован), 4 – в комбинации с полимиксином В, 1 в комбинации с аминогликозидом. Летальность в этой группе составила 62,5%. Сочетание бета-лактама, аминогликозида и полимиксина В сопровождалось летальностью 88,9% (16 из 18), бета-лактама, полимиксина В и тигециклина – 75% (3 из 4). Сочетание 4 антибиотиков разных групп (бета-лактама, аминогликозид, полимиксин В, тигециклин) было у 1 пациента с неблагоприятным исходом. В группе пациентов, получавших трёх- и четырёхкомпонентную антибактериальную терапию отмечалась тенденция к увеличению летальности (ОР 1,383, 95%ДИ 1.060- 1.805, $p=0.136$).

Острое почечное повреждение было зафиксировано у 22,6% (19 из 84) пациентов. 2 из них получали аминогликозиды, 5 полимиксин В, 9 – сочетание аминогликозида и полимиксина В. Связь между развитием нежелательной реакции – клинически значимой нефротоксичности – и необходимости применения антимикробных препаратов у большинства пациентов была оценена как «возможная».

Выводы. Инфекции, сопровождающиеся бактериемией *Kl. pneumoniae* сопровождаются крайне высоким риском неблагоприятного прогноза. Определение механизма резистентности (иммунохроматографическим или молекулярно-биологическим методом) позволяет индивидуализированно выбрать режим антимикробной терапии. Задержка назначения эффективной антимикробной терапии – самостоятельный предиктор неблагоприятного прогноза. Наименьшая летальность зафиксирована в группе, получавшей цефтазидим/авибактам или другие бета-лактамы в сочетании с полимиксином В или аминогликозидом. Применение трёх- и четырёхкомпонентных схем антибактериальной терапии инфекций, сопровождающихся бактериемией полирезистентной *Kl. pneumoniae*, не приводит к повышению эффективности терапии в сравнении с двухкомпонентной терапией, в то время как сочетание аминогликозидов и полимиксинов сопровождается повышением риска развития острого почечного повреждения. Необходимы дальнейшие исследования для оценки различных режимов антибактериальной терапии инфекций, обусловленных *Kl. pneumoniae*.

Библиографический список

1. Bassetti M, Peghin M. How to manage KPC infections. *Ther Adv Infect Dis.* 2020 May 14;7:2049936120912049. doi: 10.1177/2049936120912049. PMID: 32489663; PMCID: PMC7238785.
2. Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, Reignier J, et al. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med.* 2021 Feb;47(2):180-187. doi: 10.1007/s00134-021-06346-w. Epub 2021 Jan 27. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2021 May;47(5):640. PMID: 33506379; PMCID: PMC7839935.
3. World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. WHO. Geneva, Switzerland; 2014. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>. Accessed March 2022.
4. В.Б. Белобородов, О.В. Голощапов, В.Г Гусаров и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (обновление 2022 г.)/ Методические рекомендации. Москва, 2022.

Е.Ю. Бибик, И.С. Олейник, К.А. Фролов, С.Г. Кривоколыско

Луганский государственный университет имени Святителя Луки, Луганск

АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ α -ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ОРОФАЦИАЛЬНОЙ ТРИГЕМИНАЛЬНОЙ БОЛИ

Методы. Планируя эксперимент, предварительно был проведен анализ синтезированных нами на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ имени Владимира Даля 250 новых производных α -цианотиоацетамида с помощью виртуального биоскрининга на основе комплекса программного обеспечения SwissTargetPrediction [1]. Проанализировав полученные данные, были выбраны 8 новых образцов производных α -цианотиоацетамида, которые могут быть исследованы как потенциальные болеутоляющие биологически активные соединения [2,4].

Эксперимент проводился на 100 белых лабораторных крысах-самцах, средняя масса которых равна 250-280 г. Лабораторные белые крысы были распределены на следующие исследуемые группы: контрольная группа, с моде-

лированием орофациальной тригеминальной боли при помощи введения 0,1 мл 5% раствора альгогена (формалина) в область вибрисс без последующей фармакокоррекции болевого синдрома; референтная группа, крысы получали метамизол натрия ОАО «Фармстандарт» в дозе 7 мг на 1 кг веса экспериментального животного, вводимый за 1,5 часа до инъекции формалина в область вибрисс; восемь опытных групп, животные которых получали внутривенно в дозе 5 мг на 1 кг веса животного новые образцы α -цианотиоацетамида за 1,5 часа до введения формалина в область вибрисс.

Экспериментальное исследование анальгетической активности состояло в проведении теста орофациальной тригеминальной боли на белых лабораторных крысах-самцах. Болевой синдром моделировался при помощи подкожного введения альгогена, представляющий собой 5% раствор формалина в количестве 0,1 мл каждой лабораторной крысе в область вибрисс. Число чесательных движений орофациальной области передними лапами за одну минуту принято считать количественной характеристикой эксперимента. Чесательные движения подсчитывались через 10, 15 и 20 минут после введения 5% раствора формалина в область вибрисс объемом 0,1 мл каждому животному [3].

На всех этапах исследования животные были помещены в условия в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». В процессе обработки количественных данных нами были определены: среднее арифметическое количества чесательных движений за одну минуту a_{cp} , дисперсия σ^2 , среднеквадратическое отклонение σ . Изменчивость экспериментальных данных оценивалась коэффициентом вариации V .

Результаты. Итоговые результаты экспериментальных исследований анальгетической активности восьми вновь синтезированных производных α -цианотиоацетамида в тесте орофациальной тригеминальной боли представлены в табл.

Анализируя результаты исследования обезболивающей активности новых синтезированных производных α -цианотиоацетамида в тесте тригеминальной орофациальной боли нами установлено, что в контрольной группе через 10-ти минутный интервал после введения 0,1 мл 5% раствора альгогена в область вибрисс число чесательных движений за минуту составило в среднем значении 90,2, через 15-ти минутный интервал – 65,2, а через 20-ти минутный интервал – 35,2.

Проведя наблюдения за группой сравнения, можно сделать вывод, что предварительное введение анальгетика метамизола натрия за 1,5 часа до инъекции формалина в орофациальную область экспериментального животного приводит к уменьшению числа чесательных движений на 33% через 10 мин наблюдения эксперимента, что в среднем приравнивается к 60,0. Спустя 15 минут число чесательных движений снижается на 42% (среднее значение 37,6), а после 20-ти минутного интервала – на 44% (среднее значение 19,7).

Исходя из полученных результатов в опытах *in vivo* на белых лабораторных крысах, наиболее выраженной болеутоляющей активностью обладают образцы с условными шифрами d02-139, d02-133 и d02-172. Внутривенное введение образца d02-139 приводит к уменьшению количества чесательных движений через 10 минут в 7,9 раз, через 15 минут – в 7,23, а через 20 минут – в 3,18 раза. Животные, получавшие внутривенно производные α -цианотиоацетамида с шифрами d02-133 и d02-172 за 1,5 часа до инъекции формалина в область вибрисс, характеризовались резким в 13-21 раза, снижением частоты чесательных движений на 10-й минуте эксперимента моделируемого нами острого болевого синдрома. Через 15-ти минутный интервал обезболивающая активность указанных d-образцов возрастает в 14 и 11 раз в сравнении с аналогичным показателем у животных референтной группы, которая подвергалась фармакокоррекции при помощи метамизола натрия. Через 20-ти минутный интервал анальгетическая активность этих соединений в сравнении с контрольной группой снижает число чесательных движений в области вибрисс в 8-9 раз.

Таблица. – Показатели анальгетической активности (темпоральная активность по количеству чесательных движений в тесте орофациальной тригеминальной боли) вновь синтезированных производных α -цианотиоацетамида.

Группа животных	Количество чесательных движений a_{cp}		
	Через 10 мин	Через 15 мин	Через 20 мин
1. Контрольная (введение 0,1 мл 5% раствора формалина в область вибрисс)	90,2	65,2	35,2
2. Группа сравнения (метамизол натрия, 7мг/кг)	60,0	37,6	19,7
3. d02-141 (5мг/кг)	33,9	39,6	34,0
4. d02-154 (5мг/кг)	30,5	42,7	14,8
5. d02-123 (5мг/кг)	28,8	13,7	5,60
6. d02-149 (5мг/кг)	27,7	11,5	6,10
7. d02-122 (5мг/кг)	23,7	19,7	20,1
8. d02-139 (5мг/кг)	7,60	5,20	6,20
9. d02-133 (5мг/кг)	4,40	2,60	4,20
10. d02-172 (5мг/кг)	2,80	3,50	3,80

Выводы. Установлено, что новые оригинальные производные α -цианотиоацетамида проявили высокую степень анальгетической активности и представляют интерес для дальнейших доклинических исследований в различных тестах по исследованию анальгетической и противовоспалительной активности.

Библиографический список

1. Multi-Target Drug Design Using Chem-Bioinformatic Approaches / Ed. K. Roy. New York: Humana Press, 2019. P. 51. doi 10.1007/978-1-4939-8733-7
2. Бибик Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девдера А.В., Деменко А.В., Захаров В.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина. // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2017; 51(8): 16–19. DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1
3. Наркевич А.Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях [Текст] / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т.65, №6. – С.10, DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
4. Bibik I.V., Bibik E.Y., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021; 9(2): 154-166. DOI: 10.1134/S107036322102002X

*О.П. Бикарева, Коршунов Н.Б., С.П. Эдлеев, Н.А. Маслова,
Л.П. Альшаник*

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница №2 святой Марии Магдалины», Санкт-Петербург, Россия

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНТРИКУЛИТА, МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА, ПОСТОПЕРАЦИОННОГО АБСЦЕССА В ЗАТЫЛОЧНОЙ ОБЛАСТИ У ПАЦИЕНТКИ С АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ ЭПЕНДИМОЙ

Актуальность: Вентрикулиты, менингоэнцефалиты являются опасными внутричерепными инфекционно-воспалительными осложнениями у

пациентов с заболеваниями центральной нервной системы, резко ухудшающие прогноз заболевания и характеризующиеся высокой летальностью.

Цель: Продемонстрировать случай лечения венитрикулита, менингоэнцефалита, постоперационного абсцесса в затылочной области у пациентки с анапластической эпендимомой.

Методы и пациенты: Материал от пациентки, определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили классическими бактериологическими методами и на бактериологическом анализаторе Microscan AutoScan-4. Пациентка К., 5 лет 10 месяцев поступила в ОАРИТ ДГБ№2 с жалобами на повышение температуры тела до 39,5 С, рвоту. Из анамнеза известно, что с мая 2021г беспокоят жалобы на головные боли, сопровождающиеся рвотой. Пациентка была обследована амбулаторно, выполнена МРТ головного мозга, где выявлено объемное образование левой теменной доли с распространением в задний рог и тело левого бокового желудочка. 30.03.2022г в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» выполнено удаление опухоли. По данным гистологического исследования: анапластическая эпендимома (ZFTA, Gr IV). Выполнялся пересмотр гистологических препаратов в ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА РФ – эмбриональная опухоль ЦНС, NOS, WHO G4. По данным МРТ головного мозга от 31.03.2022г – послеоперационные изменения. По данным МРТ спинного мозга от 11.04.2022г – признаков поражения оболочек спинного мозга не выявлено. По данным МРТ головного мозга от 23.05.2022г – признаки продолженного роста опухоли. 10.06.22г в ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ выполнена установка вентрикулярного дренажа, 14.06.2022г микронеурохирургическое удаление опухоли, 20.06.2022г – вентрикулоперитонеальное шунтирование. 22.06.2022г пациентка выписана из ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ. 23.06.2022г у пациентки отмечалась однократно рвота, утром 24.06.2022г – рвота, повышение температуры тела до 39,7С. Пациентка бригадой СМП доставлена в ОАРИТ ДГБ № 2. Осмотрена реаниматологом, нейрохирургом: в сознании, очень вялая, отмечают светобоязнь, ригидность затылочных мышц, менингеальные знаки положительные. На вопросы отвечает правильно, односложно, быстро истощается. Зрачки средней величины. одинаковые, с удовлетворительной фотореакцией. Кожа, видимые слизистые бледно-розовые, равномерно теплые, без признаков нарушения периферического кровообращения. Слизистые суховатые, чистые. При удалении повязки с головы, получено большое количество гноя желтого цвета со зловонным запахом. Ребенок носитель венозной порт-системы. Тяжесть состояния при поступлении была обусловлена выраженным синдромом интоксикации, неврологической симптоматикой, вероятно, на фоне течения гнойного менингоэнцефалита, гнойного венитрику-

лита. Лабораторно при поступлении: лейкоцитоз $17,1 \cdot 10^9/\text{л}$, гранулоцитоз 80,9%, п/я 9, с/я 75, СОЭ 60 мм/ч. С-реактивный белок 90 мг/л. Прокальцитонин тест положительный – 21,3. Фибриноген повышен до 8,94. В общем анализе ликвора цитоз $1312 \cdot 10^6/\text{л}$, нейтрофилы 95%. Бактериоскопия раневого отделяемого - большое количество гр+ кокков. Учитывая клиничко-лабораторные данные (лихорадку; при удалении повязки с головы получено большое количество гноя желтого цвета со зловонным запахом; повышение СРБ, положительный прокальцитонин тест, лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево, ускорение СОЭ), планируемые удаление шунта, постановку дренажа, а так же риски нозокомиальной резистентной микрофлоры, проводилась антибактериальная терапия линезолидом 450 мг/сут в/в и меропенемом 960 мг/сут в/в, в течение 21 дня. Пациентке проведены оперативные вмешательства: вскрытие абсцесса; удаление вентрикулоперитонеального шунта; наружное вентрикулярное дренирование; удаление венозного порта. 30.06.2022г выполнена КТ головного мозга – пневмоцефалия, пневматизация боковых желудочков, избыточная длина вентрикулярного катетера. В асептических условиях вентрикулярный дренаж подтянут на 3,5 см. В дренаж введено 55 мл стерильного физиологического раствора. По данным КТ головного мозга: в динамике от 01.07.2022г уменьшение пневмоцефалии. 02.07.2022г выполнена реимплантация вентрикулярного дренажа в связи с развившейся дисфункцией. МРТ головного мозга от 02.07.2022г – МР-картина постоперационных кистозно-глиозных изменений левой теменно-затылочно-височной области, с активным воспалительным процессом. Пневмоцефалия. Внутренняя гидроцефалия. МР-признаки менингоэнцефалита, вентрикулита. Проводилось интратекальное введение ванкомицина. При контроле КТ головного мозга 12.07.2022г – КТ-картина состояние после удаления опухоли затылочной доли слева. Остаточная пневмоцефалия. Постоперационные изменения левой лобной и теменно-затылочно-височной областей слева в виде глиозной перестройки вещества головного мозга. Ретроцеребеллярная киста. По сравнению с данными от 24.06.2022г – уменьшение размеров желудочков, появление пневмоцефалии. По сравнению с данными от 01.07.2022г – выраженная положительная динамика. На фоне системной антибактериальной терапии (линезолид и меропенем), интратекальном введении ванкомицина состояние с медленной положительной динамикой; лабораторно: отмечалось снижение цитоза в общем анализе ликвора, уменьшение лейкоцитоза, снижение уровня С-реактивного белка.

Местно на фоне активного местного лечения (в том числе применения антимикробных повязок с содержанием 0,3% полигексаметилен бигуанида (РНМВ)) постоперационная рана с положительной динамикой.

В посевах: посев ликвора от 24.06.2022г – рост MSSA, посев ликвора от 28.06.2022г – при бактериоскопии гр+ кокки, гр – палочки, однако рост микрофлоры не получен; посеvy ликвора 04.07.2022г и 07.07.2022г – роста микрофлоры нет. Посев шунта от 29.06.2022г – рост MSSA. Посев крови от 24.06.2022г – роста микрофлоры нет. Посев порт-системы от 29.06.2022г – роста микрофлоры нет. Посев гноя от 24.06.2022г – рост MSSA. Посев гноя от 04.07.2022г – рост MSSA. Далее пациентке проводилась антибактериальная терапия фосфомицином бгр/сут в/в и ванкомицином 600мг/сут в/в, в течение 10 дней, выполнялись оперативные вмешательства: вентрикуло-перитонеальное шунтирование, с помпой Codman, давлением 100 мм. вод. ст., через правую точку Денди; наложение вторичных швов на послеоперационную рану затылочной области. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка на 42 койко-день в удовлетворительном состоянии была выписана из стационара.

Вывод: Лечение инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с заболеваниями центральной нервной системой является длительным, трудоемким, высокочувствительным процессом.

Библиографический список

1. Поживил А.С., Щербук А.Ю., Ляпин А.П., Щербук Ю.А. Диагностика и лечение больных с вентрикулитами // Вестн. хир.. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-bolnyh-s-ventrikulitami> (дата обращения: 19.09.2022).

2. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия. М.: Медицинское Информационное Агентство, 2017. 400 с.

А.Т. Бурбелло¹, А.С. Федоренко^{1,2}, М.В. Покладова¹, М.А. Коростелева¹,

¹ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,

г. Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ ВО СГМУ Минздрава России, г. Архангельск, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТАМИ ПЕРЕНЕСШИМИ COVID-19

Интерес к изучению роли омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в организме здорового человека и при различных патологических

состояниях постоянно растет. Невольно возникает вопрос «С чем связан такой неугасающий интерес и чем можно объяснить уникальность и многофакторность действия омега-3 ПНЖК? Особый интерес представляет возможность применения омега-3 ПНЖК в период реабилитации пациентами, перенесшими COVID-19.

Известно, что первыми при COVID-19 поражаются легкие. Возможно, это обусловлено, тем, что основной путь передачи COVID-19 воздушно-капельный и первый орган на пути его проникновения в организм — легкие, и прежде всего нижние отделы. В ответ на вирусную инвазию происходит выброс провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 6,8, фактора некроза опухоли альфа; лейкотриенов, медиаторов системного воспалительного ответа, активация альвеолярных макрофагов, перемещение моноцитов и нейтрофилов из крови через эндотелий и альвеолярный эпителий в другие органы и ткани. Воспаление приводит к выраженным нарушениям метаболических процессов, оказывая непосредственное негативное влияние на функции многих органов и систем (лёгких, сердца, ЖКТ, печени, почек и в том числе — мозговых структур) и к развитию осложнений [1,2,3,8].

Активация факторов воспаления приводит к развитию системной воспалительной реакции и появлению легочных повреждений, пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома. У переболевших COVID-19 также часто наблюдаются нарушения сердечно-сосудистой системы. Как исход воспаления сердечной мышцы — развивается миокардит, нарушение сердечного ритма, проводимости, сердечной недостаточности, а также формирование эндотелиальной дисфункции, нарушения гемодинамики и гемокоагуляции, тромботические осложнения. У большинства больных были выявлены изменения биохимических показателей, отражающих свертываемость крови. Немаловажное значение имеют неврологические осложнения: отсутствие обоняния и вкуса, снижение зрения, утомляемость, головная боль, головокружение, миалгия, бессонница, депрессивное состояние, обострения хронических заболеваний. В основе данных нарушений также лежит нейровоспаление: активация провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, -2, -6, -8, -10, -17, -18, CXCL10, CCL2), образование аутоантител, увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера, митохондриальная дисфункция. Вирус также поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки развивается катаральный гастроэнтероколит, часто наблюдаются нарушения стула, возможно поражение паренхиматозных органов печени, почек (печеночная, почечная недостаточность). Остаточные явления переболевших COVID-19 в значительной степени снижают качество жизни пациентов, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [3,5,6,7].

Таким образом, в основе большинства нарушений лежит системное воспаление. В формировании воспаления и других патологических процессов (болевая реакция, повышение, или понижение свертывания крови, повышение температуры и других) принимают участие, прежде всего липидные медиаторы, которые образуются из омега-6 ПНЖК – арахидоновой кислоты (АК), но обратное развитие и разрешение воспаления преимущественно регулируется липидными медиаторами, получаемыми из омега-3 ПНЖК – эйкозапентатеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК). Омега-3 ПНЖК выступают в качестве метаболических конкурентов АК, они легче включаются в фосфолипиды клеточных мембран, в результате чего происходят биофизические и биохимические изменения структуры клеточных мембран. Повышение содержания омега-3 ПНЖК в плазме крови ведет к частичному замещению в мембране клеток АК на ЭПК и ДГК, что обуславливает мембраностабилизирующий эффект, подавляет выработку провоспалительных цитокинов и способствует снижению интенсивности воспалительной реакции, что вероятно позволяет разорвать цепь патологических процессов и добиться положительного результата при лечении таких осложнений COVID-19 как пневмония, нарушения свертывания крови, нарушения функции ЖКТ, нервной системы. Образующиеся в результате метаболизма омега-3 ПНЖК оксилипины (эйкозаноиды и докозаноиды: лейкотриены, простагландины, тромбоксаны, простациклины и эпоксиды) играют важную роль в регуляции функционального состояния многих органов и систем – тонуса бронхов, регуляции сердечно-сосудистой системы, свертывающей системы крови, желудочно-кишечного тракта, участвуют в регуляции водно-солевого баланса, иммунных процессов. По данным ряда клинических исследований выявлена эффективность омега-3 ПНЖК, прежде всего ДГК, при заболеваниях центральной нервной системы. Уменьшение ее концентрации, особенно в синаптических мембранах, сопровождается снижением функции мозга. Образующиеся при биотрансформации омега-3 ПНЖК нейротектины (нейромодуляторы и нейромедиаторы) могут оказывать противовоспалительное, антиапоптотическое и нейротективное действие и играют особую роль в разрешении воспаления в нервной системе. Полученные данные свидетельствуют о возможном положительном действии ДГК при поражении нервной системы после перенесённого COVID-19 [2,4,5].

Омега-3 ПНЖК относятся к категории безопасных пищевых добавок и обладают рядом свойств, использование которых целесообразно в борьбе с ковидной инфекцией (ингибирование взаимодействия SARS-CoV-2 с человеческим рецептором ACE-2, ослабление цитокинового шторма, запуск процессов разрешения воспаления и восстановление морфофункционального состояния здоровой ткани производимыми омега-3 – резольвинами и

протектинами, препятствие развитию сопутствующего COVID-19 повреждения органов) [8,9]. По данным исследования проведенного Tintle N.L., Myers M (Лос Анджелис) относительный риск смерти примерно в 4 раза выше у людей с более низким уровнем омега-3 индекса (<5,7%) по сравнению с теми, у кого был более высокий уровень содержания омега-3 ПНЖК в эритроцитах. Эти данные свидетельствуют, что омега-3 ПНЖК могут быть дополнительным компонентом при лечении COVID-19 [10].

Библиографический список

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022) МЗ РФ
2. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в эксперименте и клинической практике. /под редакцией А.Т. Бурбелло, Л.Б.Гайковая, Г.А.Кухарчик. -2-е изд. испр. и дополн. СПб.: СЗГМУ им И.И.Мечникова. 2017. – 370с.
3. Гречко А.В и др. «Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19». Клиническое питание и метаболизм. Методические рекомендации 2020 т 1 №2 с.56-91
4. Дмитриев А.В., Мачулина И.А., Шестопалов А.Е. «Омега-3 жирные кислоты как компонент нутритивно-метаболической терапии пациентов с COVID-19 и другими вирусными заболеваниями (обзор литературы)» Медицинский алфавит. 2021, №17, с.63-70
5. Клячина Е.С., Смоленская О.Г. Риск кардиологических и цереброваскулярных осложнений у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, переболевших covid-19. Клиническая медицина. 2021, т.99, №11, с.632-636
6. Мирзоев Н.Т., Кутелев Г., Г., Пугачев М.И., Киреева Е.Б. «Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших covid-19» Вестник российской военно-медицинской академии. 2022, т.24, №1, с.199-208
7. Приказчиков С.В., Генералов В.О., Садыков Т.Р., Мамедов Л.А. «Риск кардиологических и цереброваскулярных осложнений у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, переболевших covid-19» «Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины» 2021, т.29, №52, с.1304-1310
8. Цапаев В.Г., Цапаева Н.Л.. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – адьювантная защита от COVID-19. “Recipe”, 2021, vol. 24 , №5, с. 634-645
9. Chen H, Wang S., Zhao Y . Correlation analysis of omega-3 acids and mortality of sepsis and sepsis-induced ARDS in adults: data from previous randomized controlled trails. Nutr J., 2018, vol. 17:57, pp1-14

10. Tintle N.L., Myers M Blood omega-3 fatty acids and death from COVID-19. A pilot study. Arash Asher, Prostaglandins Leucot Essent Fatty Acids , 2021, vol. 166.

Е.И. Бусалаева¹, С. М. Жучкова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

²АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

УРОВЕНЬ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ ВРАЧЕЙ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ДЕЗАГРЕГАНТА

Ацетилсалициловая кислота (АСК) относится к классу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), но в большей степени используется в малых дозах как дезагрегант.

Материалы и методы. По специально разработанной анкете проведен анонимный опрос 50 врачей терапевтов, работающих в медицинских организациях Чувашской Республики. Средний возраст опрошенных составил $34 \pm 4,3$ лет, стаж работы по специальности не менее 2 и не более 10 лет.

Результаты и обсуждение. Из применяемых препаратов АСК опрошенные врачи чаще всего рекомендуют «Кардиомагнил» (90%), «Тромбо-АСС» (60%), «Аспирин-кардио» (40%). Выбор конкретных наименований препаратов обусловлен уверенностью в эффективности и безопасности лекарственного средства. Большинство респондентов (88%) не видят принципиальной разницы в форме назначаемого препарата. К кишечнорастворимым были желудочнорастворимые буферные формы АСК содержащим в своем составе антацид гидроокись магния [4].

Применение любого лекарственного средства должно быть строго обоснованным и соответствовать его инструкции по применению, каковая является юридическим документом. Однако при опросе не все респонденты уверенно ориентируются в показаниях и длительности назначения АСК. В частности, 20% опрошенных посчитали показанием для назначения АСК перенесенную тромбоэмболию легочной артерии, 16% – считают оправданным курсовое применение АСК при варикозном расширении вен нижних конечностей, 12% – при гипертонической болезни, 20% респондентов рекомендуют применение АСК после перенесенной новой коронавирусной

инфекции на сроки от 30 до 60 дней. Это идет вразрез с Клиническими рекомендациями по этим нозологиям, утвержденных Министерством здравоохранения [3, 5, 7].

АСК, как представитель НПВП, может вызывать нежелательные реакции, чаще всего в виде поражения желудочно-кишечного тракта. В предыдущих наших работах мы оценивали уровень осведомленности врачей о гастроэнтеропротекции при использовании НПВП, в том числе и при применении АСК [1, 2]. К сожалению, за истекший период времени особых изменений в ответах респондентов мы не отметили. Ингибиторы протонной помпы рекомендуются всеми опрошенными и это соответствует положениям клинических рекомендаций. Но в 76% анкет длительность их применения указана самая различная: от 14 дней до крайне неопределенного ответа «по необходимости» и «курсами». Ни в одной анкете не указан ребамипид, который показан не только как гастро-, но и как энтеропротектор при использовании НПВП.

Ранее такой же опрос был проведен среди врачей лечебников со стажем работы до 2 лет [6]. Сравнивая ответы «начинающих» врачей и врачей со стажем работы по специальности от 2 до 10 лет мы не выявили значимой разницы в ответах на предлагаемые вопросы.

Таким образом, проведенный нами предварительный анализ показал невысокий уровень осведомленности врачей терапевтов об использовании АСК в качестве дезагреганта, отсутствуют четкие представления о фармакологических особенностях применяемых в клинической практике препаратов АСК. Достаточно часто назначение АСК противоречит инструкции по применению и положениям современных Клинических рекомендаций и не осуществляется адекватная гастроэнтеропротекция.

Библиографический список

1. Башкова И.Б., Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И, Опалинская И.В. НПВП-ассоциированные риски у больных с ревматологическими заболеваниями: анализ врачебных назначений // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 169(9). С. 11–16.

2. Бусалаева Е.И., Тарасова Л.В., Ярлыкова И.В., Гудошникова Н.Б. Адекватная защита желудка – обязанность врача любой специальности. К вопросу о применении нестероидных противовоспалительных препаратов в практике интерниста // Здравоохранение Чувашии. 2018. №2. С. 37-46.

3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14 (утв. Министерством здравоохранения РФ 27 декабря 2021 г.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата кардиомагнил <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 15.08.2022.

5. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. №1. С.4–23.

6. Осведомленность начинающих врачей о применении ацетилсалициловой кислоты в качестве дезагреганта / Е. И. Бусалаева, Н. П. Васильева, И. В. Опалинская, А. С. Абызов // Медицинская наука и практика: междисциплинарный диалог: сборник статей Международной научно-практической конференции, посвященной 55-летию Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, 08–09 апреля 2022 года / Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова. – Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2022. – С. 220-223. – EDN JKСХAR.

7. Рубрикатор клинических рекомендаций. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 15.08.2022.

И.В. Василевский

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Беларусь

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Цель работы. На основании новейших литературных данных и собственного многолетнего опыта проанализировать реальные возможности применения антигипертензионных лекарственных препаратов в педиатрической практике с акцентом на использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и блокаторов кальциевых каналов (БКК).

Методы исследования. Проанализированы доступные литературные источники, включая базу данных Pubmed (Medlain), а также использован собственный опыт врача-педиатра, специалиста по клинической фармакологии.

Результаты. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и рассматривается в качестве одного из ключевых факторов риска кардиоваскулярных

заболеваний, приводящих к инвалидности и преждевременной смертности среди населения трудоспособного возраста [1]. Распространенность артериальной гипертензии среди детской популяции в Европе документально подтверждена в пределах от 2,2% до 22,0% [2]. Несмотря на важнейший факт, что артериальная гипертензия у детей является серьезной медико-социальной проблемой, на сегодняшний день существуют определенные пробелы в нашем понимании и лечении гипертонии у детей. С увеличением числа случаев выявления и диагностики АГ у детей, определенно возрастет и использование анти-гипертензивных средств.

Выбор препаратов для лечения артериальной гипертензии у детей остается сложной задачей. Это в первую очередь связано с отсутствием крупных, хорошо спланированных педиатрических исследований безопасности и эффективности, ограниченным пониманием фармакокинетики у детей и неизвестным риском длительного воздействия антигипертензивной терапии [3]. Недостаток доказательной базы, касающейся соотношения медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, эффективности антигипертензивных препаратов, а также возможных сроков их применения, создают сложности для адекватной профилактики и лечения АГ, что подчеркнуто в Клинических рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Ассоциации детских кардиологов России по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков [4]. На сегодняшний день больше всего данных в поддержку использования у детей было получено для ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и блокаторов кальциевых каналов (БКК).

Учитывая, что антигипертензивные средства относятся к хроническим лекарственным средствам, уравнивание вероятности и риска длительного воздействия усложняет начало приема этих лекарств ребенком. Например, применение некоторых классов антигипертензивных средств может влиять на минеральную плотность костей (например, петлевых диуретиков) [5], изменяют метаболизм липидов (например, бета-блокаторы и тиазидные диуретики) и/или метаболизм глюкозы (например, бета-блокаторы) [6,7] и коррелируют с повышенным риском злокачественных новообразований (например, блокаторы кальциевых каналов).

Будучи наиболее широко изученным классом, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) являются наиболее часто назначаемым классом антигипертензивных препаратов в педиатрической популяции пациентов как для первичной, так и для вторичной АГ. Несмотря на то, что указанные лекарственные препараты (ЛП) присутствуют на рынке уже несколько десятилетий, данные о безопасности иАПФ у детей остаются ограниченными. Наиболее часто сообщаемые

побочные эффекты при приеме иАПФ как у взрослых, так и у детей включают гиперкалиемию, повышение уровня азота мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, а также гипотензию с более высокой частотой гиперкалиемии и повышенного уровня креатинина в сыворотке, наблюдаемой у новорожденных по сравнению с грудными детьми [8,9]. Известно, что использование иАПФ противопоказано во время беременности из-за серьезного риска врожденных пороков развития, особенно если воздействие продолжается после первого триместра. Наиболее часто сообщаемые фетопатии включают гипокальварию, маловодие, легочную гипоплазию, острую почечную недостаточность и хроническую болезнь почек, а также различные неврологические и сердечно-сосудистые осложнения у плода [10]. Таким образом, иАПФ следует с осторожностью назначать девочкам-подросткам детородного возраста с учетом данных гинекологического анамнеза.

Длительные исследования по безопасности гипотензивных средств у детей и их влиянию на развитие сердечно-сосудистых осложнений отсутствуют. Предпочтение следует отдавать препаратам длительного действия (с 24-часовым контролем АД). Применение других антигипертензионных препаратов для лечения первичной АГ (не-ДБКК, петлевые диуретики, калийсберегающие диуретики, α -АБ, вазодилататоры, препараты центрального действия) в настоящее время не рекомендуется. Эти препараты могут использоваться при лечении некоторых вторичных АГ [4].

Выводы. Анализ современных данных по применению антигипертензионных лекарственных препаратов в педиатрической практике пока не позволяют сформулировать риски длительного (пожизненного) применения препаратов для лечения АГ. Антигипертензионные препараты (иАПФ, БРА, БКК) согласно ряда исследований безопасны для детей в краткосрочной перспективе, но неясно, приводят ли их эффекты к улучшению долгосрочных результатов для детей и подростков. Важно отметить, что большинство исследований по использованию иАПФ, БРА были выполнены у детей в возрасте старше 6 лет. Таким образом, эффекты указанных групп препаратов у более молодых пациентов остаются в клинических испытаниях неизученными, что диктует необходимость проведения исследований по безопасности и эффективности антигипертензионных лекарственных препаратов в данной возрастной детской популяции [3].

Библиографический список

1. Baker-Smith C.M. et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2018; 142(3): 2018-2096.

2. Максимович Н.А., Лукша А.В., Кизелевич А.И. Артериальная гипертензия у детей: современная эпидемиологическая ситуация. *Modern science*. 2020; 5(3): 450-454.
3. Siddiqi N., Shatat I.F. Antihypertensive agents: a long way to safe drug prescribing in children. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(11): 2049–2065.
4. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. и др. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. *Системные гипертензии*. 2020; 17(2): 7-35.
5. Lim L.S. et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med*. 2008;168:735–740.
6. Blackburn D.F., Wilson T.W. Antihypertensive medications and blood sugar: theories and implications. *Can J Cardiol*. 2006;22: 229–233.
7. Deshmukh M. et al. Antihypertensive medications and their effects on lipid metabolism. *Curr Diab Rep*. 2008;8: 214–220.
8. Ku L.C. et al. Best Pharmaceuticals for Children Act – Pediatric Trials Network Steering Committee Safety of enalapril in infants admitted to the neonatal intensive care unit. *Pediatr Cardiol*. 2017;38: 155–161.
9. Schoolwerth A.C., Sica D.A., Ballermann B.J., Wilcox C.S. Council on the Kidney in Cardio-vascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104: 1985–1991.
10. Nadeem S. et al. Renin angiotensin system blocker Fetopathy: a Midwest pediatric nephrology consortium report. *J Pediatr*. 2015;167: 881–885.

И.В. Василевский

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Беларусь

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

Цель работы. На основании новейших литературных данных проанализировать возможности применения в реальной врачебной практике новых подходов к лечению инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19), нацеленных на блокаду цитокинов с учетом результатов изучения иммунопатогенеза новой короновиральной инфекции SARS-CoV-2.

Методы исследования. Проанализированы доступные литературные источники, включая базу данных Pubmed (Medlain), а также использован собственный опыт врача-педиатра, специалиста по клинической фармакологии.

Результаты. Хотя многие факторы инфекции SARS-CoV-2 и ее последствия в настоящее время не совсем ясны, наличие и участие определенных хемокинов, несомненно, имеет решающее значение для развития и прогрессирования COVID-19 [1]. Цитокиновый шторм и часто возникающий синдром высвобождения цитокинов (СВК) являются патофизиологическими признаками инфекции COVID-19, связанных с его наиболее тяжелыми и смертельными случаями [2]. В настоящее время очень часто встречающийся и широко обсуждаемый термин в этом контексте – это так называемый феномен цитокинового шторма, проявляющийся как событие, характеризующееся молниеносной гиперактивностью иммунных клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины, называемое гиперцитокинемией, которая может привести к тяжелой или даже опасной для жизни полиорганной недостаточности [3]. Тяжелая форма новой короновиральной инфекции SARS-CoV-2 характеризуется системным гипервоспалением, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью, часто приводящей к летальным исходам [4].

Критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, а ее проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета, дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИФН γ -индуцируемого белка 10, ИФН α и ИФН β , моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ1), макрофагального воспалительного белка 1 α (МВБ1 α), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритина). Отличие COVID-19-индуцированного вторичного ГЛГ от других форм вирус-индуцированного цитокинового шторма заключается в том, что органом-мишенью при этом варианте цитокинового шторма являются в первую очередь легкие, что связано с тропизмом коронавируса к легочной ткани. Гиперактивация иммунного ответа при COVID-19 часто ограничивается легочной паренхимой, прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной тканью, и ассоциируется с развитием ОРДС [1].

Считается, что основными патологическими эффекторами при COVID-19 являются IL-6 и макрофаги. IL-6 – важный провоспалительный цитокин, обладающий плеiotропным действием. Это вызвано инфекцией или повреждением тканей и быстро вызывает острые реакции, чтобы свести их к минимуму. IL-6 способствует выработке различных белков острой фазы в гепатоцитах и индуцирует дифференцировку иммунных клеток, таких как В- и Т-клетки. Кроме того, IL-6 участвует в метаболизме железа, регулируя гепсидин, что делает микроокружение устойчивым к инфекции. Взятые вместе, IL-6 играет роль в инициации воспалительных реакций и в активации адаптивного иммунитета против инфекции или повреждения [5]. В связи с тем, что на данный момент только разрабатывается этиотропная терапия SARS-CoV-2, актуальным являются клинико-фармакологические подходы к патогенетическому лечению COVID-19, минимизации иммунологических осложнений в виде синдрома активации макрофагов, приводящего к синдрому цитокинового шторма. Именно раннее фармакологическое вмешательство при указанных иммунологических осложнениях уменьшит тяжесть заболевания и смертность при инфекции COVID-19. Учитывая, что вторичный синдром активации макрофагов (MAS)/гемофагоцитарный лимфогистоцитоз (ГЛГ) при COVID-19 является следствием массивной неконтролируемой активации иммунной системы (гипериммунной реакции), спровоцированной острой вирусной инфекцией, пациентам, наряду с симптоматическим и этиотропным лечением, в большинстве случаев должна проводиться патогенетическая иммуносупрессивная терапия [6].

С позиции клинической фармакологии обосновано положение о том, что потенциальная целевая терапия при этом – использование блокаторов и нейтрализаторов IL-6 [7]. В Временных методических рекомендациях МЗ РФ по лечебно-профилактическим мероприятиям при инфекции SARS-CoV-2 указывается, что уже на ранних стадиях гемофагоцитарного синдрома (ГФС) целесообразно назначение человеческих моноклональных антител к рецептору IL-6 (тоцилизумаба или сарилумаба) с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности, ведущей к летальному исходу. Следует заметить, что в течение ряда лет группа ингибиторов биологических эффектов IL-6 была представлена одним препаратом – тоцилизумабом [8]. Новый препарат из этой группы сарилумаб – человеческое моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору IL-6. Сарилумаб специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами IL-6 (IL-6R α) и подавляет IL-6-опосредованную передачу сигнала с вовлечением сигнального белка – гликопротеина 130 (gp130) и сигнальных белков STAT-3. Сарилумаб отличается более выраженной аффинностью в отношении связывания рецептора

IL-6, а также связывает рецептор более стабильно, чем тоцилизумаб. Сарилумаб по своим характеристикам близок к тоцилизумабу, хотя имеются и значимые различия. Так, сарилумаб – это антитело, идентичное человеческому, тогда как тоцилизумаб – гуманизированное антитело, то есть содержащее некоторое количество мышинового белка. Характерной чертой сарилумаба считается отсутствие комплемент-опосредованной и антителозависимой цитотоксичности. Имеется достаточно клинических данных, чтобы заключить, что сарилумаб, как новый представитель класса ингибиторов биологических эффектов IL-6, имеет значительные перспективы для широкого внедрения в практику лечения больных с иммунопатологическими состояниями, включая возникающий ГФС при SARS-CoV-2].

В настоящее время используется несколько подходов для лечения наблюдаемого при инфекции SARS-CoV-2 цитокинового шторма и определенные ожидания связаны с применением лекарственных препаратов, ингибирующих пути JAK. JAK – это внутриклеточная тирозинкиназа, которая опосредует сигналы цитокинов, гормонов и факторов роста. Преобразователь сигнала киназы Janus и активатор пути транскрипции (JAK / STAT) обычно участвует в различных процессах активации цитокинов. Ингибиторы JAK, включая руксолитиниб и барицитиниб, используются для лечения различных аутоиммунных и гематологических заболеваний. Считается, что ингибирование JAK может эффективно подавлять цитокиновый шторм, поскольку оно может неизбирательно подавлять активность многих цитокинов. Подавление JAK при COVID-19 дает два клинических преимущества. Ингибиторы JAK блокируют передачу сигналов цитокинов, тем самым снижая чрезмерные воспалительные реакции, а также проникновение SARS-CoV-2 на ранней стадии инфекции [9]. Как известно, вирус SARS-CoV-2 проникает в организм через рецептор ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE2) на альвеолярных клетках 2 типа в легких, и несколько регуляторов участвуют в опосредовании эндоцитоза и внутриклеточного транспорта через ACE2. AP2-ассоциированная протеинкиназа-1, один из таких регуляторов, является мишенью ингибиторов JAK, особенно барицитиниба. Таким образом, ингибиторы JAK могут препятствовать проникновению и распространению SARS-CoV-2 [10]. Соответственно, некоторые ингибиторы JAK, включая барицитиниб, руксолитиниб и федратиниб, изучаются для лечения тяжелой формы инфекции SARS-CoV-2.

Выводы. В недавних исследованиях различных авторов реализация указанных выше подходов с использованием ингибиторов IL-6 (тоцилизумаба, сарилумаба), ингибиторов IL-1 (анакинры), ингибиторов пути янускиназы (JAK) (барицитиниба) показала многообещающий потенциал для лечения тяжелых форм инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19).

Библиографический список

1. Василевский И.В. Роль цитокинов при инфекции SARS-COV-2 и пути блокады цитокинового шторма. *Здравоохранение. HEALTHCARE.* 2022; 3: 31-41.
2. Pum A. et al. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections—Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules.* 2021; 11 (1): 91.
3. Coperchini F. et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 25–32.
4. Василевский И.В. Генетические факторы человека, связанные с восприимчивостью к инфекции SARS-COV-2 и тяжестью заболевания COVID-19. *Здравоохранение. HEALTHCARE.* 2022; 4: 20-30
5. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(10): a016295.
6. Felsenstein S. et al. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020; 215: 108448.
7. Coperchini F., Chiovato L., Rotondi M. Interleukin-6, CXCL10 and Infiltrating Macrophages in COVID-19-Related Cytokine Storm: Not One for All But All for One! *Front Immunol.* 2021; 12: 668507.
8. Pelaia C. et al. Therapeutic Role of Tocilizumab in SARS-CoV-2-Induced Cytokine Storm: Rationale and Current Evidence. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(6): 3059.
9. Seif F. et al. JAK Inhibition as a New Treatment Strategy for Patients with COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181(6): 467–475.
10. Richardson P. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020; 395(10223 e): 30–31.

*Г.А. Громова, К.С. Игнатъев, К.В. Чекалин, О.В. Лашкова,
Н.Н. Везикова*

ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер»,
г. Петрозаводск
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (ПетрГУ),
г. Петрозаводск

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РАН В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ «СОВРЕМЕННЫМИ» СРЕДСТВАМИ

В 2020 году в ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер» был проведен большой анализ работы персонала с ранами. Также мы

проанализировали пособия, клинические рекомендации, методические рекомендации, нормативные акты по данному вопросу. И пришли к выводу: нет единого алгоритма, используются устаревшие принципы, цитотоксичные препараты. Мы разработали алгоритм ухода за ранами в соответствии с фазой раневого процесса, листы назначений, адаптировали их в МИС, произвели замену лекарственных препаратов и ИМН для ухода за ранами.

Многие доктора прониклись проблемой, изучили наши аргументы, начали работать в соответствии с алгоритмом. Так организовалась команда единомышленников. На этом мы не остановились, и разработали методические рекомендации по уходу за ранами.

Целью нашей работы является подведение итогов работы в соответствии с введением алгоритма в практику, соблюдения основных принципов ухода за раной и использования современных средств и ИМН для ухода за раной.

Методы исследования: сбор фото аргументов и просвещение докторов всех специальностей, описание трудностей практического использования алгоритма и современных средств и ИМН для ухода за раной, освещение положительных сторон.

Безусловно проблема ухода за раной остается актуальной и на сегодняшний день. Развитие и прогрессирование инфекционного процесса в послеоперационном периоде способно не только свести к нулю результат выполненной операции, но и привести к летальному исходу. Лечение хирургических инфекционных заболеваний и послеоперационных инфекционных осложнений требует значительных трудовых и материальных затрат. И проблема резистентности микроорганизмов в данной группе также существует. Все это определяет актуальность проблемы хирургических инфекций, необходимость дальнейшего изучения их этиологии, патогенеза, разработки новых методов диагностики и лечения. Несмотря на успехи современной медицины в этом направлении, появление новых высокотехнологичных методов диагностики, высокоэффективных лекарственных препаратов, постоянное совершенствование оперативной техники, с каждым годом наблюдается увеличение количества таких больных.

Мы не ставим в данной работе освещение теоретических и практических принципов, о которых мы говорили 2020 году. Но мы акцентируем внимание на этиологии и трудностях, чтобы переломить укоренившиеся принципы.

Мы столкнулись с тем, что проблема ухода за ранами напрямую зависит от гигиены рук персонала. И зачастую не весь персонал придает важность гигиене рук перед манипуляциями. Этиологическим фактором по-прежнему остаются руки и нарушение правил асептики и антисептики, как пациента, так и сотрудников ЛПУ. Мы часто слышим от коллег: «а чего их

мыть то, они и так золотые» или «раны нагнаиваются из-за длительной операции и когда хирург из-под маски надышал...». Конечно, это шутка, но пренебрежение гигиеной рук и нарушение утвержденных, регламентированных СанПиНом принципов работы в режимных кабинетах на практике является очень большой проблемой.

В своем алгоритме и на практике мы придерживаемся принципа классификации стадий раневого процесса и сопоставления цвета: черный цвет – некроз, зеленый – инфекция, желтый – фибрин, и эти три цвета характеризуют фазу экссудации. Для фазы грануляции характерен красный цвет, для фазы эпителизации – розовый.

Мы убрали из практики мазевые субстанции, ввели не цитотоксичные средства, а при работе с цитотоксичными – промываем раны изотоническим раствором натрия хлорида. И конечно ввели в практику современные ИМН – «умные» гидрогелевые повязки.

Среди огромного ассортимента повязок, заслуживают внимания «умные» повязки, относящиеся к изделиям медицинского назначения. Стоимость такой «умной» повязки от 50 до 1000 рублей, в зависимости от фазы лечения, размера повязки и производителя.

Как показал практический опыт применения «умных» гидрогелевых повязок раны становились чище (меньше экссудата и критериев местного воспаления) уже через сутки использования! С применением повязок в послеоперационном периоде после пересадок лоскутов тканей исход был намного лучше и быстрее, чем без них. Современные повязки позволяют работать без системной антимикробной терапии. Даже при наличии микроорганизма в ране (с различными его свойствами). Пациенты не испытывали дискомфорт и боль при снятии повязки – это тоже немало важный критерий.

Приведем несколько примеров наших пациентов. Первая пациентка, еще до введения алгоритма, проходила лечение в нашем учреждении по поводу рака кожи. На левой голени язвенный дефект на протяжении всего объема голени и высотой 20 см со слизеподобным отделяемым желто-зеленого цвета. Трудности с психическим статусом ограничивали возможности работы местными средствами (пациентка утверждала, что любое средство вызывает болевой синдром, кроме мази «Календула»). Из раны выделена синегнойная палочка, обладающая резистентными свойствами. Результат очищения раны был достигнут работой раствора и геля 0,1% Ундециленовый амидопропил-бетаин + 0,1% Полигексанида.

Вторая пациентка получала лечение в амбулаторных условиях. Раневой дефект диаметром до 6 см и глубиной до 1 см мы вели на гидрогелевых

повязках и растворе 0,1% Ундециленовый амидопропил-бетаин + 0,1% Полигексанида. Из раны выделена синегнойная палочка, обладающая резистентными свойствами. Результат очищения раны и ее полного заживления был достигнут спустя 50 суток.

Третьей пациентке была выполнена операция в объеме иссечения новообразования с одномоментной пластикой дефекта на волосистой части головы. В послеоперационном периоде применялась гидрогелевая повязка. На третьи сутки послеоперационного периода: лоскут состоятелен, произведена смена гидро-повязки, пациентка выписана. Но спустя 14 дней пациентка вернулась к нам. В поликлинике по месту жительства не смогли разобраться с ее послеоперационной раной. Спустя 14 дней гидрогелевая повязка превратилась в «сухарь». Но нагноения и отторжения лоскута в послеоперационной ране не произошло.

Данное событие подвигло нашу команду на написание методических рекомендаций.

Мы перечислили самые яркие и запоминающиеся примеры ухода и лечения ран из большого количества пролеченных пациентов за указанный период.

На основании проведенного анализа и опыта работы в соответствии с разработанным нами алгоритмом ухода за ранами следует вывод:

- существует смежная проблема гигиены рук персонала, приносящая большие трудности в раневую зону
- отсутствие для всех врачей всех специальностей единого протокола профилактики и лечения раневого процесса
- по-прежнему осведомленность врачей о принципах и особенностях местной терапии низкая
- осведомленность врачей в лекарственных препаратах и ИМН для лечения ран низкая
- устаревшие и осевших принципов «по опыту старших коллег» очень трудно искоренить
- использование цитотоксичных средств
- врачи недостаточно осведомлены об этиологии определенных нозологий и антибиотикорезистентности
- существует проблема отрицания современных методов, отрицания алгоритма

Безусловно в данном вопросе необходимо переломить ситуацию как в отношении алгоритма профилактики и лечения, так и в отношении обеспечения ЛПУ лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения для лечения ран. Успех будет достигнут только при работе в команде.

Библиографический список

1. Российские национальные рекомендации: хирургические инфекции кожи и мягких тканей 2-ое переработанное и дополненное издание, Москва, 2015
2. Стандартные определения случаев госпитальных инфекций (CDC), Санкт-Петербургский медико-социальный Фонд им. В.А.Башенина, 2002
3. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. – Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. – 72 с.
4. Современные принципы лечения гнойных ран: Учебное пособие для слушателей факультета подготовки врачей и ординаторов по специальности «Хирургия»/С.Я. Ивануса, П.Н. Зубарев, Б.В. Рисман, О.А. Литвинов—СПб.: «Онли-Пресс», 2017.—36 с., ил.
5. Местное лечение ран: Учебное пособие для врачей и медицинских сестер / Под ред. Храмилина В.Н. – М.: «Издательство «Проспект», 2012. – 64 с.
6. Гигиена рук медицинского персонала. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2014. – 31 с
7. Местное лечение раневой инфекции. Привольнев В.В., Зубарева Н.А., Каракулина Е.В; КМАХ. 2017 .Том 19.№2
8. Лечение ран. Учебно-методическое пособие для интернов, ординаторов и практических врачей. Завражнов А. А., Гвоздев М. Ю. , Крутова В. А., Ордокова А. А.; Издательство ЦМС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, 2016
9. <https://ewma.org/what-we-do/projects/advanced-therapies-in-wound-management>
10. Стандарты и технологии практической деятельности медицинских сестер. Методические рекомендации профессиональной деятельности медицинской сестры перевязочного кабинета. О.В. Стрельченко, Е.Ю. Орлова, Г.П. Кашуба / под общей редакцией О.В. Стрельченко/ Новосибирск. – ООО «Альфа Ресурс», 2013
11. Основы общехирургических навыков при работе в перевязочной: учеб.- метод. пособие/ В.Н.Бордаков. – Минск: БГМУ, 2014.
12. Региональная анестезия и лечение острой боли. Научно-практический журнал. Издательство «Медицина», 2017, том 11, приложение 1.
13. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации – М.,2014 – 42 с.

Г.А. Громова, Е.С. Обухова, Н.Н. Везикова
ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер»,
г. Петрозаводск
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (ПетрГУ),
г. Петрозаводск

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ РУК И ГАДЖЕТОВ СОТРУДНИКОВ ГБУЗ РК «РОД»

Чистые руки – залог здоровья. В стенах ЛПУ актуальность чистых рук возрастает в разы на всех этапах оказания медицинской помощи. Мы провели исследование рук персонала без предварительной обработки и их гаджетов для получения микробного пейзажа.

Целью исследования мы ставили создание безопасных условий для персонала и пациентов, оперативный эпидемиологический мониторинг ИСМП, включающий определение ведущих факторов риска нозокомиальной инфекции: диагностика фазового состояния эпидемического процесса госпитальных инфекций, анализ за механизмом и процессом формирования госпитальных штаммов и прогнозирования эпидемической ситуации.

Материалы и методы: исследованию подлежали смывы с рук без предварительной обработки и гаджетов персонала (младшие медицинские сестры, медицинские сестры постовые, процедурные, перевязочные, врачи). Забор материала и его исследование проводили согласно МУК 4.2.2942—11. Оценку чувствительности выделенных микроорганизмов к дезинфицирующим средствам проводили согласно МУ 3.5.1.3439-17. 3.5.1. Чувствительность бактерий к антибиотикам определяли с помощью диско-диффузионного метода в соответствии с EUCAST.

Результаты. Согласно Методическим указаниям бактериологическое исследование микробной обсемененности объектов предусматривает определение стафилококков, бактерий группы кишечных палочек (БГКП), сальмонелл, синегнойной палочки.

В наших пробах получены: БГКП, клебсиеллы, золотистые стафилококки, коагулазонегативные и сапрофитные стафилококки, грибы рода кандиды. В разных структурных подразделениях, в разных категориях процентное распределение выделенных микроорганизмов отличается.

В группе врачи для разных отделений микрофлора разнообразна. В отделении реанимации чаще встречается БГКП, в меньшей степени семейство стафилококков. В хирургических отделениях чаще других встречается семейство стафилококков, в одной из хирургий еще и БГКП, но в незначительном проценте. В радиологическом отделении также, как в хирургиях – семейство стафилококков и БГКП. Для врачей поликлиники и

УЗИ-отделения по результатам исследования характерен коагулазонегативный стафилококк. В целом в ЛПУ среди врачей профиль флоры выглядит так: в большей степени – семейство стафилококков, далее БГКП, грибы рода кандиды в 2%.

В группе медицинские сестры для разных отделений также как и в группе врачи – разнообразие микрофлоры. В отделении реанимации и оперблоке чаще встречается БГКП и коагулазонегативные стафилококки. Причем в реанимации больше БГКП, а в оперблоке выявленные микроорганизмы в равном процентном соотношении. В хирургических отделениях чаще других встречается семейство стафилококков. В радиологическом отделении – семейство стафилококков, с большим уделом коагулазонегативных стафилококков. Для медицинских сестер поликлиники и отделения УЗИ по результатам исследования характерен коагулазонегативный стафилококк. В целом в ЛПУ среди медицинских сестер профиль флоры выглядит так: коагулазонегативные стафилококки, сапрофитные стафилококки, БГКП. Для медицинских сестер не характерно выявление грибов рода кандиды и клебсиеллы в чистом виде.

В группе младший медицинский персонал ситуация с разнообразием микрофлоры схожа. В отделении реанимации чаще встречается БГКП. В оперблоке – БГКП, клебсиелла, сапрофитный стафилококк. В хирургических отделениях чаще других встречается семейство стафилококков и грибы рода кандиды. В радиологическом отделении преобладают коагулазонегативные стафилококки. Для персонала поликлиники и отделения УЗИ по результатам исследования характерно выявление семейства стафилококков. В целом в ЛПУ среди младшего медицинского персонала профиль флоры выглядит так: в большей степени – семейство стафилококков, далее БГКП, грибы рода кандиды. Также обращает на себя внимание интересный факт: на телефоне сотрудника выявлены плесневые грибы.

В разрезе отделений. Для отделения ИТАР с учетом всех трех групп профиль флоры выглядит следующим образом: в большей степени БГКП и семейство стафилококков (за счет коагулазонегативных). Для оперблока с учетом двух групп профиль флоры состоит из БГКП и семейства стафилококков (больше сапрофитных). В одной из хирургий с учетом всех трех групп флора представлена семейством стафилококков и грибов рода кандиды. В другой хирургии флора представлена семейством стафилококков, БГКП, грибами рода кандиды. В радиологическом отделении в большей степени – коагулазонегативные стафилококки, в наименьшем количестве БГКП. В поликлиническом отделении с учетом всех трех групп преобладает семейство стафилококков (сапрофитные и коагулазонегативные). В УЗИ отделении флора представлена семейством стафилококков (коагулазонегативные).

В целом для учреждения можно подвести небольшой итог: нет псевдомонад – хороший критерий; превалирует коагулазонегативный стафилококк, за ним сапрофитный стафилококк и БГКП; клебсиеллы в чистом виде за весь период исследования 1, но микроорганизм обладает резистентными свойствами.

Чтобы понимать важность выделенных микроорганизмов и очередной раз подчеркнуть необходимость гигиены рук, необходимо знать основные характеристики выделенных микроорганизмов. Безусловно, выявленные микроорганизмы – условно-патогенные или не патогенные вовсе и являются представителями микрофлоры человека. Но! Не в стенах ЛПУ! Так например, БГКП и клебсиелла в стенах ЛПУ исключительно нозокомиальные микроорганизмы и являются причиной ИСМП. Мы видим это и на свойствах выделенной клебсиеллы. Также не секрет, что в последние годы семейство клебсиелл – беда всех стационаров.

Немного о семействе стафилококков. Золотистый стафилококк в стенах ЛПУ может изменять свои свойства, поэтому и требует особого внимания. Часто является причиной ИСМП. Коагулазонегативные стафилококки насчитывают порядка 30 подвидов. В пределах ЛПУ с учетом его свойств – следует рассматривать как причину ИСМП (в отношении эпидермального стафилококка). Сапрофитный стафилококк относящийся к группе коагулазонегативных, не патогенен вне ЛПУ, но в стенах ЛПУ является причиной ИСМП, в частности ИМВП.

Дрожжеподобные грибки рода кандиды – условно-патогенная флора человека, но для онкологического пациента причина оппортунистических инфекций. Тоже самое касается и плесневых грибов.

Хотелось бы обозначить два немало важных понятия: **резидентная и транзитная флора**. Руки персонала в обоих случаях резервуар и переносчик.

- **Резидентная флора:** кожа для таких микробов «дом», представлена эпидермальным стафилококком, золотистым стафилококком (в условиях ЛПУ), грамотрицательными микроорганизмами (клебселла и энтеробактер), могут жить на коже до нескольких дней, поэтому их считаю «временно резидентными». Резидентные микроорганизмы невозможно смыть, но при правильной обработке рук их количество можно существенно снизить.

- **Транзитная флора:** кожа для таких микробов «гости», приобретается при работе медицинским персоналом, представлена любым микроорганизмом (кишечная палочка, стафилококки, золотистый стафилококк, грибки), чаще всего выявляют золотистый стафилококк и бета-гемолитический стрептококк (в этих случаях необходима санация очага инфекции). Транзитную флору можно легко смыть, живет не более 24 часов, уничтожается при правильной обработке рук.

Немаловажный фактор срок жизни микроорганизмов в окружающей среде ЛПУ. Ациетобактер может жить от 3 дней до 1 года, энтерококки – от 5 дней до 30 месяцев, кишечная палочка – от 1,5 часа до 16 месяцев, клебсиелла – от 2 часов до 30 месяцев, синегнойная палочка – от 6 часов до 16 месяцев, серрация – от 3 дней до 2 месяцев, стафилококки – от 7 дней до 1 года, стрептококки – от 1 дня до 30 месяцев.

Из этого следует, что необходимо тестировать микроорганизмы на чувствительность не только к антибиотикам, но и к антисептикам и дезинфицирующим средствам.

При исследовании чувствительности к дезинфицирующим средствам установлено, что все выделенные микроорганизмы чувствительны к следующим средствам: комплекс кислот молочная и гликолевая оксиэтилдендифосфоновая 0,25% и 0,5%, пероксид водорода 25%, натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты, изопропанол (65%) + пропанол (10%), пропанол, изопропанол. Плесневые грибы не тестировались, ввиду трудности выращивания и требования особых условий.

При изучении чувствительности бактерий к антибиотикам установлено, что все выделенные стафилококки являлись чувствительными к использованным антибиотикам. БГКП были резистентны к цефалексину и ампициллину. Клебсиелла показала свою резистентность ко всем АМП, за исключением амикацина, карбапенемов, цефтазидим/авибактама.

При заборе материала мы столкнулись со следующими трудностями:

- К большому сожалению, не все сотрудники понимают, зачем необходимо тестировать руки на предмет микробной обсемененности на разных этапах (до обработки, во время, после);
- Не все сотрудники понимают эпидемиологические цепочки передачи ИСМП;
- непонимание, что чистые руки – это в первую очередь безопасность ЛИЧНАЯ;
- Не все сотрудники считают необходимым производить гигиеническую обработку рук в соответствии с утвержденными нормами;
- Не все сотрудники понимают, что гигиеническую обработку рук необходимо производить на регулярной основе;
- Боязнь и паника при виде пробирок;
- Некоторые сотрудники при виде исследователей в панике прибегали к истерическому мытью рук и гаджета;
- Не все понимают, что грязные руки и несоблюдение действующих норм санитарно-эпидемиологического режима в ЛПУ приводит к контаминации сотрудников, пациентов, ЛПУ;
- При сохранении проблемы «некорректной гигиены рук», сотрудники и пациенты рискуют стать жертвой нозокомиальных микробов.

На основании проделанной работы мы пришли **к выводам:**

- Руки – это важная часть эпидемиологического процесса ЛПУ;
- Исследование очередной раз подчеркивает важность и необходимость как гигиены рук, так и гаджетов, соблюдения правил асептики и антисептики;
- Результаты исследования позволят продумать на перспективу в отношении изменения/внесения корректив/ разработки иной системы, мероприятий профилактики ИСМП с учётом индивидуального и коллективного риска заражения;
- Подобные исследования необходимо проводить на регулярной основе на разных этапах обработки рук (до обработки, во время, после), а так же во время рабочего процесса;
- Подобные исследования необходимо проводить на регулярной основе, чтобы подавить страх и привить положительную привычку;
- Необходимо акцентировать внимание на данной проблеме, проводить учебы сотрудников на регулярной основе на тему «Эпидемиологические цепочки ИСМП»;

Библиографический список

1. Портал НМО: ИОМ «Антисептическая обработка рук»
2. Федеральные клинические рекомендации «Гигиена рук медицинского персонала» Практические рекомендации по обработке поверхностей
3. Методические указания 2011 года – МУК 4.2.2942—11 Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях
4. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А. «Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном» КМАХ, том 22, № 1, 2020
5. Мальчикова А.О., Клясова Г.А «Формирование биопленок у изолятов *Candida spp.*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями и без опухолей системы крови» КМАХ, том 20, №2, 2018
6. Российские клинические рекомендации. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи, 2018
7. С.В.Яковлев, М.П.Суворова, А.О.Быков «Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии», 2020, Антибиотики и химиотерапия, 65; 5-6
8. <https://www.eucast.org>

*М.А. Додохова¹, И.М. Котиева¹, А.В. Сафроненко¹,
С.В. Шлык¹, Н.В. Дроботя¹, М.С. Алхусейн-Кулягинова¹,
Д.Б. Шпаковский², Е.Р. Милаева²*

¹ ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

² ФГБОУ ВО Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, г. Москва

ОЦЕНКА ГЕМАТОТОКСИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ГИБРИДНЫХ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ В МАКСИМАЛЬНО ПЕРЕНОСИМЫХ ДОЗАХ КРЫСАМ ЛИНИИ W1STAR

Химиотерапия (ХТ) остается одним из основных методов лечения злокачественных новообразований различной локализации и стадийности процесса. При этом большинство препаратов, действуя циклоспецифически, нарушают структуру и синтез ДНК [1], максимальное повреждающее действие оказывают на быстро делящиеся клетки. В эту категорию помимо опухолевых клеток попадают нормальные клетки тканей с высокой регенеративной активностью, в частности клетки костного мозга [2]. Гематологические осложнения противоопухолевой ХТ разной степени выраженности встречаются у 88% больных онкологического профиля [3]. Помимо очевидных инфекционных и геморрагических осложнений [4], серьезным последствием выраженной или продолжительной миелосупрессии становится отсрочка проведения очередного курса лечения или редукция дозы препаратов, что может привести к снижению общей эффективности проводимого лечения [5].

Поиск новых эффективных химиотерапевтических средств для лечения злокачественных новообразований – одна из важнейших задач фундаментальной науки и медицины. Каждый год в России увеличивается число соединений, находящихся на этапах доклинических и клинических испытаний как перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства. В настоящее время активно ведется разработка лекарственных субстанций с противоопухолевым действием на основе органических производных металлов, среди которых большой интерес вызывают соединения олова [6, 7]. Гибридные оловоорганические соединения, содержащие протекторный фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, на моделях солидных переносимых опухолей мышей проявили умеренную противоопухолевую и высокую антиметастатическую активность [8, 9].

Целью настоящей работы явилась оценка гематотоксического потенциала гибридных оловоорганических соединений бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) и ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5) при однократном внутрижелудочном введении в максимально переносимых дозах крысам линии Wistar.

Методы исследования. Исследование проведено на крысах Wistar (самки) весом 190-210 г. Тестируемые соединения (опыт 1 – Me-3; опыт 2 – Me-5) вводили однократно внутрижелудочно через зонд в виде взвеси, полученной путем суспензирования в 1% водном растворе желатина, объемом не более 2 мл. Животным из контрольных групп был введен 1% водный раствор желатина в аналогичных объемах. Эвтаназия животных произведена на гильотине через 14 суток после введения. Забор крови для общего анализа крови был произведен перед декапитацией. Максимально переносимые дозы (МПД) для обеих субстанций были установлены нами при изучении «острой токсичности» методами «фиксированной дозы» и "вверх и вниз" по протоколам OECD и составили 2000 мг/кг (Me-3) и 750 мг/кг (Me-5) [10].

Результаты.

Для проведения исследований была выбрана максимально переносимая доза, то есть наибольшая доза, введение которой в организм не вызывает его гибели, но сопровождается развитием симптомов отравления. По отношению к контрольной группе наблюдались следующие достоверные отличия: в первой группе (опыт 1) – снижение уровня эритроцитов на 23,4%, гемоглобина – на 14%, тромбоцитов на 11,8%; во второй группе (опыт 2) – снижение уровня эритроцитов на 11,2%, гемоглобина – на 9,5%, тромбоцитов на 14,1%.

Выводы.

При введении гибридных оловоорганических соединений бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) и ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5) однократно внутрижелудочно в максимально переносимых дозах крысам линии Wistar через 14 суток были выявлены признаки умеренной и легкой степени гематотоксичности, что позволяет считать целесообразными дальнейшие исследования Me-3 и Me-5 в качестве кандидатов в противоопухолевые средства.

Библиографический список

1. Степанов И.А., Шамеева М.А., Кручинин Д.Б., Бывальцев В.А., Шагдунова И.А. Гематологические нежелательные лекарственные реакции

при использовании ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов и цитостатических препаратов в лечении глиобластомы: систематический обзор Сибирский онкологический журнал. 2020. Т. 19. № 5. С. 121-130.

2. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2007. 1120 с.

3. Салахутдинов Н.Ф., Лаев С.С., Сергеевичев Д.С. Модуляторы нарушения гемопоэза (обзор) Химия в интересах устойчивого развития. 2020. Т. 28. № 4. С. 343-365.

4. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Бликян М.В., Алексеев В.В., Алексеева Н.С., Алексеева Н.А., Лебедев М.А., Котиева И.М. С-реактивный белок при острой соматической боли Цитокины и воспаление. 2013. Т. 12. № 1-2. С. 22-25.

5. Кобилев О.Р. Обоснование и принципы коррекции гематологической токсичности полихимиотерапии злокачественных опухолей Вестник науки и образования. 2019. № 17 (71). С. 68-72.

6. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Сухорукова Н.В., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., Комарова Е.Ф., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений *in vivo* Биофармацевтический журнал. 2021. Т. 13. № 3. С. 30-34.

7. Милаева Е.Р., Додохова М.А., Шпаковский Д.Б., Антоненко Т.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С. Механизмы цитотоксического действия оловоорганических соединений Биомедицина. 2021. Т. 17. № 2. С. 88-99.

8. Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Impact of organotin compounds on the growth of epidermoid lewis carcinoma Research Results in Pharmacology. 2021. Т. 7. № 4. С. 81-88.

9. Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Evaluation of the pharmacological activity of hybrid organotin compounds in a B16 melanoma model in the classical and metronomic administration modes Research Results in Pharmacology. 2022. Т. 8. № 1. С. 85-94.

10. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф., Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Исследование острой пероральной токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20. № 3. С. 73-77.

Н.А. Дубовая, Е.Ю. Бибик

Луганский государственный университет имени Святителя Луки,
Луганск

ПРИМЕНЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СРЕДСТВ И НООТРОПОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

Под термином аритмия понимают любой сердечный ритм, отличный от нормального по частоте, регулярности, проведению импульса и последовательности активаций предсердий и желудочков. Многообразие форм аритмий, трудности их диагностики и лечения представляют проблему для педиатров и кардиологов, которая сегодня считается одной из самых актуальных в детской кардиологии, конкурируя с врожденными пороками сердца [1-3].

Методы: В Луганскую городскую детскую больницу №1 за 2021 год поступило 890 детей и подростков с нарушениями ритма сердца. Чаще всего наблюдались такие группы заболеваний:

1. Миграция водителя ритма (38 детей)
2. Брадикардия (61 ребенок) от 10-16 лет
3. Ускоренный предсердный ритм (5 человек) 12-14 лет
4. Экстрасистолия на фоне органического поражения сердечно-сосудистой системы (кардиты, врожденные пороки, малые аномалии развития сердца)
 - от 0-2 лет (4 детей)
 - от 2-5 лет (23 ребенка)
 - от 5-10 лет (59 детей)
 - от 10-14 лет (68 детей)
 - от 14-18 лет (12 подростков)
5. Феномен WPW (без приступов пароксизмальной тахикардии) – 4 детей: 2 случая 5-7 лет, 2 случая 10-12 лет.
6. Синдром СССУ (59) 6-12 лет.
7. Синусовая тахикардия у детей с метаболическим синдромом (ожирение) при эндокринных заболеваниях (172 человек) 14-16 лет.
8. Нарушение сердечного ритма на фоне вегетативных расстройств – 385 чел. от 10 до 18 лет.

В процессе лечения данных заболеваний дети и подростки были разделены на три группы: при лечении первой группы использовались препараты как базисная терапия ноофен и триметазидин в возрастных дозировках (ноофен по 250мг и предуктал или триметазидин по 35 мг); во второй

группе пациентов были назначены рибоксин по 200 мг и внутривенное введение раствора актовегин по 2 мл; в третьей группе назначалось внутривенное введение 20% раствора пирацетама и пероральное употребление капель элькар. Лечение проводилось в течение двух недель под контролем электрокардиограммы на 8-10 сутки, что позволило оценить эффективность применения назначенной терапии.

Результаты: У детей с вегетативными расстройствами и миграцией водителя ритма на фоне предложенной терапии наблюдалась положительная динамика, а именно восстановление частоты сердечных сокращений, уменьшение количества экстрасистол, восстановление синусового ритма. У детей с нарушениями ритма на фоне врожденных аномалий развития сердца применение ноотропных препаратов оказывало выраженный седативных эффект, что на ЭКГ выражалось в виде нормализации вольтажа зубца Т. У пациентов с брадикардией (а это в основном возрастная категория от 10 до 16 лет, которые посещают спортивные секции) на фоне лечения такими препаратами, как элькар и пирацетам в возрастных дозировках в течение двух недель регистрировался синусовый ритм на ЭКГ с ЧСС 60-80 в минуту. При применении трех комбинаций препаратов у детей с синдромом WPW видимых улучшений на ЭКГ не наблюдалось, но и отрицательного действия препаратов не отмечено. Применения комбинированной терапии у детей с метаболическим синдромом, с изменениями на ЭКГ в виде синусовой тахикардии дало положительный эффект, в результате которого наблюдалось восстановление частоты сердечных сокращений и снижение индекса массы тела.

Выводы. Установлено, что в результате комплексного лечения детей и подростков с нарушениями ритма на фоне вегетативных расстройств наблюдается высокая эффективность при комбинации кардиопротекторных и ноотропных средств. Ноотропные препараты оказывают психомодулирующий эффект, а именно упорядочивает хаотическую повышенную активность нервных клеток, а также положительно влияет на функцию рационального познания, то есть, когнитивные процессы.

Таким образом, ноотропные препараты производные ГАМК способствуют улучшению мозговой деятельности, оказывают выраженный седативный эффект, что в комбинации с кардиотропной терапией даёт желательный и видимый результат на ЭКГ.

Библиографический список

1. Мутафьян О.А. Аритмии сердца у детей и подростков (клиника, диагностика и лечение). СПб.: Невский Диалект 2003: 224с.

2. Мутафьян О.А. Неотложная кардиология детского и подросткового возраста. М.: Фолиант 2013.

3. Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей: учебное пособие / под ред. М.А. Школьниковой, Д.Ф. Егорова. СПб.: Человек, 2012. 432 с.

*О.П. Дуданова¹, А.С. Родина¹, М.Э. Шубина¹, И.В. Курбатова²,
Л.В. Топчиева²*

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»,
г. Петрозаводск

²Институт биологии Карельского научного центра РАН,
г. Петрозаводск

КОЛЛАГЕН ТРЕТЬЕГО ТИПА ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Целью исследования явилась оценка диагностической значимости неинвазивного маркера фиброза – сывороточного коллагена 3 типа (К-3) при разных стадиях развития алкогольного цирроза печени (АЦП).

Материалы и методы. Обследовано 50 пациентов АЦП: мужчин – 28 (56,0%), женщин – 22 (44,0%), в возрасте $55,23 \pm 12,8$ года. Диагноз верифицировался на основании традиционных клинических, лабораторных и инструментальных данных. Стадия компенсации цирроза печени отмечалась у 12 (24,0%) пациентов, стадия декомпенсации – у 38 (76,0%) пациентов. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определялся уровень фрагментов коллагена-3, входящего в состав внеклеточного матрикса, отражающего образование рубцовой соединительной ткани в печени, с применением тест-систем «Kit For Collagen Type III (COL3)» («Cloud-Clone Corp, USA»). Контрольную группу составили 12 здоровых лиц, 7 женщин и 5 мужчин в возрасте $45,2 \pm 12,6$ года. Уровень К-3 у них составил $6,12 \pm 0,73$ нг/мл. Статистическая обработка данных выполнялась с применением программы «Statgraphics plus 2» с использованием U-теста Вилкоксона-Манна-Уитни и рангового коэффициента корреляции Спирмена. Значения $p < 0,05$ принимались за статистически значимые.

Результаты. У пациентов АЦП в стадии компенсации уровень К-3 достоверно превышал таковой у здоровых лиц, составляя $10,50 \pm 2,34$ нг/мл ($p < 0,05$), а при декомпенсации АЦП увеличивался до $17,08 \pm 4,06$ нг/мл ($p < 0,01$). В стадию компенсации АЦП субъективная симптоматика была

очень скудной, пациенты жаловались на слабость, выявлялась желтушность склер, печеночные знаки, пальпировалась увеличенная плотная печень, отмечались незначительные отклонения функциональных печеночных тестов: аланинаминотрансфераза (АЛТ) составила $17,68 \pm 6,68$ Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – $34,4 \pm 15,88$ Ед/л, билирубин – $25,53 \pm 11,25$ мкмоль/л, альбумин – $29,91 \pm 9,06$ г/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – $147,35 \pm 41,26$ Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – $122,2 \pm 88,03$ Ед/л, протромбин – $64,43 \pm 18,83$ %, МНО – $1,44 \pm 0,26$, холестерин – $4,11 \pm 0,54$ ммоль/л, сохранялась почечная функция с уровнем креатинина – $89,00 \pm 38,15$ мкмоль/л и Na – $138,15 \pm 4,80$ ммоль/л. Маркеры воспаления изменялись умеренно – СРП – $9,30 \pm 2,71$ мг/л, СОЭ – $17,84 \pm 5,63$ мм/час. Причиной декомпенсации АЦП являлась активная алкоголизация или алкоголизация плюс бактериальная инфекция. Декомпенсация цирроза печени проявлялась усилением желтухи, появлением или нарастанием асцита, энцефалопатии, гастро-эзофагеального кровотечения. Отмечалось значительное ухудшение функциональных печеночных тестов: АЛТ составила $59,74 \pm 19,38$ Ед/л ($p < 0,05$), АСТ – $135,32 \pm 42,88$ Ед/л ($p < 0,05$), билирубин – $172,29 \pm 36,65$ мкмоль/л ($p < 0,01$), альбумин – $27,84 \pm 1,43$ г/л ($p < 0,05$), ЩФ – $185,58 \pm 32,31$ Ед/л ($p < 0,05$), ГГТП – $349,75 \pm 182,05$ Ед/л ($p < 0,05$), протромбин – $53,47 \pm 7,60$ % ($p < 0,05$), МНО – $1,65 \pm 0,18$ ($p < 0,05$), холестерин – $3,27 \pm 0,94$ ммоль/л ($p < 0,05$), появлялись признаки повреждения почек – креатинин – $110,74 \pm 30,28$ ммоль/л ($p < 0,5$) и гипонатриемия Na – $135,6 \pm 2,18$ ммоль/л ($p > 0,05$). Значительно повышались маркеры воспаления – СРП – $28,78 \pm 12,54$ мг/л ($p < 0,05$) и СОЭ $39,45 \pm 7,84$ мм/час ($p < 0,01$). Уровень К3 коррелировал с показателями гепатоцитарного повреждения – с АЛТ – $r = 0,48$ ($p < 0,01$), АСТ – $r = 0,42$ ($p < 0,01$), билирубином – $r = 0,35$ ($p < 0,01$).

Обсуждение полученных данных. Коллаген-3 является, наряду с коллагенами 1-го и 5-го типов, основным белком интерстициального матрикса, ответственным за развитие фиброза печени [1-5]. Ряд авторов нашли увеличение различных компонентов соединительной ткани при хронических заболеваниях печени различной этиологии, меньше информации о динамике К-3 при разных стадиях АЦП [1-5]. Мы оценивали уровень К-3 при разных стадиях развития АЦП и обнаружили, что в стадию компенсации у пациентов уровень К-3 был не столь высоким, превышая в 1,5-2 раза таковой у здоровых доноров, хотя функциональный резерв печени был снижен и имелись признаки слабого некротически-воспалительного синдрома. То есть существовало определенное гомеостатическое равновесие между избыточным синтезом К-3 звездчатыми клетками, которые приобретали фенотип миофибробластов в условиях воспалительного окружения и окислительного стресса, и распадом данного белка внеклеточного матрикса под

действием тканевых металлопротеиназ. Thiele M. et al. (2021) выявили более высокие уровни К-3 при циррозе печени, достигающие $34,8 \pm 23,1$ нг/мл [4]. При острой декомпенсации АЦП у обследованных пациентов происходил массивный некроз печеночных клеток, о чем свидетельствовал значительный рост ферментов – АЛТ, АСТ, ГГТП. Освобождаемые при некрозе клеточные структуры вызывали активацию купферовских клеток и других иммунцитов, увеличивались маркеры воспаления – лейкоциты, С-реактивный протеин, СОЭ и резко ухудшался функциональный резерв печени – снижался уровень альбумина, протромбина, холестерина. Параллельно отмечался значительный рост К-3, уровень его возрастал в 2,5-3,5 раза по сравнению со здоровыми донорами. Особенно интенсивный характер фиброза отмечают исследователи при алкогольной болезни печени, так как помимо воспаления в его развитии участвует фиброгенный промежуточный продукт этанолового метаболизма – ацетальдегид [2]. Избыточно образующийся фибриллярный коллаген-3 совместно с другими белками внеклеточного матрикса внедряются между гепатоцитами, формируют септы между портальными трактами и центральными венами, нарушая структуру долек печени, откладываются в пространствах Диссе, вызывает облитерацию фенестр и капилляризацию синусоидов [5-7]. Это приводит к ухудшению питания гепатоцитов и к формированию портальной гипертензии. Кроме того миофибробласты, содержащие гладкомышечный актин, вносят динамический компонент в развитие портальной гипертензии [6, 7]. Известно, что не только поврежденные гепатоциты и клетки иммунитета влияют на звездчатые клетки, способствуя изменению их фенотипа, но и звездчатые клетки секретируют провоспалительные цитокины и факторы роста [6]. В результате хронического воспаления и взаимного иницирующего влияния паренхиматозных, иммунных, мезенхимальных клеток процесс фиброобразования становится необратимым, приводя в конечном итоге к развитию печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии и жизнеугрожающих осложнений – асцита, энцефалопатии и кровотечения их варикозно расширенных вен пищевода.

Выводы. Сывороточный уровень коллагена-3 позволяет оценивать степень фиброза печени при АЦП и может служить неинвазивным биомаркером стадии развития АЦП: при компенсированном циррозе его содержание в крови в 1,5-2 раз превышает таковой у здоровых лиц, при декомпенсации цирроза печени его уровень возрастает в 2,5-3,5 раза.

Библиографический список

1. Винницкая Е.В., Дроздов В.Н., Юнусова Ю.М., Варванина Г.Г., Шапошникова Н.А. Петраков А.В и др. Диагностическая значимость сы-

вороточных маркеров фиброза при хронических болезнях печени. Терапевтический архив. 2013; 85(2):27-31.

2. Иванов А.С., Тарасенко Е.В., Гармаш И.В., Мяндина Г.И., Аришева О.С., Желудова Е.М. и др. Влияние маркеров эндотелиальной дисфункции, цитокинового статуса, гена коллагена COL1A1_1 на развитие фиброза печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019; 63(3): 55-63. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.55-63.

3. Thiele M., Johansen S., Gudmann N.S., Madsen B., Kjærgaard M., Nielsen M.J. Progressive alcohol-related liver fibrosis is characterised by imbalanced collagen formation and degradation . Aliment Pharmacol Ther. 2021;54:1070–1080. DOI: 10.1111/apt.16567/

4. Karsdal M.A., Hjuler S.T., Luo Y., Rasmussen D.G.K., Nielsen M.J., Nielsen S.H. et al. Assessment of liver fibrosis progression and regression by a serological collagen turnover profile. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019; 316: G25–G31. doi:10.1152/ajpgi.00158.2018.

5. Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. Mol. Asp. Med. 2019; 65: 37–55. DOI: 10.1016/j.mam.2018.09.002.

6. Delgado M.E., Cárdenas B.I., Farran N., Fernandez M. Metabolic Re-programming of Liver Fibrosis. Cells. 2021; 10 (3604). <https://doi.org/10.3390/cells10123604> .

7. Foglia B., Cannito S. , Bocca C., Parola M. and Erica Novo E. Review ERK Pathway in Activated, Myofibroblast-Like, Hepatic Stellate Cells: A Critical Signaling Crossroad Sustaining Liver Fibrosis. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20: 2700. doi:10.3390/ijms20112700.

В.А. Евтеев, И.С. Семенова, А.Б. Прокофьев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Научный центр экспертизы средств медицинского применения"
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ В-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ ГРУППЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ IN VITRO

По данным Blessy G и соавт., из 133 случаев развития интерстициального нефрита 55% ассоциировано с β -лактамными антибиотиками. [1].

Применение β -лактамных антибиотиков может вызывать развитие оксидативного стресса в клетках проксимальных почечных канальцев, который, в свою очередь, запускает процессы апоптоза.

Различные механизмы индукции апоптоза через мембранные рецепторы или митохондрии сходятся на уровне каспазы-3, поэтому измерение ее активности является одним из наиболее информативных методов выявления апоптоза [2].

Цель: определение активности маркеров апоптоза при транспорте цефалоспоринов на модели клеточной линии НЕК293

Методы исследования

Клеточная культура и условия культивирования

Культура клеток НЕК293 была получена от коллег из НИИ Канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Для подтверждения генетической чистоты был произведен анализ STR-локусов. По результатам проверки по базе АТСС было выявлено 100% совпадение с референсным образцом. В эксперименте использовались клетки 8-10 пассажей.

Культивирование

Клетки культивировали в 12 луночных плашках Costar "Transwell" с мембранными вставками с диаметром пор 0,4 μ m. В качестве культуральной среды использовали модифицированную Дульбекко среду Игла (DMEM; («HyClone», США), 50 ед./мл гентамицина («ПанЭко», Россия) и 0,1 мг/мл пирувата натрия («Santa Cruz», США) при 37°C, 5% CO₂ и относительной влажности 80–85%. В экспериментах использовали культуры в логарифмической стадии.

Лекарственные препараты

В опыте использовались цефалоспорины разных поколений: цефуроксим (Cefuroxime) (II) и цефепим (Cefepime) (IV). Препараты добавлялись в культуральную среду 2 раза в сутки, на протяжении 3 суток в конечных концентрациях: 50, 100, 150 мкг/мл и 30, 60 и 120 мкг/мл – для цефепима.

Для определения маркеров апоптоза применяли флуориметрический тест на каспазы 3/7 [3].

Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

Выделение тотальной РНК из клеток проводилось с использованием реагента "PureZOL" (Biorad, USA) по протоколу, рекомендованному производителем. Во всех экспериментах проводили контрольную реакцию с использованием воды вместо РНК. Реакцию обратной транскрипции проводили в амплификаторе "Терцик-2" (ДНК-Технология, Россия).

Результаты исследований

1. Было показано, что при транспорте субстратов транспортеров органических анионов – цефуроксима и цефепима, увеличивается активность апоптотических факторов, в частности, каспаз 3 и 7, что соответствует данными литературы [4,5]. В связи с этим можно предположить, что процессы, происходящие при транспорте с участием транспортеров органических анионов, могут быть инициаторами апоптоза.

2. Было показано, что активация каспаз 3 и 7 зависит как от концентрации цефалоспорины, так и от времени его воздействия. Данные изменения зарегистрированы через 48 часов при концентрации цефуроксима 100 мкг/мл и через 48 часа при концентрации цефепима 60 мкг/мл.

3. При транспорте цефуроксима понизился уровень экспрессии транспортеров органических анионов OAT1 и OAT3 на 34%, при транспорте цефепима на 42 и 30% соответственно. Данное понижение, параллельно с увеличением активности каспаз, может указывать на участие маркеров апоптоза в регуляции уровня экспрессии данных транспортеров.

Библиографический список

1. Blessy G, Dahea Y, Joy M, Aleksunes L. Xenobiotic transporters and kidney injury. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017 July 01; 116: 73–91.

2. Zeng W., Wang X., Xu P., Liu G., Eden H.S., Chen X. Molecular imaging of apoptosis: from micro to macro. *Theranostics* 2015; 5(6): 559–582, <http://dx.doi.org/10.7150/thno.11548>.

3. Larsen AK, Hall A, Lundsgart H, Moghimi SM. Combined Fluorimetric Caspase-3/7 Assay and Bradford Protein Determination for Assessment of Polycation-Mediated Cytotoxicity. *Methods Mol Biol.* 2019;1943:301-311. doi: 10.1007/978-1-4939-9092-4_19.

4. Paueksakon P, Fogo A. Drug-induced nephropathies *Histopathology*, 70 (1) (2017), pp. 94-108.

5. Wang H, Sun P, Wang C, Meng Q. et al. Pharmacokinetic changes of cefdinir and cefditoren and its molecular mechanisms in acute kidney injury in rats. Royal Pharmaceutical Society, *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2018. pp. 1-10

Т.А. Жиганова², Т.А. Сергеева^{1,3}

Т. А. Жиганова¹ - старший преподаватель кафедры фармакологии и фармации, Северо-Западный Медицинский Университет им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, врач-клинический фармаколог многопрофильного медицинского центра «Династия», г. Санкт-Петербург

Т.А. Сергеева – доцент кафедры фармакологии и фармации, Северо-Западный Медицинский Университет им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, врач-клинический фармаколог ФГБУЗ Санкт-Петербургской больницы Российской академии Наук, г. Санкт-Петербург

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ЦИТОХРОМОВ CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 И P-ГЛИКОПРОТЕИНА MDR(C3435T) У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К АНТИДЕПРЕССАНТАМ И АНТИПСИХОТИКАМ: РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Целью исследования явилось изучение частоты полиморфизмов генов, влияющих на фармакокинетику психотропных препаратов: цитохромов CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 и р-гликопротеина MDR (C3435T) у пациентов с фармакорезистентностью (развитие побочных эффектов и/или неэффективность) к терапии антипсихотиками и антидепрессантами (ФР АП/АД).

Методы: В исследовании участвовало 119 пациентов с диагнозом шизофрении, большого депрессивного расстройства, шизоаффективного расстройства и др. с выявленной ФР АП/АД. Критериями ФР считали пациентов, получивших не менее 2 курсов терапии АП/АД в терапевтических дозах, курсом не менее 6 недель, без достижения необходимого клинического эффекта или при развитии побочных эффектов препаратов, что препятствовало дальнейшей успешной фармакотерапии.

Пациентам проводилось фармакогенетическое тестирование в медицинской лаборатории «МедЛаб», (г. Санкт-Петербург). В лаборатории проводили забор крови с определением полиморфизмов генов цитохромов CYP2D6 (*1, *3, *4, *5), CYP1A2 (*A, *F, *C) и CYP2C19 (*1, *2, *3, *17) и гена р-гликопротеина MDR1 (C3435T), Полученные результаты сравнивали с опубликованными результатами здоровой популяции европейской части России с применением критерия χ^2 в программе VassarStats [1].

Результаты

В исследовании приняли участие 64 мужчин и 55 женщин от 18 до 70 лет, средний возраст 33 года, медиана – 32 года, с ФР к терапии АП/АД.

Частота генотипов и аллелей генов, статистически достоверно отличающаяся от здоровой популяции РФ [2, 3, 4,5], представлена в таблицах 1 и 2, соответственно.

Таблица 1. Частота генотипов CYP1A2, CYP2D6 и CYP2C19 у пациентов ФР к АП/АД по сравнению со здоровой популяцией РФ

Генотип	Частота генотипа, ФРП		Здоровая популяция РФ [2, 3, 4, 5]		P*	OR (95%CI)
	n/N	%	n/N	%		
CYP1A2						
*1A/*1A	47/116	40,5	52/304	17.1	<0.001	3.3 (2,0-5.0)
*1F/*1F	5/116	4,3	104/304	34.2	<0.001	0.008 (0.03-0.22)
CYP2D6						
*1/*1	65/119	56,3	242/352	68.7	0.006	0.55 (0.36-0.84)
CYP2C19						
*1/*1	39/119	32,8	228/290	78.6	<0.001	0.13 (0.08-0.21)

Таблица 2. Частота аллелей генов CYP1A2, CYP2D6 и CYP2C19 у пациентов ФР к АП/АД по сравнению со здоровой популяцией РФ

Аллель	ФР АП/АД		Здоровая популяция РФ [2, 3, 4, 5]		P*	OR (95%CI)
	n/N	%	n/N	%		
CYP1A2 аллель						
*A	158/232	68.1	252/608	41,5	<0.000 1	3.02 (2.19-4.15)
*F	71/232	30,6	356/608	58,5	<0.000 1	0.31 (0.22-0.43)
CYP2D6 аллель						
*1	147/238	61,8	512/580	88,3	<0,001	0,22 (0.15-0.31)

Выводы

По сравнению со здоровыми пациентами европейской части Российской Федерации у ФР пациентов к АД/АП выявлено статистически достоверное:

1. Снижение частоты встречаемости:
 - а. генотипа экстенсивного метаболизатора (*1/*1) цитохрома CYP2D6 (в 1,2 раза) и снижение частоты «дикого» аллеля (*1) в 1,4 раза;
 - б. генотипов экстенсивного метаболизатора цитохрома CYP2C19 (в 2,3 раза);
 - с. генотипа ультрабыстрого метаболизатора (*1F/*1F) цитохрома CYP1A2 (в 7,9 раза) и аллеля (*F) в 1,9 раза.
2. Повышение частоты встречаемости генотипа экстенсивного метаболизатора цитохрома CYP1A2 (в 2,4 раза) и дикого аллеля (*A) в 1,6 раз.
3. Результаты частоты генотипов гена MDR не отличались от значений русской популяции.

Выявленные отличия в генотипах ферментов цитохромов позволяют использовать группу пациентов с ФР к АП/АД для эффективного применения ФГ тестирования для коррекции терапии и выбора эффективного препарата с учетом результатов ФГ тестирования.

Библиографический список

1. vassarstats.net
2. Korytina G, Kochetova O, Akhmadishina L, *et al.* Polymorphisms of Cytochrome P450 Genes in Three Ethnic Groups from Russia. *Balkan Med J* 2012; 29(3): 252-60.
3. Gra O, Mityaeva O, Berdichevets I, *et al.* Microarray-based detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1, and AB0 allele frequencies in native Russians. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14(3): 329-42.
4. Gaikovitch E, Cascorbi I, Mrozikiewicz P, *et al.* Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(4): 303-12.

Н.В. Иванова, А.В. Повторейко

ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет», г. Псков
ГБУЗ Псковская областная клиническая инфекционная больница, г. Псков

ПАНДЕМИЯ COVID-19 И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ. РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

В настоящее время устойчивость к антибиотикам возрастает до угрожающе высоких уровней и является глобальной проблемой систем здраво-

охранения разных стран. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) неоднократно призывала к действиям по борьбе с растущей глобальной устойчивостью к антибиотикам, включив устойчивость бактерий в список 10 наиболее серьезных угроз человечеству [1]. В 2020 г. человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пандемия COVID-19 серьезно сказалась на использовании антибактериальных препаратов, и, как итог, объемы потребления продемонстрировали сильнейший рост. Использование антибиотиков стало бесконтрольным из-за применения их в схемах лечения COVID-19 при отсутствии критериев их назначения при данной инфекции [3]. Рекомендация относительно необходимости учета локального уровня резистентности патогенов к антибактериальным препаратам появилась только в 11 версии Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 11 от 07.05.2021. Нельзя не отметить еще один крайне важный момент с точки зрения рациональной антибиотикотерапии. Системные антибиотики в России, как и в большинстве развитых стран мира, относятся к лекарственным препаратам рецептурного отпуска, однако это требование далеко не всегда соблюдается [2]. Изучение региональных особенностей факторов развития устойчивости микроорганизмов к различным антибактериальным препаратам имеет огромное значение для формирования локальной доказательной базы по трендам устойчивости к антибиотикам [4].

Цель работы: изучить региональные факторы развития устойчивости к антибиотикам в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалом для проведения анализа послужили данные о реализации противовирусных, антимикробных препаратов (АМП) в розничном сегменте в Государственном предприятии Псковской Области (ГППО) «Фармация» за 2019 и 2020 годы, оценивалась общая структура приобретенных населением АМП в стоимостном и натуральном выражении, структура ассортимента закупленных АМП. Статистическая обработка данных проведена при помощи программы STATISTICA 99, версия 5,5А. Также проанализированы локальные данные WHONET микробиологического мониторинга ГБУЗ Псковская областная клиническая инфекционная больница об этиологии возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций в пандемический период.

Результаты проведенного исследования дали возможность выявить, что в 2019 г. аптеками ГППО «Фармация» г. Пскова было реализовано 5364 упаковок лекарственных препаратов, из них: азитромицина – 162 упаковки, амоксициллина – 528, кларитромицина – 102, левофлоксацина – 81, цефтриаксона – 855, анаферона – 318, кагоцела – 627, осельтамивира – 45,

римантадина – 1350, умифеновира – 213, эргоферона – 405. В ходе контент-анализа установлено, что общий ассортимент на 57,7% приходился на противовирусные препараты, 10,1% на иммунокорректирующие средства, 32,2% – на АМП. В 2020 году данный ассортимент был представлен следующими позициями: азитромицин – 9897 упаковок, амоксициллин – 4563, кларитромицин – 690, левофлоксацин – 357, цефтриаксон – 3909, анаферон – 672, кагоцел – 3264, осельтамивир – 231, римантадин – 3963, умифеновир – 1131, эргоферон – 1293. В ходе контент-анализа установлено, что общий ассортимент в 2020 году на 35% приходился на препараты противовирусной терапии, 6,1% на иммунокорректирующие средства, 58,9% – на АМП. Объём аптечных продаж АМП в 2020 году в натуральном выражении увеличился в 11,2 раза по отношению к 2019 году. Наиболее сильный рост зафиксирован в отношении потребления макролидов за счет многократного повышения использования азитромицина, уровень продаж которого увеличился более чем в 61 раз по сравнению с допандемическим периодом. Среди антибиотиков класса пенициллинов наиболее существенно вырос уровень потребления амоксициллина – в 9 раз. Аналогичный тренд к увеличению объема продаж отмечается и для антибиотиков цефалоспоринового ряда. Наиболее существенно на фоне пандемии COVID-19 повысилось потребление цефтриаксона – в 4,6 раза. Внутри класса фторхинолонов абсолютным лидером являлся левофлоксацин, уровень потребления которого на фоне пандемии четырехкратно увеличился.

Возникший в 2020 году немотивированный спрос в аптечном сегменте на антибиотики (как лекарственные препараты по антиковидной номенклатуре) был проанализирован нами в разрезе оценки динамики распространения новой коронавирусной инфекции. Повышенный спрос на противовирусные и иммуномодулирующие препараты, отмеченный в декабре 2019 года предположительно связан с эпидемическими подъёмами ОРВИ и гриппа. В апреле 2020 года в Пскове более чем в 6 раз в сравнении с предыдущим месяцем выросли продажи препаратов данных групп, а также АМП. На динамике продаж сказались новости об ухудшении ситуации с распространением в регионе нового патогена COVID-19, что подтверждает предположение о связи пиков повышенного спроса на АМП с началом пандемии новой коронавирусной инфекции и обеспокоенностью общества перед лицом новой инфекции.

Следует отметить, что по данным микробиологического мониторинга ГБУЗ Псковская областная клиническая инфекционная больница, установлено, что наиболее актуальными возбудителями, бактериальной ко-инфекции при COVID-19 были *Staphylococcus aureus* (6%), *Klebsiella spp.* (4,2%), *Streptococcus pneumoniae* (1,2%), а также микроорганизмы группы ESCAPE, причем большинство госпитализированных пациентов с COVID-19 ранее

получали лечение антибиотиками широкого спектра действия, что создает предпосылки для формирования антибиотикорезистентности основных видов микроорганизмов, циркулирующих в стационарах.

В результате исследования были сделаны следующие выводы:

1. Пандемия COVID-19 серьезно сказалась на использовании АМП в розничном и госпитальном сегментах, объемы потребления продемонстрировали выраженный рост. Наиболее значительно эти изменения затронули антибиотик класса макролидов азитромицин, уровень продаж которого увеличился более чем в 61 раз по сравнению с допандемическим периодом. Сходные тенденции продемонстрировали амоксициллин, цефтриаксон и левофлоксацин.

2. Недостаточные меры контроля розничного отпуска антибиотиков привели к неограниченному безрецептурному доступу к данной группе препаратов и созданию условий для прогрессирования антибиотикорезистентности.

3. Указанные проблемы отражают лишь общие факторы развития антибиотикорезистентности в регионе и требуют дальнейшего изучения. Рационализации антибиотикотерапии в стационарах будет способствовать внедрение программ контроля антимикробной терапии (СКАТ). Стратегические вопросы рационального применения АМП в амбулаторной практике можно решить только при мониторинге локальных данных антибиотикорезистентности, усилении мер контроля за отпуском данного класса препаратов.

Библиографический список

1. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н.И., Воронин Е.М. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(3): 133–138.

2. Данилов А.И., Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты. *Клиническая фармакология и терапия*, 2017, 26 (5), 6-9.

3. Карноух К.И., Лазарева Н.Б. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара. *Медицинский Совет*. 2021;(16):118-128.

4. Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра. // *КМАХ*. 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostanovit-tempy-rosta-antibiotikorezistentnosti-mikroorganizmov-segodnya-dat-shans-na-vyzhivanie-chelovechestva-zavtra> (дата обращения: 23.08.2022).

Э.Ш. Карташова, Г.А. Батищева, Е.Ю. Поединок, С.И. Ловягина
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Воронежский государственный
медицинский университет», Воронеж
ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» на ст. Воронеж-1

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Боль в спине, которая объединяет широкий спектр нарушений состояния костных и мышечно-связочных структур позвоночника, занимает второе место по частоте обращений за медицинской помощью. Известно, что боль вызывает активацию симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а преобладающее влияние симпатической нервной системы ведет к увеличению частоты сердечных сокращений и повышению АД [1]. В терапии АГ в настоящее время используют 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ (иАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики, антагонисты кальция (АК), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [2]. Сочетание у пациента артериальной гипертензии и болевого синдрома обуславливает необходимость комбинированной терапии. Это особенно важно при назначении антигипертензивной терапии и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые способствуют выработке вазоконстрикторных веществ и повышению АД [3]. Важным аспектом метаболизма лекарственных препаратов является индивидуальный фармакологический ответ, при этом оптимальные сочетания антигипертензивных препаратов разрабатываются с учетом многоцентровых клинических исследований и представлены в клинических рекомендациях [1].

Цель исследования – изучить достижение целевых значений артериального давления при фармакотерапии артериальной гипертензии на фоне лечения хронического болевого синдрома.

Материалы и методы. Под наблюдением было 56 пациентов, страдающих артериальной гипертензией на фоне хронического болевого синдрома, госпитализированных в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Воронеж» в 2022 г. с диагнозом «боль в спине», давность болевого синдрома превышала 3 месяца.

Пациентам при поступлении было проведено СМАД; измерение центрального АД; определение скорости пульсовой волны и сосудистого возраста (программа VPLab), анкетирование с использованием опросников тревоги и депрессии HADS, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Стати-

стическая обработка результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excell (2019 г). Качественные и порядковые данные представлены в виде абсолютных значений и процентов.

Результаты. В исследование включено 56 пациентов, страдающих болью в спине и артериальной гипертензией, средний возраст $56,3 \pm 1,8$ лет. Среди пациентов преобладали женщины – 44 человек (78%), мужчин было 12 человек (22%), длительность госпитализации 10 койко-дней.

Фармакотерапия болевого синдрома включала прием нестероидных противовоспалительных препаратов (мелоксикам 1,5 мл в/м), миорелаксанты (толперизон 150 мг 3 р/д), витамины группы В, глюкокортикоиды (дексаметазон в/м 3 дня по 12 мг, затем 3 дня по 8 мг).

В зависимости от антигипертензивной терапии пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n=24) принимала амлодипин 10 мг/сут в сочетании с индапамидом 2,5 мг/сут, 2-я группа (n=28) лозартан 100 мг/сут и индапамид 2,5 мг/сут.

Средний уровень показателя выраженности болевого синдрома шкале ВАШ составил в 1 группе $4,8 \pm 0,4$, а во второй группе – $4,5 \pm 0,3$ баллов. Динамика лечения болевого синдрома в обеих группах наблюдения на фоне приема НПВП, глюкокортикоидов, миорелаксантов, витаминов группы В была одинаково эффективной со снижением оценки по шкале ВАШ $2,2 \pm 0,2$ и $2,4 \pm 0,13$ баллов соответственно.

Измерение АД при выписке из стационара показало, что в первой группе при сочетании амлодипина и индапамида происходило достоверное снижение систолического АД, по сравнению с исходными значениями, на $11 \pm 2,8$ мм рт ст ($p < 0,001$) и диастолического артериального давления на $1,5 \pm 0,3$ мм рт ст.

В группе пациентов, получавших лозартан и индапамид, показано менее выраженное снижение систолического давления на $5 \pm 1,6$ мм рт ст при увеличении диастолического давления на $1,3 \pm 0,6$ мм рт ст, по сравнению с исходными показателями.

Примечательно, что по оценке данных анкеты HADS и ВАШ у пациентов второй группы показатели тревоги были выше, чем у пациентов первой группы. Показатели тревожности $8,7 \pm 0,2$ и депрессии $6,5 \pm 0,12$ баллов, по сравнению с $6 \pm 0,2$ и $5,3 \pm 0,14$ баллами соответственно для пациентов 1-ой группы.

Выводы. Пациенты с артериальной гипертензией и длительным, более 3 месяцев, болевым синдромом, получавшие НПВП, глюкокортикоиды, витамины группы В и миорелаксанты при равной эффективности терапии боли, по данным ВАШ, показали достоверное снижение показателей АД в группе пациентов, принимавших амлодипин и индапамид, в отличие от пациентов, получавших лозартан и индапамид. Следовательно, при сочетании

артериальной гипертензии и болевого синдрома для снижения АД предпочтительна комбинированная терапия, включая назначение амлодипина и индапамида.

Библиографический список

1. Симхес Ю.В., Вышлова И.А., Карпов С.М. Артериальная гипертензия и хроническая боль в спине. Российский журнал боли. 2019; 17 (1): 57–59. DOI:10.25731/RASP.2019.01.10
2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, №3. С.149-217. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
3. Никифоров Р. В., Шевцова В. И., Зуйкова А. А. Оценка прогипертензивного влияния мелоксикама на показатели артериального давления // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9. – №. 1 (45).

В.Н. Катюхин

МУ РЕАВИЗ, МЦ Евромедика, Санкт-Петербург.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТВИРУСНЫХ (ПОСТКОВИДНЫХ) АРТРАЛГИЙ

Проявления поствирусных (постковидных) осложнений с артралгиями стали постоянным явлением в общетерапевтической практике. Очень быстро, практически в течение полугода после возникновения пандемии, Всемирная Организация Здравоохранения внесла срочные изменения в международную классификацию болезней 10-го и 11-го пересмотров, добавив в них коды, необходимые для учета пациентов, перенесших заболевание COVID-19 с положительным результатом полимеразной цепной реакции или без серологического подтверждения. Кроме этого, в Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10) были внесены дополнения, в связи с результатами исследований течения и последствий перенесенного заболевания COVID-19. Добавлены такие коды, как: U08.9 – личный анамнез COVID-19 неуточненный и U09.9 – состояние после COVID-19. При этом U08.9 обозначает ранние эпизоды коронавирусного заболевания, как подтвержденного, так и потенциального, влияющие на здоровье человека. Код U09.9 позволяет связывать состояние пациента с ранее перенесенным заболеванием COVID-19. Его применяют при отрица-

тельных тестах на коронавирус, хотя и с заболеванием в анамнезе. Помимо этого, в МКБ-10 вошли коды, описывающие состояния, характерные для мультисистемного воспалительного синдрома, как имеющего прямую связь с COVID-19, так и неуточненного. В нашей стране Минздрав России своим письмом № 13-2/И/2-4335 от 8 апреля 2020 года также довел до региональных ЛПУ, федеральных учреждений здравоохранения, ФМБА, ФНС и Росстата такую информацию. Это дает возможность, в частности, трактовать продолжающиеся после острой фазы артралгии постковидными осложнениями и отрабатывать эмпирически обоснованные дифференцированные подходы в лечении таких больных с учетом индивидуальной переносимости и эффективности.

Цель исследования: определить наиболее эффективные подходы к дифференцированному лечению острых и затяжных артралгий после перенесенной вирусной (КОВИД-19) инфекции.

Материал, методы и результаты исследования: под наблюдением были 22 больных (8 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 19 до 44 лет с осложнениями в виде артралгий после перенесенного заболевания ОРВИ или клинически выраженного КОВИД-19. Длительность суставного болевого синдрома была от одной недели до двух месяцев. Такие проявления были впервые в жизни и включали артропатии фаланг пальцев рук (14 больных), стоп (4), коленных (8) и локтевых суставов (4). Серологические данные (ПЦР-реакции) были отрицательными во всех случаях, у 12 больных при физикальном исследовании оставались остаточные проявления легочных поражений (после бронхоолита, интерстициальных воспалений, перенесенной пневмонии). Показатели общего анализа крови не отражали текущего воспаления, С-реактивный белок был повышен у 9 больных (в среднем 9,2 ммоль\л), на верхней границы нормы (5,0 ммоль\л) – у 4 и у остальных – не превышающим параметры нормальных значений. Ревматоидный фактор выявлен положительным лишь у 3 пациентов, что позволило верифицировать нозологии у всей группы как воспалительные (поствирусные) артропатии.

Лечебная тактика врача на этапе активной противовоспалительной терапии была в виде трех подходов:

Применяли короткие курсы преднизолонотерапии у 4 больных (не имеющих противопоказаний для назначения ГКС). Обязательным условием было исключение всех тлеющих или ранее перенесенных активных инфекций. Ежедневно утром после еды они принимали 20 мг препарата, с уменьшением числа таблеток на одну каждые три дня до полной отмены. Такой подход обеспечил выраженный лечебный эффект со значительным уменьшением проявлений артралгий, что позволило далее перейти на вторую схему лечения.

Второй подгруппе (8 больных) с самого начала использовали амелотекс (мелоксикам, новалис) по 15 – 7,5 мг один раз в день в обед или найз (100 мг) два раза в день на протяжении 1 – 2 недель. Основным условием назначения нестероидных противовоспалительных препаратов было отсутствие дигестивных жалоб и хорошей индивидуальной переносимости. Противовоспалительный и анальгетический эффекты обычно были отмечены после 5 – 7 дней приема препарата, что позволило снижать первоначальную дозировку. Однако три пациента вынуждены были дополнительно принимать ингибиторы кислотности желудка для профилактики гастралгий. После значительного снижения всех явлений артропатии (обычно через 10 дней, две недели) все больные также заканчивали лечение по второй схеме лечения.

Третья подгруппа (10 пациентов) получила курсы инфузионной озонотерапии по индивидуальным схемам дозирования в количестве 5-7 сеансов, проводимых через один, два дня. Эти больные с самого начала имели отрицательное отношение к предлагаемым вышеуказанным медикаментозным препаратам и настаивали на каком-то новом подходе к лечению. Для насыщения 200 мл физиологического раствора использовали отечественный аппарат «Медозонс-БМ» с подачей чистого кислорода из газового оксигенатора. Обычно применяли ступенчатый метод барботирования, начиная от 800 мкг/л и постепенным насыщением до концентрации 1500 мкг/л, исходя из гемодинамических показателей. Такой подход обеспечил быстрый (уже после двух, трех инфузий) противовоспалительный эффект с небольшими остаточными болевыми явлениями при движениях суставов.

Естественно, что все три применяемые лечебные методики давали коротко выраженный противовоспалительный эффект, который лишь у пяти был достаточным, на чем они и закончили лечение. У 17 пациентов необходимо было усилить достигнутое улучшение длительным применением эффективных противовоспалительных медикаментов. Десять человек (4 мужчины и 6 женщин) продолжили лечение в виде приема гидроксихлорохина (плаквенила) по 200 мг на ночь один раз в сутки и отметили значительное облегчение (после периода полного насыщения) через 20-40 дней от начала терапии. Период эффективной курсовой терапии до полного отсутствия артралгий у них составил немногим менее одного года. Семь больных (3 мужчины и 4 женщины) поддерживающую противовоспалительную терапию продолжили применением метотрексата-СЗ. Начальная доза составила 7,5 мг один раз в неделю. Через шесть недель, после значительного уменьшения проявлений артралгий, она составила 5 мг. Еще через такой же период была уменьшена до наименьшей возможной (2,5 мг). При отсутствии болей в суставах препарат был отменен полностью.

Выводы: 1) Лечение поствирусных (постковидных) артралгий требует дифференцированного подхода к начальной и поддерживающей терапии.

2) В зависимости от клинического течения острых артралгий целесообразно для лечения применять короткие курсы глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов или инфузионной озонотерапии.

3) Для эффективного долечивания поствирусных (постковидных) артралгий следует использовать гидроксихлорохин (плаквенил) или метотрексат.

Т.Е. Котельникова, Г.А. Батищева, Н.Ю. Гончарова, Э.Ш. Карташова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет», Воронеж
ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» на ст. Воронеж-1

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛИЦ ОПЕРАТОРСКИХ ПРОФЕССИЙ: РИСК ВЛИЯНИЯ НА ПРОФЕССИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

Наиболее распространенным заболеванием среди работников локомотивных бригад является артериальная гипертензия, что подтверждено результатами исследований [1,2,5]. Наряду с традиционными факторами риска болезней органов кровообращения (курение, гиподинамия, избыточный вес) у машинистов и помощников машинистов имеются профессиональные факторы (ночные смены, вибрация, шум, стрессовые ситуации), которые способствуют повышению АД [2,4]. Работа на железнодорожном транспорте требует высокой скорости реакции на внешний стимул (звуковой, зрительный раздражитель), что связано комплексным воздействием на организм и влияет на безопасность движения поездов. Динамичное развитие железнодорожного транспорта в современных условиях делает актуальным вопрос сохранения профессиональной пригодности работников локомотивных бригад. Появление патологии сердечно-сосудистой системы ведет к прогрессированию заболевания и возможности профессиональной непригодности. Особенностью фармакотерапии лиц операторских профессий является высокий риск влияния препаратов на профессионально значимые функции, что отмечены в проводимых ранее исследованиях [1,5]. Не менее

важное значение для работников локомотивных бригад имеет появление болевого синдрома опорно-двигательного аппарата, что связано с длительным нахождением в определенной позе, вероятностью переохлаждения в пути следования поездного состава, Необходимость применения препаратов группы НПВП для устранения болевого синдрома в этой профессиональной группы достаточно распространена. Актуальное значение имеет изучение динамики показателей скорости зрительно-моторных реакций при терапии артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта, проводимой согласно клиническим рекомендациям [3] на фоне лечения хронического болевого синдрома

Цель исследования – контроль скорости зрительно-моторных реакций при терапии артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта при лечении хронического болевого синдрома.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 28 пациентов, страдающих артериальной гипертензией, госпитализированных в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Воронеж» в 2021-2022 г. с диагнозом «боль в спине». Среди наблюдаемых пациентов 18 человек являлись работниками локомотивных бригад (машинисты, помощники машинистов), 10 человек работали на железнодорожном транспорте (дежурные по станции, работники ремонтных депо), средний возраст $47,3 \pm 1,8$ лет, среди пациентов преобладали мужчины.

Всем пациентам при поступлении было проведено СМАД, измерение центрального АД; определение скорости пульсовой волны и сосудистого возраста (программа VPLab), скорость зрительно-моторных реакций, включая простую и сложную реакцию (прибор «Психофизиолог»).

Фармакотерапия болевого синдрома включала прием нестероидных противовоспалительных препаратов (мелоксикам 1,5 мл в/м), миорелаксанты (толперизон 150 мг 3 р/д), витамины группы В, вазоактивные препараты (пентоксифиллин), средства метаболической терапии (тиоктовая кислота), длительность курсовой терапии составила 10 койко-дней. Антигипертензивная терапия проводилась препаратами амлодипин 10 мг/сут в сочетании с индапамидом 2,5 мг/сут. Статистическая обработка результатов проводили, используя программу Microsoft Excell (2019 г).

Результаты. Наблюдение пациентов, госпитализированных в неврологическое отделение с артериальной гипертензией и болевым синдромом показало, что средний уровень выраженности болевых проявлений по шкале ВАШ при госпитализации составил $4,8 \pm 0,4$ баллов. Динамика болевого синдрома на фоне приема НПВП, миорелаксантов, витаминов группы В, тиоктовой кислоты и петоксифиллина позволила получить снижение боли с оценкой по шкале ВАШ до $2,2 \pm 0,2$ баллов ($p < 0,001$).

Измерение АД на фоне фармакотерапии показало, что при сочетании амлодипина и индапамида происходило достоверное снижение систолического АД, по сравнению с исходными значениями, на $14 \pm 2,3$ мм рт ст ($p < 0,001$) и диастолического артериального давления на $2,5 \pm 0,2$ мм рт ст.

Однако контроль показателей скорости реакции выявил негативные изменения времени выполнения теста с увеличением времени простой зрительно-моторной реакции на 10-12% и сложной зрительно-моторной реакции на 8-14% у 16 пациентов (57%). Полученные данные указывают на необходимость контроля влияния фармакотерапии на скорость реакции, что имеет значение для профессиональной деятельности машинистов локомотивов.

Выводы. Пациенты с артериальной гипертензией и болевым синдромом, получавшие НПВП, витамины группы В, миорелаксанты, тиоктовую кислоту на фоне эффективной терапии боли и снижения показателей АД при терапии препаратами амлодипин и индапамид, показали снижение скорости зрительно-моторной реакции у 57% пациентов, что проявлялось удлинением времени выполнения тестов. Данный результат подтверждает необходимость контроля профессионально значимых психофизиологических функций при фармакотерапии работников железнодорожного транспорта.

Библиографический список

1. Батищева Г.А., Гончарова Н.Ю., Чернов Ю.Н., Любавская С.С., Котельникова Т.Е. Лекарственные препараты и операторская деятельность. – Воронеж, изд-во «Истоки», 2018. – 180 с.
2. Жидкова Е.А. Модифицируемые факторы риска у работников локомотивных бригад /Е.А. Жидкова, Е.М. Гутор, Н.Б. Найговзина, К.Г. Гуревич // Профилактическая медицина. – 2019. – Т.22, №1. – С.74-78
3. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №3. – С.149-217.
4. Старокожева А.Я. Роль стресса в развитии сердечно-сосудистой патологии в экстремальных профессиях // Н.В. Орлова, А.Я. Старокожева, А.В. Тимощенко // Современная поликлиника. Медицинский алфавит. – 2019 – № 2 – С.42-44
5. Яркова В.Г. Жмуров В.А., Дубских И.А. Роль дефицита магния в патогенезе артериальной гипертензии у работников локомотивных бригад, методы коррекции // Издательство Тюмень ФГБОУ ВО ТюмГМИ Минздрав РФ. Тюмень – 2016. – 150 с.

А.А. Кузнецов¹, Г.С. Маль²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.», Московская область, Россия; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ ИНГИБИТОРАМИ PCSK9 У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Актуальность. На протяжении длительного времени сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти трудоспособного населения во всем мире [1]. В 2021 году смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации достигла 656,3 случая на 100 тысяч населения [2]. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на сегодняшний день является основным причинным фактором развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и катастроф, при этом главной целью липидснижающей терапии является снижение уровня ХС ЛПНП до целевых уровней [3]. На протяжении последних 30 лет золотым стандартом в снижении концентраций атерогенных липопротеинов являлась медикаментозная терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) [4]. Результаты недавно закончившегося исследования EUROASPIRE V говорят нам о том, что только 32 % пациентов из группы очень высокого сердечно-сосудистого риска, получающих высокодозовую терапию статинами, достигли целевого порога ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л [5]. Поиск новых возможностей снижения уровня ХС ЛПНП, особенно у пациентов с первичной гиперлипидемией, определили разработку новой группы лекарственных средств – моноклональных антител к плазменному белку пропротеиновой конвертазе субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрировано 2 препарата данного класса – алирокумаб и эвалокумаб, применение которых позволяет достигнуть целевых значений ХС ЛПНП более чем у 90 % пациентов [6].

Цель исследования: оценить особенности фармакологической коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Исследование проведено в кардиологическом отделении ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.» (Московская область, г. Пушкино). Всего обследовано 77 больных ИБС мужского пола (средний возраст составил $58,28 \pm 6,09$ года) из группы очень высокого сердечно-сосудистого риска. Все участники исследования были сопоставимы по основным показателям липидного профиля и разделены на 2 группы в зависимости от возраста: 1 группа ($n=48$) возраст 50-59 лет, 2 группа ($n=29$) возраст 60-69 лет. До включения в исследование пациенты получали оптимальную гиполипидемическую терапию (максимально переносимая доза статина + эзетимиб) и не достигли рекомендованных целевых уровней ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л [7], что послужило причиной к добавлению в лечение алирокумаба 150мг 1р/14 суток («PRALUENT», SANOFI, Франция) с последующим контролем лабораторных показателей липидного профиля каждые 4 недели на протяжении 12 месяцев.

Результаты. Через 12 месяцев после добавления в лечение алирокумаба в первой группе целевых значений ХС ЛПНП достигли 95,93 % пациентов ($n=46$), во второй группе- 93,10 % ($n=27$). В группе пациентов в возрасте 50-59 лет, до начала лечения алирокумабом, уровень ХС ЛПНП составил 2,32 [2,25; 2,36] ммоль/л, после окончания лечения- 1,15 [1,1; 1,23] ммоль/л и снизился на 50,43 %, а также, на 74,01 % от исходных значений до начала лечения статинами. В группе пациентов в возрасте 60-69 лет, на момент начала лечения алирокумабом, уровень ХС ЛПНП составил 2,27 [2,23; 2,35] ммоль/л, после окончания лечения- 1,17 [1,11; 1,29] ммоль/л, снизился на 48,46 % и на 74,56 % от исходных значений до начала стандартной гиполипидемической терапии. При оценке влияния возрастного спектра на достижение целевых значений ХС ЛПНП не было выявлено статистически значимых различий ($\chi^2=0,601$; ОШ 0,59 (95% ДИ 0,08–4,41) $p=0,63$). В процессе проведения корреляционного анализа были выявлены сильные прямые значимые связи между динамикой снижения уровня ХС ЛПНП и базального холестерина ($r=0,89$; $p<0,001$); ХС ЛПНП и триглицеридов ($r=0,71$; $p<0,001$);

Выводы. Таким образом, полученные результаты убедительно демонстрируют дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП после добавления в лечение алирокумаба у больных ИБС на 50,43 % в возрасте 50-59 лет, и на 48,46 % в возрасте 60-69 лет. Добавление в лечение алирокумаба позволило достичь целевых значений ХС ЛПНП у 95,93 % пациентов в первой группе, и у 93,1%- во второй. Возрастной спектр не оказал влияния на достижение целевых показателей ХС ЛПНП.

Список литературы

1. Маль Г.С., Кузнецов А.А.- Ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек: возможности ингибиторов PCSK9 в достижении целевых

значений атерогенных липопротеинов. *Инновационная медицина Кубани*. – 2022. – Т. 7. – № 2. – С. 14-21. – DOI 10.35401/2541-9897-2022-25-2-14-21

2. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://www.gks.ru/folder/12781>

3. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. 2015;36(19):1163–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu505

4. Кузнецов А.А., Маль Г.С.- Вторичная профилактика ишемической болезни сердца и ингибиторы PCSK9. *Терапия*. – 2021. – Т. 7. – № 2(44). – С. 105-111. – DOI 10.18565/therapy.2021.2.105-111.

5. Kotseva K. Reaching lipid targets in coronary patents – Temporal trends and state of the art. A presentation from the Implementation of cardiovascular disease prevention in daily practice – Insights from EUROASPIRE V session at ESC Congress 2018. [Internet] Available at: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Implementation-of-cardiovascular-disease-prevention-in-daily-practiceInsig/174542-reaching-lipid-targets-in-coronary-patents-temporaltrends-and-state-of-the-art>

6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107. PMID: 30403574. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801174>

7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

Т.В. Малинка, С.С. Галицкая

ГУ «Республиканский клинический медицинский центр»
УД Президента Республики Беларусь, г. Минск

АНТИХА В КОНТРОЛЕ ТЕРАПИИ НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫМ ГЕПАРИНОМ: НЕОПРАВДАНОЕ ИЗЛИШЕСТВО ИЛИ ОБЪЕКТИВНАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ

Введение

Поиск новых решений в организации контроля антикоагулянтной терапии сохраняет свою актуальность. Обусловлено это значительным риском осложнений данного вида лечения. Несмотря на наличие большого

количества исследований и клинических рекомендаций, ряд позиций до сих пор остается дискуссионным.

Так, сейчас медицинским сообществом ставится вопрос достаточности контроля терапии нефракционированным гепарином (далее – НФГ) с помощью определения только активированного частичного тромбопластинового времени (далее – АЧТВ). Возникновение этой дискуссии обусловлено следующими объективными причинами: отсутствие международной стандартизации и высокий риск технической ошибки при определении уровня АЧТВ, множество сопутствующих аспектов, влияющих на результаты данного теста (например, низкий уровень фибриногена, высокий уровень фактора VIII, наличие волчаночного антикоагулянта, предварительная активация образцов во время сложного забора). Дополнительным фактором, снижающим объективность оценки эффективности НФГ, называется большое сродство данного препарата к белкам острой фазы [1].

В то же время тест для определения уровня антиХа является нечувствительным к влиянию, вышеуказанных факторов, поэтому рядом авторов он был предложен в качестве альтернативы АЧТВ для контроля терапии НФГ [2,3].

Цель

Оценить целесообразность дополнительного контроля терапии НФГ с помощью маркера антиХа.

Материалы и методы

Для реализации задач исследования был проведен ретроспективный анализ клиничко-лабораторных данных 10 пациентов с инфекцией COVID-19, находившихся на стационарном лечении в условиях государственного учреждения «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь в период с октября по декабрь 2021 года. В анализ включены пациенты, которые в соответствии с утвержденными протоколами лечения получали нефракционированный гепарин.

В ходе работы оценено 16 коагулограмм, содержащих информацию, об уровне АЧТВ, РАЧТВ и антиХа. Для терапии данных пациентов были приняты следующие референсные значения: РАЧТВ 1,5-2,3, антиХа 0,5-1,0 МЕ/мл. Исследования проводились на анализаторе для оценки системы гемостаза модели ACL TOP 500CTS (Instrumentation Laboratory, США). Все три параметра определялись из одной пробы крови.

Данные представлены как: медиана и межквартильный размах Me (Q1:Q3), среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), минимальные (MIN) и максимальные (MAX) значения. Статистический анализ выполнялся с использованием программы Excel 2016 (Microsoft, США). Уровень статистической значимости тестов определялся по значению $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

В результате статистического анализа коагулограмм установлено, что средние значения и медиана R АЧТВ соответствуют референсным показателям и составляют $1,84 \pm 0,66$ и 2,10 (1,03:2,36). При этом, в данном исследовании только 50% значений РАЧТВ попадают в заявленный интервал. Для сравнения, у британских авторов эта цифра составила 38% [1]. Статистические характеристики антиХа в проанализированных коагулограммах также достигли целевых значений: среднее значение $0,87 \pm 0,40$, медиана 1,03 (0,51:1,23) (таблица 1). Стоит подчеркнуть, что в референсный интервал попадает процент значений антиХа сопоставимый с таковым для РАЧТВ.

Таблица 1. Статистический анализ результатов коагулограмм

	АЧТВ	РАЧТВ	антиХа
N валидные	16	16	16
Среднее	$57,38 \pm 20,89$	$1,84 \pm 0,66$	$0,87 \pm 0,40$
Минимум	24,40	0,79	0,21
Максимум	78,30	2,47	1,29
Медиана	65,4 (31,78:74,5)	2,10 (1,03:2,36)	1,03 (0,51:1,23)

С целью определения взаимосвязи между оцениваемыми критериями проведен корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (таблица 2). Выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь уровней АЧТВ и РАЧТВ с уровнями антиХа. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу взаимозаменяемости таких лабораторных маркеров как АЧТВ, РАЧТВ и антиХа.

Таблица 2. Корреляционный анализ уровней АЧТВ и РАЧТВ с антиХа

	Показатель	
	АЧТВ	РАЧТВ
Корреляция Пирсона, r	0,831	0,842
Знач. (двухсторонняя), p	0,0001	0,0001
N	16	16

При проведении линейного регрессионного анализа выявлена линейная взаимосвязь между АЧТВ, РАЧТВ и антиХа: коэффициенты детерми-

нации R^2 полученной прогнозной модели составил 0,6306, что говорит о значительной степени связи этих показателей. В свою очередь, это может служить ещё одним аргументом в пользу нерациональности расширения вариантов контроля терапии НФГ за счет антиХа.

Полученные в работе результаты, а также данные о большом сродстве гепарина к белкам острой фазы могут в большей мере свидетельствовать о необходимости тщательной коррекции дозы НФГ в ходе терапии пациентов (в частности, с воспалительными заболеваниями), а не о потребности в расширении методов их контроля.

К ограничениям данного исследования можно отнести ретроспективный характер наблюдений и малый объем выборки, что обусловлено отсутствием устоявшейся клинической практики назначения двойного контроля терапии НФГ.

Выводы

Сохранение высокого уровня осложнений на фоне терапии антикоагулянтными препаратами свидетельствует о необходимости корректировки методов контроля данного вида лечения. Однако, предложенный вариант дополнения профиля обследования пациентов, получающих терапию НФГ, за счет антиХа требует проведения более углубленного исследования, так как влечет за собой увеличение расходов на лечение пациента, не показывая при этом значительных преимуществ.

Библиографический список

1. Should we abandon the APTT for monitoring unfractionated heparin? / D.R.J. Arachchillage [и др.] // *Thromb Res.* – 2017. – Т. 157 – С. 157-161. doi:10.1016/j.thromres.2017.07.006
2. Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy in the Intensive Care Unit Using a Point-of-Care aPTT: A Comparative, Longitudinal Observational Study with Laboratory-Based aPTT and Anti-Xa Activity Measurement / B. Lardinois [и др.] // *J Clin Med.* – 2022. – Т. 11, № 5. – С. 1338. doi:10.3390/jcm11051338
3. Comparing Anti-Factor Xa and Activated Partial Thromboplastin Levels for Monitoring Unfractionated Heparin / R.A. Wahking [и др.] // *Ann Pharmacother.* – 2019. – Т. 53, № 8. – С. 801-805. doi:10.1177/1060028019835202

*Н.А. Маслова^{1,2}, Л.П. Альшаник^{1,4}, А.Г. Афиногенова⁴, М.В. Химица³,
А.В. Прокопович¹*

¹Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница №2 святой Марии Магдалины», Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

⁴ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ACINETOBACTER BAUMANNII, STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA, У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ

Актуальность: Известно, что инфекции возникают у 5%-15% госпитализированных пациентов; в отделениях интенсивной терапии – у 9%-37% больных с индексом летальности 12%-80%. Серьезные жизнеугрожающие инфекции вызываются группой резистентных микроорганизмов «ESKAPE». Среди них особое место занимают неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб): *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*. Это связано с тем, что они относятся к бактериям с плохо контролируемой устойчивостью к антибактериальным препаратам. В настоящее время *Acinetobacter* spp. стал возбудителем №2 нозокомиальных инфекций в реанимационных отделениях Российской Федерации, а *Stenotrophomonas maltophilia*, несмотря на то, что является оппортунистическим патогеном, стала вносить ощутимый вклад в развитие нозокомиальных инфекций.

Цель: Продемонстрировать клинические случаи лечения нозокомиальных пневмоний, вызванных НГОб, у детей с сочетанной травмой в 2021г.

Методы и пациенты: Материал от пациентов, определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили классическими бактериологическими методами и на бактериологическом анализаторе Microscan AutoScan-4. Пациентка Д., 11 лет, поступила в ОАРИТ ДГБ№2 с диагнозом: Автотравма. Сочетанная травма. Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга тяжелой степени с поражением обоих полушарий и ствола на мезенцефало-бульбарном уровне; кровоизлияния в область базальных ядер; субарахноидальное кровоизлияние, разрыв печени,

разрыв селезёнки. Догоспитально отмечалась утрата сознания, интубирована, начата ИВЛ. В ОАРИТ ДГБ№2 проводилась стартовая антибактериальная терапия (Амикацин, Цефтриаксон), интенсивная терапия, ИВЛ. На 10-е сутки от поступления у пациентки появилась фебрильная лихорадка, выросла параклиническая активность (лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка, фибриногена). Проводились компьютерная томография органов грудной клетки, видеобронхоскопия; выявлена нозокомиальная правосторонняя пневмония. В посевах промывных вод бронхов определялся рост полирезистентного *Acinetobacter baumannii* (чувствительного к полимиксину, левофлоксацину), *Stenotrophomonas maltophilia* (чувствительной к левофлоксацину, устойчивой к ко-тримоксазолу). При динамическом контроле посевов промывных вод бронхов определялся рост полирезистентного *Acinetobacter baumannii* с прежней чувствительностью, *Stenotrophomonas maltophilia* (чувствительной к ко-тримоксазолу, промежуточной чувствительностью к левофлоксацину). Проводилась антибактериальная терапия Полимиксином, Левофлоксацином (решением врачебной комиссии, с согласия законного представителя), Ко-тримоксазолом в течение 21 дня. Проводилась ноотропная, метаболическая терапия; для коррекции нарушения vigильности в посткоматозном состоянии применялся Амантадин (решением врачебной комиссии, с согласия законного представителя). На фоне терапии состояние пациентки со значимой положительной клинико-лабораторной динамикой: пациентка в сознании, прекращена ИВЛ, выздоровление от нозокомиальной пневмонии. В удовлетворительном состоянии пациентка переведена на второй этап нейрореабилитации.

Пациентка С., 2 лет 5 месяцев, поступила в ОАРИТ ДГБ№2 переводом из ГБУ РО ОДКБ с диагнозом: Автотравма. Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга тяжелой степени. Массивное травматическое субарахноидальное кровоизлияние. Контузионные очаги ушиба II типа в левой лобной доле и подкорковых ядрах слева. Линейный перелом левой теменной кости. Ушиб легких, сердца. В ОДКБ проводилась интенсивная терапия, ИВЛ, вазопрессорная, антибактериальная терапия (Фосфомицин, Линезолид, Ципрофлоксацин). В связи с рисками роста нозокомиальной микрофлоры в ОАРИТ ДГБ№2 проводилась антибактериальная терапия Амикацином, Ципрофлоксацином (решением врачебной комиссии, с согласия законного представителя), Ко-тримоксазолом. Пациентка лихорадила фебрильно. Лабораторно отмечались лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка, прокальцитонина. Выявлена нозокомиальная двусторонняя пневмония. В посевах отделяемого из трахеобронхиального дерева определялся рост полирезистентного *Acinetobacter baumannii* (промежуточная чувствительность к амикацину, чувствительный к полимиксину), полирезистентного *Achromobacter xylosoxidans* (чувствительного к ципрофлоксацину), *Stenotrophomonas maltophilia* (чувствительной к ко-тримоксазолу).

Проведена коррекция антибактериальной терапии – отменен Амикацин, назначен Полимиксин, продолжены Ципрофлоксацин, Ко-тримоксазол. На фоне данной терапии в течение 21 дня – выздоровление от нозокомиальной пневмонии. В удовлетворительном состоянии пациентка переведена на второй этап нейрореабилитации.

Вывод: Лечение нозокомиальных инфекций, вызванных мультирезистентной грамотрицательной микрофлорой, является длительным, трудоемким, высокочувствительным процессом; требует длительной жизнеспасающей антибактериальной терапии препаратами резерва, в том числе фторхинолонами (в РФ назначение их в педиатрической практике Off-label, требует решения врачебной комиссии, согласия законного представителя).

Библиографический список

1. «Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи», клинические рекомендации, разработанные профессиональными ассоциациями: Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2018.

2. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия. М.: Медицинское Информационное Агентство, 2017. 400 с.

Е.М. Моисеева, В.В. Рафальский, К.И. Матвеева, А.Ю. Зюбин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СПЕКТРОСКОПИИ ГИГАНТСКОГО КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ КОМПЛАЕНТНОСТИ ТЕРАПИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ.

Введение.

Несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении атеротромбоза, сердечно-сосудистые заболевания остаются наиболее рас-

пространенной причиной смерти в мире [1]. Своевременное назначение антиагрегантной терапии имеет основополагающее значение для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, ацетилсалициловая кислота (АСК) 75-100 мг ежедневно рекомендуется всем пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца, если он не противопоказан (Класс I, *Уровень доказательств A*). Для данной группы пациентов важно, чтобы лечение было непрерывным и высокая приверженность терапии сохранялась в течение длительного времени [2].

В настоящее время разработано несколько подходов к оценке приверженности к терапии АСК: методы подсчета препарата, опрос пациентов, оценка функции тромбоцитов, определение метаболитов аспирина в крови и моче [3].

В данной работе мы сосредоточили свое внимание на изучении метаболитов АСК в моче, принимая во внимание тот факт, что период полувыведения АСК составляет 2-3 часа и, следовательно, концентрация метаболитов в моче значительно выше, чем в плазме [4].

Цель.

Цель данного исследования – изучить возможность использования спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния (ГКР) для идентификации метаболитов АСК в моче и поиска характерных маркеров, которые можно было бы использовать для мониторинга комплаентности пациентов к терапии АСК.

Материалы и методы.

В исследовании приняли участие здоровые добровольцы в возрасте 19-50 лет. Добровольцы не принимали никаких лекарственных препаратов в течение как минимум семи дней до участия в исследовании. Информированное согласие, протокол исследования были одобрены независимым этическим комитетом.

Образцы мочи 4 добровольцев были собраны до и после приема (через 1,5, 4, 6 и 9 часов) 100, 300 и 3000 мг АСК. Добровольцы собирали мочу в течение 24 часов после приема АСК. Свежесобранную мочу центрифугировали при 2000 g в течение 10 минут, после чего супернатант собирали и пропускали через фильтр (диаметр пор 0,2 мкм, ацетат целлюлозы, стекловолокно) (Merck, Millipore)). Затем рН мочи доводили до 7,2-7,4, замораживали и хранили при -20 ° C до проведения анализа. Образцы оставались стабильными и давали повторяемые результаты после 3-4 циклов оттаивания и замораживания.

Спектры ГКРС образцов мочи были получены на спектрометре Raman Centaur U (ООО "НаноСканТехнология", Россия) со спектральным разрешением 1,5 см⁻¹. Спектрометр был оснащен 632 нм He-Ne лазером 17 мВт, который применялся для регистрации спектров ГКРС. Оптическая схема спектро-

метра включала микроскоп Olympus VX41 (Olympus, Япония) с объективом 100X (NA 0.9) для позиционирования луча и сбора рассеянных фотонов.

Спектры ГКРС записывались в диапазоне волновых чисел "отпечатков пальцев" для органических образцов между 200 см^{-1} и 1800 см^{-1} со спектральным разрешением $1,5\text{ см}^{-1}$.

Спектральный анализ проводился как по литературным данным, так и с помощью спектральных баз (KnowItAll, Willey) в низкочастотной и среднечастотной области спектра.

Результаты.

По результатам спектрального анализа были идентифицированы колебательные полосы, характерные для двух метаболитов АСК – гентизиновой и салициловой кислоты. На данном этапе метаболиты АСК в моче были выявлены качественно, наиболее выражены при приеме 3000 мг и 300 мг АСК (Рис 2). Для гентизиновой кислоты были идентифицированы полосы низкочастотных колебаний на 442 см^{-1} для $\overline{\varphi}$ (CC); 558 см^{-1} для $\overline{\alpha}$ (CCC), 751 см^{-1} для $\overline{\beta}$ (C=O), и среднечастотной области 806 см^{-1} для $\overline{\alpha}$ (CCC); 958 см^{-1} для $\overline{\gamma}$ (CH); 1198 см^{-1} для $\overline{\nu}$ (CH); 1246 см^{-1} для \overline{w} , $\overline{\nu}$ (CH); 1447 см^{-1} для \overline{w} , $\overline{\nu}$ (CC); 1608 см^{-1} для \overline{m} , $\overline{\nu}$ (CC) 1665 см^{-1} для \overline{s} , $\overline{\nu}$ (C=O). Для салициловой кислоты были идентифицированы колебания 806 см^{-1} для $\overline{\nu}$ (C_φ – COO); 855 см^{-1} 1032 см^{-1} для $\overline{\delta}$ (CH); 1096 см^{-1} для $\overline{\delta}$ (CH) 1169 см^{-1} 1360 см^{-1} для $\overline{\delta}$ (C_φ – OH); 1388 см^{-1} для \overline{s} (OCO) 1507 см^{-1} .

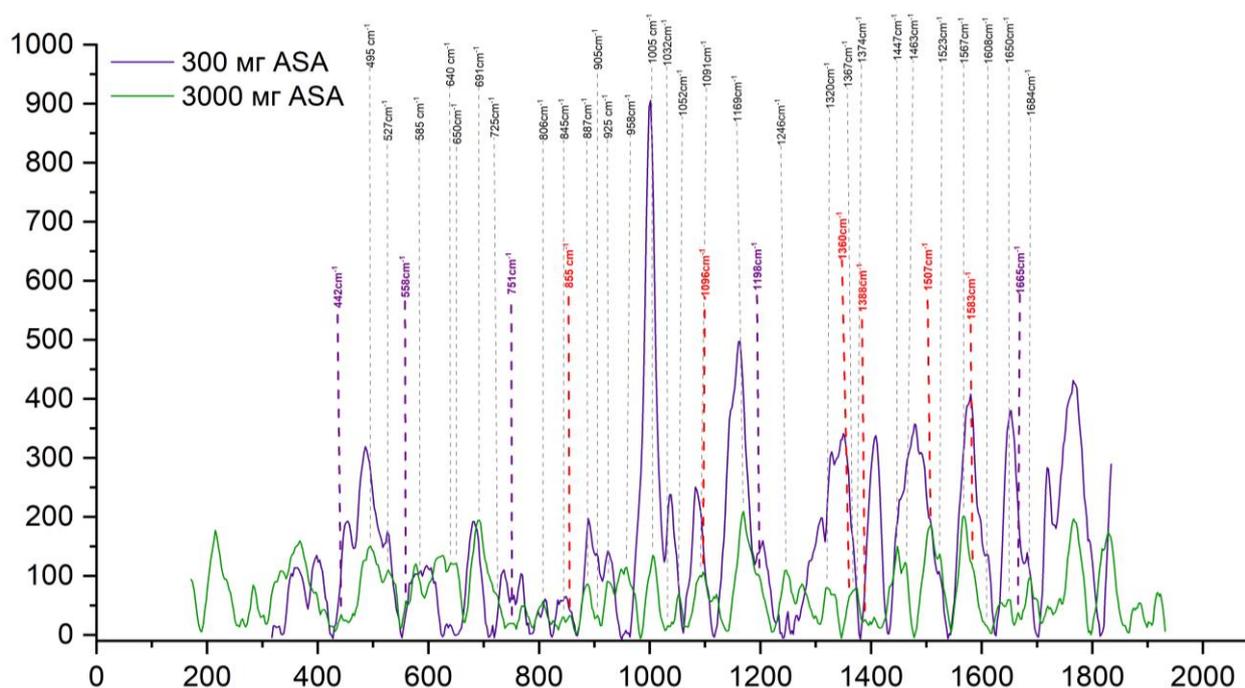


Рис. 2. ГКРС спектры образцов мочи через 6 часов после приема 300 мг аспирина (фиолетовая кривая) и 3000 мг аспирина (зеленая кривая).

Была разработана методика детекции колебательных полос мочи, проведена идентификация спектральных данных, выявлены характерные полосы для гентизиновой и салициловой кислот.

Выводы.

В нашей работе показано, что ГКР спектроскопия – это быстрый и эффективный неразрушающий метод обнаружения метаболитов АСК, который не требует трудоемкой пробоподготовки и может служить основой для разработки алгоритмов автоматического определения метаболитов АСК в моче.

Дальнейшие исследования будут направлены на совершенствование методик ГКРС (в том числе с применением методов теоретического расчета модельных кислот и соотнесения их теоретических и экспериментальных спектров между собой). Целью дальнейшей работы будет являться реализация избирательной детекции метаболитов на поверхности и в коллоидном растворе, в том числе для профилактических доз АСК 75-100 мг.

Библиографический список

1. Townsend, N., et al., Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J, 2016. 37(42): p. 3232-3245.
2. Packard, K.A. and D.E. Hilleman, Adherence to therapies for secondary prevention of cardiovascular disease: a focus on aspirin. Cardiovasc Ther, 2016. 34(6): p. 415-422.
3. Schwartz, K.A., et al., Non-compliance is the predominant cause of aspirin resistance in chronic coronary arterial disease patients. J Transl Med, 2008. 6: p. 46.
4. Liu, J.H. and P.C. Smith, Direct analysis of salicylic acid, salicyl acyl glucuronide, salicyluric acid and gentisic acid in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Biomed Appl, 1996. 675(1): p. 61-70.

А.В. Налетов

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ОЦЕНКА РОДИТЕЛЬСКОЙ КОМПЛАЕНТОСТИ В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Не смотря на то, что распространенность язвенной болезни (ЯБ) в последнее десятилетие снизилась в 1,5 раза и составляет 1,1-1,5 на 1000 дет-

ского населения, заболевание остается самым тяжелым среди хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) у пациентов детского возраста. На сегодняшний день инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) рассматривается как основная причина развития хронических воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также формирования наиболее тяжелых их форм среди пациентов всех возрастных групп. Эрадикация инфекции *H. pylori* является главным принципом лечения пациентов с эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК [1]. В последние годы во многих клинических исследованиях отмечено снижение эффективности традиционных схем терапии инфекции *H. pylori* с 80–90% до 40–70% [2]. Особенно данная проблема является актуальной среди пациентов детского возраста [3]. Сложившаяся ситуация в педиатрической гастроэнтерологии диктует необходимость повышения эффективности антихеликобактерной терапии в условиях ограниченности использования ряда препаратов, учитывая их возрастные ограничения к использованию. Одним из таких методов может быть повышение степени приверженности родителей к проводимому их ребенку лечению. По мнению Всемирной организации здравоохранения, мероприятия по модификации уровня приверженности лечению пациентов превосходят по своей эффективности разработку и внедрение новых методов терапии различной патологии.

По данным исследований, в среднем, один из четырех гастроэнтерологических больных не соблюдает назначенной врачом терапии [4]. Однако в современных исследованиях практически отсутствует информация об уровне родительской приверженности к лечению их больного ребенка, а ведь именно на родителей ложится основная роль за соблюдением лечения в амбулаторных условиях.

Цель исследования. Изучить уровень родительской комплаентности и влияющие на него факторы при лечении детей с ЯБ ДПК.

Материалы и методы. На базе ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» и ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецк» обследовано 42 ребенка школьного возраста с ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*. Соотношение девочки/мальчики составило 1:2.

Диагностика заболевания основывалась на оценке жалоб пациента, данных объективного обследования и результатов эндоскопического исследования желудка и ДПК. Определение инфекции *H. pylori* проводили с помощью быстрого уреазного теста с биопсийным материалом с использованием тест-системы «Хелпил» (ООО «АМА», Россия), а также уреазным дыхательным тестом с помощью тест-системы «Хелик» с индикаторными трубками (ООО «АМА», Россия).

Всем пациентам проведена антихеликобактерная терапия курсом 14 дней в амбулаторных условиях с использованием кларитромицина, амоксициллина и омепразола в возрастных дозировках.

Оценка родительской приверженности была проведена после завершения антихеликобактерной терапии на повторном визите при помощи разработанной нами анкеты «Опросник определения уровня родительской комплаентности».

Результаты. Установлено, что большинство родителей не являются комплаентными к проводимой их детям, страдающих ХГДП, антихеликобактерной терапии. Среди обследованных пациентов лишь в $31,0 \pm 7,1\%$ семье установлено, что родители являются приверженными к проводимому их ребенку лечению. В данных семьях отмечено строгое соблюдение режима приема, доз препаратов и длительности курса терапии, назначенных специалистом для эрадикации инфекции.

Снижение родительской приверженности к проводимому их ребенку лечению отмечено более чем в $2/3$ обследованных семей. Так, в $33,3 \pm 7,3\%$ случаях установлена частичная комплаентность родителей к получаемому их ребенком медикаментозному лечению, а в $35,7 \pm 7,4\%$ – родители были некомплаентными к проводимой их детям антихеликобактерной терапии.

Анализ основных причин, оказывающих влияние на родительскую приверженность в отношении проводимой ребенку терапии, показал разнонаправленность данных факторов.

Большинство родителей отмечали низкий уровень своей информированности о причинах переносимой их ребенком ХГДП, а также о необходимости использования двух антибактериальных препаратов в течение двух недель в лечении ЯБ ДПК – $35,7 \pm 7,4\%$ семей.

Негативное отношение к применению антибиотиков в связи с частым их использованием у пациента в раннем детском и дошкольном возрасте при лечении бронхолегочной или ЛОР патологии установлено в $40,5 \pm 7,6\%$ семей.

Боязнь родителей возможного развития побочных эффектов от получаемых их ребенком антибактериальных препаратов выявлена у $31,0 \pm 7,1\%$. В основном это были страхи по поводу возможного развития дисбиоза кишечника, диареи, аллергических реакций, токсического влияния препаратов на функцию печени.

В ряде семей отмечены были сложности соблюдения режима приема препаратов в связи с невозможностью контроля их приема из-за занятости родителей на работе – $23,8 \pm 6,6\%$, и трудностями, связанными с соблюдением режима приема лекарств при посещении ребенка школы – $21,4 \pm 6,3\%$ семей.

Сложность соблюдения назначенной схемы (прием препаратов через определенный промежуток времени до приема пищи либо после его) снижало комплаентность в $16,7 \pm 5,8\%$ семьях. Во многих семьях дети традиционно не принимали пищу утром перед школой, а также отказывались завтракать даже с учетом рекомендаций лечащего врача, что нарушало прием назначенных лекарственных средств в утренние часы – ребенок либо принимал препарат уже в обеденные часы, либо получал его без последующего приема пищи.

У большинства некомплаентных или частично комплаентных родителей отмечено сочетание различных факторов, снижающих приверженность к лечению.

Выводы. Таким образом, амбулаторное лечение детей с ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, имеет определенные сложности, учитывая низкий уровень родительской комплаентности, что соответственно будет отражаться на эффективности антихеликобактерной терапии. Среди основных факторов, влияющих на родительскую приверженность, является негативное отношение родителей к приему антибактериальных препаратов, непонимание необходимости соблюдения длительной терапии, боязнь развития побочных эффектов, а также сложности с соблюдением режима приема препаратов.

Библиографический список

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V.Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66 (1): 6–30.
2. Лазебник Л.Б. Повышение комплаентности пациентов как одно из условий снижения антибиотикорезистентности и повышения эффективности антихеликобактерной терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 7(II) :72–76.
3. Рафальский В. В. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности *H. pylori*. *Вестник практического врача*. 2012; Спецвыпуск 1 : 27–33.
4. Налетов А. В., Вьюниченко Ю. С., Масюта Д. И. Родительская комплаентность и влияющие на нее факторы при лечении детей с синдромом раздраженного кишечника. *Педиатр*. 2018; 9 (2): 67–70.

*О.С. Налётова¹, Е.Н. Налётова^{1,2}, И.А. Коровка³,
С.В. Налётов¹, Я.Ю. Галаева^{1,3}, Т.А. Твердохлеб^{1,3}*

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького», г. Донецк

²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии
им. В.К. Гусака», г. Донецк

³Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение,
г. Донецк

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ КВЕРЦЕТИН / ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН, У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Цель работы. По динамике показателей офисного артериального давления (АД) оценить эффективность антигипертензивной фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии.

Материал и методы.

Оценку динамики систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД проводили у больных ГБ II стадии, проживающих в г. Донецк. До начала лечения нами был оценен клинический статус больных, проанализирована антигипертензивная фармакотерапия, назначенная больным ранее, и внесены необходимые изменения в режим приема препаратов (в случае необходимости).

В исследование было включено 123 больных ГБ II стадии, которые были распределены в три группы: 1-я группа (41 человек) – стандартная антигипертензивная фармакотерапия (САГФТ) [1,4,5]; 2-я группа (40 человек) – САГФТ+ кверцетин (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки); 3-я группа (42 человека) – САГФТ + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) [2]. Офисное АД измеряли косвенным аускультативным методом с помощью «Green light 300» (фирмы «Accoson», Япония) по методике Н.С. Короткова в положении больного сидя (после пятиминутного отдыха) [1]. Измерение проводили трижды с интервалом 2-3 минуты, фиксировали среднее значение трех измерений; определяли САД и ДАД. Определение показателей осуществляли утром до приема очередной дозы ЛС. Лечение проводилось на протяжении 12-ти недель (84 дней).

Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывались с использованием лицензионных статистических пакетов STATISTICA 5.5 (StatSoft RUSSIA) STADIA. 6.1./prof [3].

Результаты и обсуждение. Показатели исходного уровня САД и ДАД (неделя 0) у больных ГБ II стадии всех 3-х групп до начала лечения были выше показателя физиологической нормы (139/89 мм рт.ст.). Статистически значимого различия между группами по показателям САД и ДАД не выявлено ($p > 0,05$).

В течение 12-ти недель все варианты лечения ГБ были эффективны и обеспечивали достижение целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.): для 1 группы - $137,6 \pm 6,8 / 77,1 \pm 4,1$ мм рт.ст., 2 группы - $132 \pm 7,1 / 74,9 \pm 4,5$ мм рт.ст. и 3 группы - $124,7 \pm 6,5 / 68,1 \pm 4,2$ мм рт.ст. при $p < 0,05$ в сравнении с показателем до начала лечения для всех трех групп. В тоже время САГФТ (1-я группа) обеспечивала достижение нормотонических показателей АД (офисного САД < 140 мм рт. ст.; офисного ДАД < 90 мм рт.ст.), рекомендованных Российским кардиологическим обществом [1], только после 4-х недель лечения и определялись соответственно для САД $135,4 \pm 7,4$ и ДАД $88,6 \pm 5,1$ мм рт.ст. Включение кварцетина (2-я группа) и дигидрокварцетина (3-я группа) обеспечивало нормотонические значения САД и ДАД соответственно на уровне $139,1 \pm 8,2 / 89,8 \pm 5,2$ мм рт.ст. и $137,2 \pm 8,3 / 83,4 \pm 5,3$ мм рт.ст., которые были достигнуты к концу 2-й недели лечения. Во всех трёх группах изменения уровня АД были достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с показателем до начала лечения. В тоже время нет различий между показателями 1-й и 2-й групп к концу 2-й и 4-й недели лечения. Только САГФТ + дигидрокварцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки), начиная с 4-й недели лечения, обеспечивала снижение уровней офисного САД < 130 мм рт. ст. и офисного ДАД < 80 мм рт.ст для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателей 1 и 2 групп.

Выводы: Таким образом, включение дигидрокварцетина (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в состав САГФТ у больных ГБ II стадии более эффективно, чем включение кварцетина (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки), обеспечивает достижение нормотонических значений АД через 2 недели от начала лечения.

Библиографический список

1. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество. – М., 2020. – 136 с.
2. Коррекция дисфункции эндотелия кварцетин или дигидрокварцетин? (Обзор литературы) / С.В. Налётов, Е.Н. Налётова, И.А. Коровка [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – Том 7, № 1. – 2022. – С. 164-174.

3. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк; 2006: 205-214.

4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia // Eur Heart J. – 2018. – 39(33) . – P. 3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

5. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.] // American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. – 2018. – 71(6). – P. e13-115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065.

***О.В. Новикова^{1,2}, В.А. Волчков^{1,2}, А.С. Петров^{1,2}, М.А. Атюков²,
А.А. Бояркин^{1,2}, С.А. Рукавишников²***

¹Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург

²СПБ ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»,

Санкт-Петербург

ВЛИЯНИЕ СХЕМЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ЛОБЭКТОМИЙ

В клинической практике проблема развития послеоперационного хронического болевого синдрома остается актуальной. В частности, у 57% пациентов после торакотомии сохраняется болевой синдром более 3 месяцев [1]. С внедрением высоких технологий в хирургическую практику, широкое распространение получил видеоторакоскопический (ВТС) доступ при операциях на органах грудной клетки. У пациентов, прооперированных миниинвазивно, болевой синдром ниже, чем после торакотомии [2]. Однако, риски развития хронического болевого синдрома сохраняются. По данным авторов, от 11 до 23% пациентов после ВТС испытывают боль в зоне операции более 3 месяцев [3]. Вместе с тем широко обсуждается вопрос обезболивания пациентов после ВТС [4,5]. Данное исследование посвящено изучению зависимости частоты развития хронического болевого синдрома от схемы обезболивания в послеоперационном периоде у пациентов после видеоторакоскопических лобэктомий.

В исследование включено и обследовано на наличие хронического болевого синдрома 46 пациентов с диагнозом новообразование легкого, которым выполнены видеоторакоскопические лобэктомии. Случайным образом интраоперационно пациенты определены в одну из трех групп в зависимости от метода обезболивания: 1 группа – с продленной паравертебральной блокадой (ПВБ), 2 группа – с интраоперационной межреберной блокадой (МРБ), 3 группа – без применения регионарных методов обезболивания, только с системным введением наркотических и ненаркотических анальгетиков. Характеристики пациентов отражены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика исследованных пациентов

Показатель	Группа 1 (ПВБ) (n=16)	Группа 2 (МРБ) (n=15)	Группа 3 (без РА) (n=15)
Возраст, лет	62,2 ± 11,6	60,8 ± 11,9	67,0 ± 11,7
Пол:			
мужчины	8	9	6
женщины	8	6	9
Индекс массы тела	27,3 ± 4,8	28,4 ± 4,9	26,8 ± 4,8

Катетеризации паравертебрального пространства выполнены анестезиологом интраоперационно, после основных этапов. Под контролем ВТС устанавливался катетер в паравертебральную зону на уровне 4 или 5 межреберья, после чего осуществлялось введение раствора ропивакаина в дозе 75 мг. В послеоперационном периоде в течение 2 суток пациентам проводилась микроструйная инфузия ропивакаина 0,2% через установленный катетер со скоростью 6 мл/час. Межреберные блокады выполнены хирургом, также после основных этапов операции. С 3 по 8 межреберья вводилось по 5-7 мл ропивакаина 0,375%, суммарно 150 мг. В группе 3 регионарные блокады не выполнялись, обезболивание проводилось с помощью системного введения наркотических анальгетиков, НПВС, парацетамола.

В послеоперационном периоде собраны данные об интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ), а также изменения уровня гормонов стресса. Через 6 месяцев после операции проведено контрольное обследование, включающее анкетирование пациентов о наличии невропатического компонента боли с помощью опросника PainDETECT.

В раннем послеоперационном периоде измерения ВАШ в покое и при кашле произведены 12 раз в определенное время. В данном анализе вычислены средние арифметические от максимальных показателей за сутки (рисунок 1).

Ежедневно минимальные значения отмечены в группе с продленной паравертебральной блокадой (от $5,5 \pm 1,9$ баллов в первые сутки до $1,0 \pm 1,7$ балла в день после удаления плеврального дренажа). Максимальные показатели определены в группе без применения регионарных блокад (от $7,5 \pm 1,9$ до $2,5 \pm 1,8$ баллов соответственно).

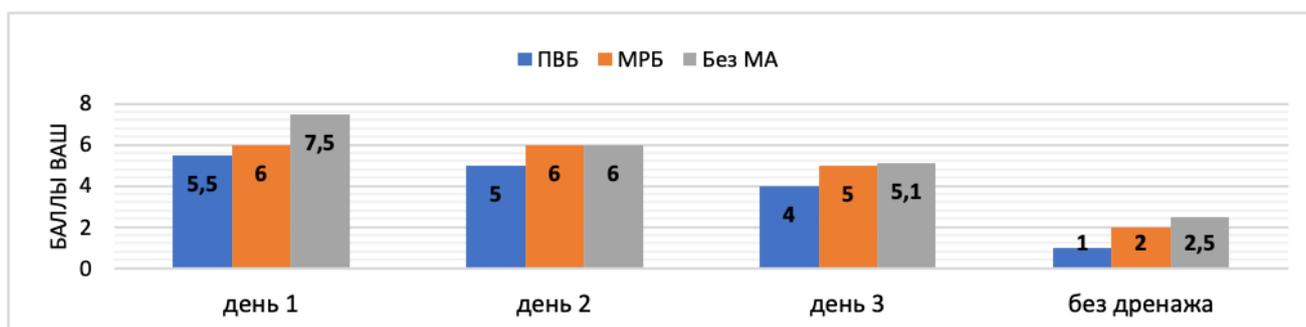


Рисунок 1. Максимальные суточные показатели ВАШ при кашле (баллы)

Уровень гормонов стресса в послеоперационном периоде достоверно не различался в исследуемых группах. Концентрация пролактина у пациентов с ПВБ составила $10,4 \pm 8,9$ нг/мл, с МРБ – $11,4 \pm 9,3$ нг/мл и без РА $16,7 \pm 8,9$ нг/мл. Значения кортизола в группах составили $13,5 \pm 6,9$ мкг/дл $10,8 \pm 7,1$ мкг/дл и $11,3 \pm 6,9$ мкг/дл соответственно.

Через 6 месяцев на контрольном осмотре пациенты определяли баллы по ВАШ на момент осмотра, средние и максимальные цифры в течение текущего месяца. На момент осмотра показатели ВАШ в группе с ПВБ был 0 ± 0 баллов, в группах с МРБ и без регионарной анальгезии (РА) составили $0,4 \pm 0,7$ и $0,5 \pm 0,7$ баллов соответственно. Средние значения ВАШ за последние 4 недели составили $0,6 \pm 1,2$ баллов в группе с ПВБ, $0,6 \pm 1,3$ баллов в группе с МРБ и $1,3 \pm 1,2$ балла у пациентов без применения регионарных блокад. Интенсивность наиболее сильного приступа боли в среднем составила $0,7 \pm 1,6$ баллов, $0,9 \pm 1,6$ балла и $1,8 \pm 1,6$ баллов по группам соответственно.

Согласно шкале painDETECT, убедительных данных за наличие невропатического компонента боли через 6 месяцев не получено. Однако, максимальные значения – 12 баллов - зафиксированы в группе 3 (рисунок 2). Средние значения составили $2,3 \pm 3,4$ балла в группе с ПВБ, $2,7 \pm 3,4$ балла в группе с МРБ и $3,2 \pm 3,3$ балла у пациентов без РА.

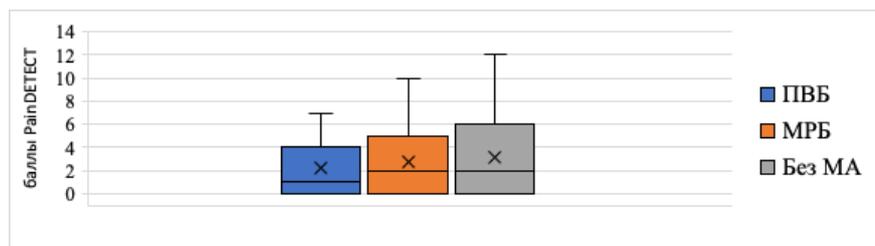


Рисунок 2. Показатели анкетирования PainDETECT (баллы)

Выводы:

Схема обезболивания пациентов после ВТС лобэктомий влияла как на интенсивность боли в раннем послеоперационном периоде, так и на развитие хронического болевого синдрома через 6 месяцев после операции. Уровень гормонов стресса (кортизола и пролактина) в послеоперационном периоде не влиял на развитие хронического болевого синдрома.

Библиографический список

1. Базаров Д.В. et al. Мультидисциплинарный подход к терапии послеоперационной боли в современной торакальной хирургии // Российский журнал боли. 2019. 17 (2): 14-19
2. Yijin Yu et al Efficacy of Perioperative Intercostal Analgesia via a Multimodal Analgesic Regimen for Chronic Post-Thoracotomy Pain During Postoperative Follow-Up: A Big-Data, Intelligence Platform-Based Analysis // J Pain Res. 2021; 14: 2021–2028 doi: 10.2147/JPR.S303610
3. Hirai K., Usuda J. Uniportal video-assisted thoracic surgery reduced the occurrence of post-thoracotomy pain syndrome after lobectomy for lung cancer // Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company, 2019. Vol. 11, № 9. P. 3896–3902.
4. Massard G., Olland A., Falcoz P.E. Do we need complementary locoregional analgesia in patients undergoing minimally invasive thoracic surgical procedures? // Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company, 2018. Vol. 10, № 3. P. 1318–1319. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.34>
5. Yang H.C. et al. Pain control of thoracoscopic major pulmonary resection: Is pre-emptive local bupivacaine injection able to replace the intravenous patient controlled analgesia? // Journal of Thoracic Disease. Pioneer Bioscience Publishing, 2015. Vol. 7, № 11. P. 1960–1969.

*С.И. Павлова¹, В.Р. Прокопьева², О.И. Милова², И.Г. Абрамова²,
Д.В. Лукоянов², А.А. Павлов²*

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,
Чебоксары

²Бюджетное учреждение Чувашской Республики "Республиканская
детская клиническая больница" Министерства здравоохранения
Чувашской Республики, Чебоксары

ОПЫТ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРОКСИМАЛЬНОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ 5Q У ДЕТЕЙ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – это тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации мотонейронов передних рогов спинного мозга [1]. В зависимости от манифестации и тяжести течения заболевания выделяют 4 типа СМА. С 2020 г. в Чувашской Республике начали использовать патогенетическую фармакотерапию СМА: лекарственные препараты нусинерсен и рисдиплам.

Целью исследования явилось обобщение опыта патогенетической фармакотерапии СМА, а также оценка влияния различных факторов (возраста, сроков инициации терапии, типа СМА, генетических особенностей и др.) на ее эффективность.

Методы исследования. На фоне проводимой фармакотерапии в условиях БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии оценивали общее двигательное развитие, моторную функцию с помощью оценочных шкал у пациентов, получающих нусинерсен с периодичностью 1 раз в 4 мес., рисдиплам – 1 раз в 12 мес. Для этого применялись шкалы: HINE (Hammersmith Infant Neurological Exam) – с целью общей оценки двигательной активности у ребенка со СМА I типа в возрасте до 24 мес. [2], HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) – для функциональной оценки двигательной активности у пациентов со СМА с 2-х летнего возраста [3], RULM (Revised Upper Limb Module) – для функциональной оценки движений в руках у детей и взрослых со СМА II и III типов (с 2-х летнего возраста) [4], CHOP INTENT (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test 104 of Neuromuscular Development) – для оценки дви-

гательных функций у пациентов со СМА, не способных к самостоятельному передвижению [5].

Результаты. В настоящее время в Чувашской Республике диагноз СМА установлен у 17 детей. Из них 13 человек в возрасте от 2 мес. до 13 лет получали/продолжают патогенетическую фармакотерапию нусинерсеном и рисдипламом (Таблица). Среди детей до 24 мес. 4 пациента получали нусинерсен (из них 2 пациента прекратили терапию нусинерсеном ввиду проведения генной терапии), 2 пациентов переведены на терапию рисдипламом ввиду отсутствия эффективности нусинерсена (из них 1 пациент прекратил терапию рисдипламом ввиду проведения генной терапии). В группе детей со СМА старше 2 лет 1 пациент получает нусинерсен, 4 – переведены на рисдиплам ввиду неэффективности нусинерсена, терапия только рисдипламом назначена 2 пациентам в связи с трудностями проведения люмбальной пункции из-за выраженного кифосколиоза позвоночника. У всех 6 пациентов в возрасте до 24 мес. установлен диагноз СМА I типа, у 7 пациентов 2 лет – СМА I типа (3 пациентов), СМА II (3 пациентов), СМА III типа (1 пациент).

Таблица. Исходные характеристики пациентов со СМА

Параметры		Количество пациентов
Пол	мужской	4
	женский	9
Тип СМА	1 тип	9
	2 тип	3
	3 тип	1
Возраст пациентов на момент 1-го введения препарата	до 24 мес.	6
	старше 2 лет	7
Число копий гена SMN2	2	8
	3	4
	4	1
Наличие трахеостомы / вентиляционной поддержки более 16 ч в день, более 21 календарного дня		8
Наличие гастростомы		4
Дефицит веса		2
Необходимость в зондовом кормлении		3

На сегодняшний момент все пациенты, получившие фармакотерапию нусинерсеном и рисдипламом живы, фактов возникновения серьезных не-

желательных побочных реакций не отмечалось, однако у 6 пациентов зарегистрирована терапевтическая неэффективность нусинерсена.

За период с 2020 по 2022 гг. на фоне лечения пациентов со СМА I типа улучшения двигательных функций верхних и нижних конечностей по шкале CHOP INTEND, HINE наблюдались у всех 6 пациентов (100%) в возрасте до 24 мес. По результатам оценки моторных функций у пациентов со СМА I, II и III типов в возрасте старше 2 лет по шкале HFMSE только у 1 пациента было отмечено улучшение, у 4 пациентов (57%) отсутствие динамики, у 2 пациентов (29%) констатировано ухудшение моторных показателей. При использовании пересмотренного модуля оценки моторной функции верхних конечностей (RULM) у 2 пациентов (29%) достигнута положительная динамика, у 3 пациентов (42%) отсутствие динамики, у 2 пациентов (29%) выявлено ухудшение моторных показателей.

Таким образом, эффективность патогенетической терапии с учетом оценочных шкал у пациентов со СМА I типа в возрасте до 24 мес. составила 100%, у пациентов со СМА I, II и III типов в возрасте старше 2 лет составила 14-29%. Проведенный анализ фармакотерапии лекарственными препаратами нусинерсен и ридиплам свидетельствует о более выраженном эффекте при раннем начале терапии и меньшей исходной степени тяжести СМА и не всегда коррелирует с количеством копий гена SMN2.

Библиографический список

1. Полевиченко, Е. В. Клинические рекомендации "Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q" (2020): знать и выполнять / Е. В. Полевиченко // Pallium: паллиативная и хосписная помощь. – 2020. – № 3(8). – С. 14-18. – EDN KECGQX.
2. Bishop K.M., Montes J., Finkel R.S. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve*. 2018, 57(1), 142-146. doi: 10.1002/mus.25705. 28556387.
3. Pera M.C., Coratti G., Forcina N. et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol*. 2017, 17(1), 39. doi: 10.1186/s12883-017-0790-9.
4. Mazzone E.S., Mayhew A., Montes J. et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve*. 2017, 55(6), 869-874. doi: 10.1002/mus.25430.
5. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J. et al. Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR); Muscle Study Group (MSG). Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr. Phys. Ther.* 2011, 23(4), 322-326. doi: 10.1097/PEP.0b013e3182351f04.

С.С. Паскарь¹, Ю.П. Успенский^{2,3}, Я.В. Соусова², Н.О. Гончар²

¹ООО «Мать и дитя Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА НА ИСХОДЫ ПРОГРАММ ВРТ В РАМКАХ СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

Введение: контролируемая стимуляция суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в течение 3 месяцев после окончания программы оказывает воздействие на уровни тиреотропного гормона (ТТГ) [3]. Считается, что достижение показателя ТТГ ниже 2,5 мМЕ/мл благоприятно сказывается на наступлении беременности [1, 6]. Таким образом, подавляющее большинство пациенток с гипотиреозом нуждаются в увеличении дозы заместительной гормональной терапии на время программы ВРТ и ее в коррекции, особенно в первые 5-7 недель беременности [4]. В случае субклинического гипотиреоза, когда ТТГ превышает пороговое значение 4,0 мМЕ/мл, рекомендована терапия левотироксином до начала программы ЭКО. Некоторые авторы отмечают, что назначение левотироксина оправдано для женщин с концентрацией ТТГ более чем 2,5 мМЕ/мл [5]. Преимущества заместительной гормональной терапии левотироксином при лечении гипотиреоза продемонстрированы в научной работе Busnelli A. et al. Во время лечения бесплодия методами ЭКО/ИКСИ отмечено, что длительность гормональной стимуляции у пациенток с гипотиреозом была более продолжительна, а также в этой группе было получено меньшее количество эмбрионов хорошего качества при оплодотворении и культивировании. Однако значимых различий по частоте наступления беременности не было выявлено, что, по мнению исследователей, обусловлено назначением адекватной заместительной гормональной терапии левотироксином [1].

Цель исследования: скрининговая оценка значения тиреотропного гормона у женщин с бесплодием и его влияния на исход лечения бесплодия с помощью ВРТ.

Материалы и методы: проведен анализ клиничко-анамнестических характеристик женщин с подтвержденным диагнозом бесплодия (n=171), обратившихся для выполнения ЭКО и ЭКО/ИКСИ в период с 2016 по 2017 г. Возраст женщин составил от 22 до 35 лет. Проводились стандартные схемы

контролируемой овариальной стимуляции без дополнительных модификаций: «длинный» протокол с предварительной десентизацией гипофиза или протокол с применением препаратов – антагонистов ГнРГ. Оплодотворение и культивирование проводилось в соответствии с принятыми стандартами ВРТ. Уровень ТТГ в сыворотке крови был измерен за 1 месяц до начала процедуры ВРТ. Пациенты с заболеваниями щитовидной железы до начала лечения бесплодия были консультированы эндокринологом. Результаты настоящего исследования состояли в оценке частоты наступления клинической беременности и родов после проведения программ ВРТ в зависимости от показателей ТТГ. Статистическая обработка данных, построение моделей, сравнение результатов осуществлялись стандартными методами с помощью пакета компьютерных программ IBM SPSS Statistics 17.0. Сравнение выделенных групп проводилось при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок, критерия согласия Пирсона χ^2 (хи-квадрат), точного критерия Фишера. Значение критерия статистической значимости (p) установлено на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты исследования: на момент лечения, согласно данным анамнеза, длительность бесплодия составляла от 1 года до 3 лет у 125 (73,2%) пациентов, от 3 до 5 лет — у 39 (22,7%). Из анамнеза было выявлено, что у 56 (32,7%) исследуемых диагностирован аутоиммунный тиреоидит. Заместительную гормональную терапию левотироксином в представленной выборке получали 36 (21%) женщин в зависимости от наличия гипотиреоза и субклинического гипотиреоза. Медианное значение уровня тиреотропного гормона в крови среди пациенток, получающих терапию по поводу заболевания щитовидной железы, составило 2,25 (2,0; 2,7) мМЕ/мл. Таким образом, на момент начала лечения бесплодия у пациенток с диагностированной патологией щитовидной железы были полностью скорректированы показатели тиреотропного гормона. Согласно цели исследования в зависимости от уровней тиреотропного гормона пациентки были распределены на две группы, сопоставимые по возрастному составу и длительности бесплодия. Так, 70 (41%) женщин имели уровень ТТГ в сыворотке <2,0 мМЕ/мл и 101 (59%) пациенток имели уровень ТТГ $\geq 2,0$ -5,0 мМЕ/мл до начала протокола ЭКО. Средний возраст в выделенных группах составил 31 (28; 34) год.

Отсутствие клинической беременности после программы ВРТ в группе пациентов с ТТГ ≥ 2 -5,0 мМЕ/мл были выше (47%) в сравнении с группой женщин со значениями ТТГ <2,0 мМЕ/мл (24,3%). В то же время, процент положительных долгосрочных исходов процедуры ВРТ (частота родов) был ниже (33,6%) в группе женщин с ТТГ $\geq 2,0$ -5,0 мМЕ/мл. При этом, в данной группе был зафиксирован достаточно высокий процент самопроизвольных выкидышей раннего срока после окончания про-

тока ЭКО ($p < 0,1$). При уменьшении показателя тиреотропного гормона (ТТГ < 2 мМЕ/мл) число самопроизвольных выкидышей раннего срока после ВРТ сокращалась в два раза. Для подтверждения достоверности полученных результатов с учётом малого объёма выборки проводился анализ таблиц кросстабуляции с применением критерия согласия Пирсона χ^2 . В зависимости от показателей ТТГ все обследованные были распределены на четыре репрезентативные группы. Наименьший процент отрицательных исходов лечения ЭКО (10,3%), и самая высокая частота родов после ЭКО (75,8%) наблюдались при концентрации ТТГ в крови менее 1,4 мМЕ/мл ($p < 0,05$). При сравнении частоты наступления положительных исходов лечения – роды живым плодом, наибольшее различие наблюдалось между группами с уровнем ТТГ менее 1,4 мМЕ/мл и $\geq 3,3 - 5,0$ мМЕ/мл ($p < 0,0001$).

Выводы: представленные результаты показывают, что строго контролируемый ТТГ (менее 1,4 мМЕ/мл) на этапе подготовки к ВРТ может оказывать положительное влияние на показатели наступления клинической беременности после ВРТ. Однако, для определения связи тиреотропного гормона с диагностируемым самопроизвольным выкидышем после ВРТ требуются дальнейшие исследования. Целевые значения ТТГ могут быть достигнуты путем назначения левотироксина, как препарата выбора в терапии гипотиреоза.

Литература

1. Перминова С.Г. Бесплодие у женщин с патологией щитовидной железы: принципы диагностики, тактика ведения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук – М., 2010. – 49с.
2. Busnelli A., Somigliana E., Benaglia L., Leonardi M., Ragni G., Fedele L. In vitro fertilization outcomes in treated hypothyroidism. *Thyroid*. 2013; 23(10):1319-25. doi: 10.1089/thy.2013.0044
3. Busnelli A., Somigliana E., Ferrari S., Filippi F., Vannucchi G., Fugazzola L., Fedele L. The long-term impact of controlled ovarian hyperstimulation on thyroid function. *Endocr. Pract.* 2016; 22(4):389-95. doi: 10.4158/EP15933
4. Busnelli A., Vannucchi G., Paffoni A., Faulisi S., Fugazzola L., Fedele L., Somigliana E. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173 (4):417-24. doi: 10.1530/EJE-15-0151
5. Mintziori G., Goulis D.G, Kolibianakis E.M. Thyroid function and IVF outcome: when to investigate and when to intervene? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016; 28(3):191-7. doi: 10.1097/GCO.0000000000000263
6. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R., Nixon A., Pearce E.N., Soldin O.P., Sullivan S., Wiersinga W. Guide-

lines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21:1081–1125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.

А.В. Печерский¹, В.И. Печерский, О.В. Печерская, В.Ф. Семглазов²

¹Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский онкологический центр
им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

ПАТОГЕНЕЗ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ У ЛЮДЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Герминативные мутации определяют наследственную предрасположенность к различным заболеваниям (включая онкологические), инициируя их раннее проявление и быстрое прогрессирование. При этом доля герминативных мутаций существенно меньше по сравнению с преобладающими у людей старших возрастных групп соматическими мутациями, происходящими в различных клетках. Появление злокачественных опухолей, диабета 2 типа, гиперхолестеринемии и других заболеваний / патологических состояний у стареющих людей, сопровождается развитием соответствующих соматических мутаций. Соматические мутации обеспечивают генетическое закрепление компенсаторно-приспособительных реакций (функциональных на начальном этапе), направленных на стимуляцию митогенной активности, которые развиваются у стареющих людей в ответ на нарушение обновления тканей / регенерации, снижение продукции половых гормонов и другие патологические состояния. Механизм соматических мутаций аналогичен генетическим изменениям, происходящим в клетках при их дифференцировке, и обусловлен ранжированием генов с удалением не функционирующих участков ДНК. С этим связаны необратимые изменения при злокачественной трансформации клеток или при появлении у клеток инсулинорезистентности. Своевременное восстановление обновления тканей (регенерации) и адекватное замещение половых гормонов у стареющих людей может существенно уменьшить риск развития ответных компенсаторно-приспособительных реакций и, соответственно, последующих соматических мутаций, вызывающих необратимые клеточные изменения.

Библиографический список

1. Pechersky AV, Pechersky VI, Aseev MV, Droblenkov AV, Semiglazov VF. Several aspects of the regeneration process carried out by means of pluripotent stem cells. *Tsitologiya* 2008; 50(6): 511-520 (submitted July 06, 2007).
2. Pechersky AV, Pechersky VI, Smolyaninov AB, Vilyaninov VN, Adylov ShF, Shmelev AYu, Pecherskaya OV, Semiglazov VF. Regeneration and carcinogenesis. *Journal of Stem Cells* 2015; 10(4): 255-270.
3. Pechersky AV, Pechersky VI, Vilyaninov VN, Pecherskaya OV, Semiglazov VF. Regeneration's role in the development of desensitization and immunological tolerance. *Journal of Stem Cells* 2019; 14(2): 75-102 (submitted July 19, 2019).
4. Pechersky AV. The influence of partial androgen deficiency in aging men (PADAM) on the development of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *American Research Journal of Urology* 2019; 3(1): 1-16.
5. Pechersky AV. Role of partial androgen deficiency of aging men in development of the metabolic syndrome. *American Research Journal of Urology* 2016; 1: 1-13.

А.В. Печерский

Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

РОЛЬ СНИЖЕНИЯ ПРОДУКЦИИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У ЛЮДЕЙ СТАРШЕ 35 ЛЕТ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Снижение пула плюрипотентных стволовых клеток происходит у всех людей после 35 лет. Интенсивность данного процесса составляет 1% в год. Снижение пула плюрипотентных стволовых клеток приводит к нарушению обновления (регенерации) всех тканей и к их атрофии, включая ткани яичек у мужчин и яичников у женщин. Следствием этого является снижение продукции половых гормонов, приводящее к развитию метаболического синдрома у людей старше 35 лет. Назначение блокады половых гормонов (их образования и / или действия) при опухолях предстательной железы у мужчин и матки / молочных желёз у женщин усугубляет проявления метаболического синдрома.

Снижение продукции половых гормонов и нарушение их образования в физиологическом импульсном режиме у людей старше 35 лет при-

водят к нарушению деления и дифференцировки клеток, несущих рецепторы соответствующих половых гормонов. Развивающиеся в ответ на снижение продукции половых гормонов компенсаторно-приспособительные реакции направлены на повышение митогенной стимуляции, а их выраженность пропорциональна степени нарушения регенерации и снижения продукции половых гормонов. Компенсаторно повышаются уровни клеточных ростовых факторов (основного фактора роста фибробластов – bFGF и др.), инсулина, соматотропного гормона и других факторов, стимулирующих пролиферацию. Резистентность к инсулину и лептину, сопровождаемые гиперфагией, увеличением уровня глюкозы в плазме крови, повышением ёмкости жировых депо, широко распространены в животном мире. Развитие резистентности к инсулину и лептину в летние месяцы позволяет увеличить массу жировой ткани животного для последующего её использования в зимний период (Florant G. L. et al., 2004). При физиологических условиях данное состояние развивается временно и не влечёт за собой никаких негативных последствий. При возрастном снижении продукции тестостерона (PADAM) резистентность к инсулину и лептину используется для формирования компенсаторных реакций (в частности для повышения продукции инсулина, обладающего митогенной активностью). Данная компенсаторная реакция направлена на восполнение недостатка эндокринных активаторов деления, в частности недостаточности митогенного действия тестостерона (Печерский А.В. и соав., 2003, 2006). Повышение уровня инсулина и снижение поступления глюкозы в ткани из-за инсулинорезистентности (снижающее чувствительность гипоталамических центров к торможению глюкозой) стимулируют выделение нейронами гипоталамуса в воротную систему гипофиза соматолиберина и кортиколиберина. Соматолиберин стимулирует инкрецию контринсулярного гормона – СТГ. Кортиколиберин вызывает инкрецию АКТГ, который усиливает инкрецию другого контринсулярного гормона – кортизола в коре надпочечников (Lavin N, 1999). Инсулинорезистентность и сопутствующее ей увеличение инсулина приводят к дислипотеинемии, особенно к гипертриглицеридемии, поскольку избыток инсулина стимулирует липогенез и синтез ЛПОНП в печени (Lavin N, 1999).

При проведении адекватной гормон-заместительной терапии с индивидуальным подбором дозы препаратов половых гормонов в соответствии с их снижением с возрастом (например, позволяющей у мужчин сохранить продукцию тестостерона собственными клетками Лейдига пациентов в физиологическом импульсном режиме) снижаются компенсаторно повышенные уровни инсулина, глюкозы, СТГ, АКТГ, кортизола, ПТГ, клеточных ростовых факторов, общего холестерина.

Гормон-заместительная терапия мужчинам препаратами тестостерона при возрастном гипогонадизме должна проводиться постоянно под наблюдением уролога или эндокринолога. Важным является методология

проведения заместительной терапии половыми гормонами. Так при подборе дозы препарата тестостерона необходимо учитывать нормальную суточную продукцию тестостерона у мужчин – 7 мг/сут., а также скорость снижения продукции тестостерона у всех мужчин после 35 лет, составляющую 1% в год (обусловленную нарушением обновления тканей яичек, связанного в свою очередь со снижением пула стволовых клеток, происходящим у всех людей после 35 лет со скоростью 1% в год). При использовании препаратов тестостерона в виде дермальных гелей необходимо учитывать, что при нанесении на кожу в кровь поступает 10% тестостерона. Например, мужчине 55 лет, имеющему 20% снижение тестостерона, необходимо возмещать в сутки 20% от нормальной суточной продукции тестостерона (от 7 мг/сут), то есть ежесуточно ему необходимо возмещать 1,4 мг тестостерона. Учитывая 10% всасывание, суточная доза тестостерона в дермальном геле для него должна составлять 14 мг/сут. Дермальный гель тестостерона 1% выпускается в пакетиках по 5 мл, содержащих по 50 мг тестостерона. В 1мл 1% дермального геля содержится 10 мг тестостерона. Соответственно необходимые 14 мг тестостерона содержатся в 1,4 мл 1% дермального геля тестостерона. При контрольном исследовании через 1 мес. от начала тестостерон-заместительной терапии нормальное значение ЛГ будет означать сохранение собственной продукции тестостерона пациента в физиологическом импульсном режиме, а нормальное значение ФСГ будет свидетельствовать о сохранении гипофизарной регуляции сперматогенеза пациента. Напротив, снижение ЛГ ниже нормы будет свидетельствовать об избыточности назначенной дозы препарата тестостерона.

Для женщин наиболее предпочтительными для гормон-заместительной терапии (проводимой гинекологом / эндокринологом) являются препараты-предшественники с действующей субстанцией «тиболон» (прегненолон), из которой под влиянием собственных ферментов пациенток в физиологических пропорциях образуются все три необходимых им половых гормона: эстрадиол, прогестерон и тестостерон. В период предменопаузы женщинам гинекологами / эндокринологами могут назначаться препараты, содержащие фитоэстрогены.

Учитывая существенное влияние снижения половых гормонов на развитие метаболического синдрома и опухолей гормон-зависимых тканей, содержащих рецепторы половых гормонов, а также снижение продукции половых гормонов у всех людей после 35 лет гормон-заместительная терапия половыми гормонами показана большинству людей старших возрастных групп.

Библиографический список

1. Pechersky A.V., Semiglazov V.F., Loran O.B., Karpishenko A.I., Pechersky V.I., Mazurov V.I. / The influence of partial androgen deficiency

(PADAM) on the impulse regime of incretion of several hormones and mitotic activity // Tsitologiya. – 2006. – Vol. 48. – N 10. – P. 862-866.

2. Pechersky A.V., Pechersky V.I., Aseev M.V., Droblenkov A.V., Semiglazov V.F. / Several aspects of the regeneration process carried out by means of pluripotent stem cells // Tsitologiya 2008. – Vol. 50. – N 6. – P. 511-520 (submitted July 06, 2007).

3. Pechersky A.V. / Features of diagnostics and treatment of partial androgen deficiency of aging men // Central European Journal of Urology. – 2010. – Vol. 67. – N 4. – P. 397-404.

4. Pechersky A.V., Pechersky V.I., Smolyaninov A.B., Vilyaninov V.N., Adylov Sh.F., Shmelev A.Yu., Pecherskaya O.V., Semiglazov V.F. / Regeneration and carcinogenesis // Journal of Stem Cells. – 2015. – Vol. 10. – N 4. – P. 255-270.

5. Pechersky A.V., Pechersky V.I., Aseev M.V., Droblenkov A.V., Semiglazov V.F. / Immune system and regeneration // Journal of Stem Cells. – 2016. – Vol. 11. – N 2. – P. 69-87.

6. Pechersky A.V. / Role of partial androgen deficiency of aging men in development of the metabolic syndrome // American Research Journal of Urology. – 2016. – N 1. P. 1-13.

7. Pechersky A.V. / Influence of violation of regeneration in people over 35-40 years old on decrease in production of sexual hormones // Journal of Stem Cells. – 2016. – Vol. 11. – N. 2. – P. 99-109.

8. Pechersky A.V. / The influence of partial androgen deficiency in aging men (PADAM) on the development of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer // American Research Journal of Urology. – 2019. – Vol. 3. – N 1. – P. 1-16.

A.C. Родина¹, М.Э. Шубина¹, И.В. Курбатова², О.П. Дуданова¹

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»,

Петрозаводск

²Институт биологии Карельского научного центра РАН, Петрозаводск

АДЕМЕТИОНИН В ЛЕЧЕНИИ ОСТРО ДЕКОМПЕНСИРОВАННОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Целью исследования явилась оценка эффективности применения адеметионина – S- adenosylmethionine (SAMe) в лечении пациентов с остро декомпенсированным алкогольным циррозом печени (АЦП)

Материалы и методы. Обследовано 46 пациентов с остро декомпенсированным АЦП: мужчин – 26 (56,5%), женщин – 20 (43,5%), в возрасте

48,3±11,9 года. Диагноз верифицировался на основании традиционных клинических, лабораторных и инструментальных данных. Причиной декомпенсации АЦП являлась активная алкоголизация или алкоголизация плюс бактериальная инфекция. Все пациенты получали ингибиторы протонной помпы, лактулозу, бета-блокаторы, ингибиторы минералокортикоидных рецепторов. Часть пациентов получала антибактериальные препараты (цефалоспорины, фторхинолоны), петлевые диуретики. Из исследования исключены пациенты, получавшие глюкокортикостероидную терапию.

В первую группу (I) вошли 22 пациента, получавшие только неспецифическую (посиндромную терапию). Во вторую группу (II) вошли 26 пациентов, получавшие SAME (в течение 8-10 дней парентерально 800 мг в сутки, далее перорально в суточной дозе 1200 мг). Забор крови осуществлялся перед стартом терапии и на 12-14 день от старта терапии. Методом ИФА (анализатор «Sunrise», Тесан, Швейцария) в крови определялись: маркер апоптоза гепатоцитов – фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) («TPS ELISA», «Biotech», Швеция) и провоспалительный цитокин – ФНО-α («Вектор-Бест», Россия). Контрольную группу составили 39 здоровых лиц в возрасте 48,5±8,3 года, мужчин 20 (51,2%), женщин – 19 (48,7%). Уровень ФНО-α у них составил 4,2±1,4 пг/мл. Статистическая обработка данных выполнялась с применением программы «Statistica6» Для сравнения показателей в группах применялся непараметрический метод Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ принимались за статистически значимые.

Результаты. У пациентов обеих групп до начала терапии отмечался астено-вегетативный синдром (слабость, сниженная трудоспособность, сонливость), выраженный некротически-воспалительный синдром, холестатический и снижение синтетической функции печени. Уровень АСАТ составил 195,1±22,9 МЕ/л в I группе и 201,7±28,3 МЕ/л во II группе, АЛАТ – 86,1±10,2 МЕ/л и 92,6±18,7 МЕ/л, билирубина – 290,1±20,8 мкмоль/л и 282,4±6,7 мкмоль/л, ПТИ – 49,1±10,1% и 45,6±7,9%, ЩФ – 173,9±16,1 Ед/л и 188,2±22,2 Ед/л соответственно. Активность процессов воспаления подтверждалась высокими уровнями ФНО-α – 12,1±2,5 пг/мл в I группе и 12,8±3,6 пг/мл во II группе. Исходя из вышеизложенного, пациенты обеих групп были сопоставимы по тяжести течения процесса.

Пациенты II группы по сравнению с пациентами I группы отметили более активную регрессию субъективных симптомов. Так, проявления астено-вегетативного синдрома (слабости, вялости, сонливости) на фоне лечения сохранялись у 12 (54,5%) пациентов I группы и лишь у 7 (26,9%) пациентов II группы. Кожный зуд сохранялся у 9 (40,9%) пациентов I группы и у 8 (30,8%) пациентов II группы. У пациентов I группы произошло снижение АСАТ до 155,2±24,5 МЕ/л ($p < 0,05$), АЛАТ до 71,7±4,5 МЕ/л ($p > 0,05$), билирубина до 200,2±26,9 мкмоль/л ($p < 0,05$), ЩФ до 160,1±12,2 Ед/л ($p > 0,05$), ФНО-α – до

9,8±0,4 пг/мл ($p>0,05$), повысился ПТИ до 55,7±6,5% ($p>0,05$). У пациентов группы II достигнута более устойчивая лабораторная динамика – снижение АСАТ до 122,6±11,7 МЕ/л ($p<0,05$), АЛАТ до 60,1±5,6 МЕ/л ($p<0,05$), билирубина до 167,1±18,8 мкмоль/л ($p<0,05$), ЩФ до 112,2±17,6 Ед/л ($p<0,05$), ФНО- α до 6,3±0,8 пг/мл ($p<0,05$). Различия в лабораторных исходах на 10-14 терапии между I и II группами на 10-14 день терапии достоверны ($p<0,05$) для ФНО- α , билирубина, ЩФ.

Обсуждение полученных данных. SAMe представляет собой плейотропную молекулу, участвующую во многих метаболических процессах. SAMe играет роль донатора метиловой группы в реакциях трансметилирования нуклеиновых кислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и белков, участвует в реакциях аминопропилирования и транссульфирования [1]. У пациентов алкогольной болезнью печени снижается активность S-адеметионинсинтетазы, что приводит к нарушению клеточного синтеза SAMe и разрыву метаболических цепочек, в которых он участвует [2]. В печени SAMe играет роль важного компонента антиоксидантной системы, участвуя в реакциях метилирования и транссульфирования при синтезе глутатиона. Описаны противовоспалительные эффекты SAMe – он способствует снижению концентрации провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α . С.Л. McClain et al. (2002) в экспериментальных моделях повреждения печени и в моноцитах периферической крови больных с алкогольным циррозом показали, что SAMe снижает продукцию провоспалительных цитокинов и ФНО- α [3]. Ранее была продемонстрирована важная роль ФНО- α в процессах развития астеновегетативного синдрома. Это позволяет предположить, что ингибирование ФНО- α при заболеваниях печени может представлять собой один из подходов к лечению астенизации [4]. В ходе реакций транссульфурирования с участием SAMe синтезируется таурин, играющий важную роль в конъюгации желчных кислот. Снижение содержания таурина ведет к накоплению токсичных желчных кислот в гепатоцитах. Таким образом, SAMe способен оказывать антихолестатические эффекты [5]. Эффективность SAMe в терапии печеночно-клеточного повреждения неоднократно продемонстрирована на животных моделях [6, 7]. Многие исследования подтверждают эффективность SAMe у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии, в том числе – алкогольной, однако доказательная база по применению SAMe у пациентов с остро декомпенсированным циррозом печени требует расширения [8, 9, 10].

Выводы. У пациентов с остро декомпенсированным циррозом печени включение в комплексную терапию SAMe позволяет достичь более эффективной редукции симптоматики и улучшить лабораторную динамику. По-

зитивное влияние SAME реализуется не только за счет противохолестатического, антиоксидантного действия, но и за счет противовоспалительного эффекта.

Библиографический список

1. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012;57(5):1097-1109. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.041>
2. Lu S.C., Huang Z.Z., Yang H. et.al. Changes in methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine homeostasis in alcoholic rat liver. *Am. J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 178-185. Doi <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2011>.
3. McClain C.J., Hill D.B., Song Z. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol.* – 2002. – N 27. – P. 185-192. DOI:10.1016/S0741-8329(02)00224-0.
4. D’Mello C, Le T, Swain M. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor signaling during peripheral organ inflammation. *J Neurosci.* 2009;29:2089-102. Doi: 10.1523/jneurosci.3567-08.2009.
5. Ivashkin V.T, Maevskaya M.V, Kobalava Z.D, Uspenskiy Y.P, Fominih J.A, Rozanov A.V, Tolkacheva V.V, Sotnikova T, Alikhanov B.A, Gorbacheva I.A, Ershova O.B, Znakhyrenko A.A, Sokolov K.A, Sander-Struckmeier S. Open – label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018;64(3):208-19. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02461-3.
6. Anstee QM, Goldin RD. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *Int J Exp Pathol.* 2006;87:1-16. DOI: 10.1111/j.0959-9673.2006.00465.x.
7. Wortham M, He L, Gyamfi M, Copple BL, Wan YJ. The transition from fatty liver to NASH associates with SAME depletion in db/db mice fed a methionine choline-deficient diet. *Dig Dis Sci.* 2008;53(10):2761-74. doi: 10.1007/s10620-007-0193-7.
8. Frezza M, Terpin M. The use of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of cholestatic disorders. A meta-analysis of clinical trials. *Drug Inv.* 1992;4(4):101-8.
9. Manzillo G, Piccinino F, Surrenti C, Frezza M, Giudici GA, Le Grazie C. Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral sadenosyl-L-methionine (SAME) in cholestatic patients with liver disease. *Drug Invest.* 1992:90- 100.
10. Perr D. Ademetionine in the treatment of chronic Hepatic Disease. *Gastroenterol Int.* 1999;12(2):62-82

*И.С. Романова¹, М.М. Сачек², Д.М. Мардас², Л.Н. Гавриленко¹,
И.Н. Кожанова¹, Т.А. Чак¹, Е.Н. Скепьян¹*

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного
образования», г. Минск

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ЖЕНЩИН В ОТНОШЕНИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ ОДНОГО ДО ТРЕХ ЛЕТ

Самолечение, предполагающее самостоятельный выбор фармацевтической продукции без обращения к специалистам, широко распространено [1, 2]. Вопросы безопасного применения лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных добавок (БАД) сегодня обретают особую актуальность. Пациент стал активным участником всех этапов потребления: выбор лекарственного препарата, его прием, корректировка приема, замещение и сочетание препаратов. При этом недостаток знаний населения в вопросах своего здоровья может приводить к неадекватному выбору способов и средств для устранения симптомов недомогания, спровоцировать непредсказуемые последствия. Особенно остро вопросы безопасности приема ЛП и БАД стоят у беременных женщин и в период кормления грудью, а также детей, когда цена ошибки очень высока. Было принято решение создать платформу МАМА РНАРМ, позволяющую повысить грамотность пациентов и врачей по вопросам безопасного потребления ЛП и БАД. На первом этапе создания платформы нами разработаны анкеты, на которые был получен положительный отзыв ГНУ «Институт социологии НАН Беларуси», включающие следующие смысловые блоки:

1. Анкета будущей мамы: социально-демографический и медико-демографический статус; приверженность назначенному лечению и причины отказа; личные фармпредпочтения (без назначения врача); 2. Анкета врача акушера-гинеколога: профессиональный статус; фармпредпочтения при лечении беременных женщин; оценка приверженности пациенток к лечению и выполнению рекомендаций врача (в какой мере следуют рекомендациям); поведение при встрече с нежелательными реакциями на лекарственный препарат (не/заполнение извещения); 3. Анкета педиатра (врача общей практики): профессиональный статус; фармпредпочтения при различных патологиях у детей; источники информации о лекарственном препарате; оценка приверженности пациентов к лечению и выполнению рекомендаций врача; 4. Анкета мамы ребенка: социально-демографический статус; лекарственные предпочтения при различных состояниях и заболеваниях ребенка в возрасте от рождения до 17 лет; источники информации о лекарственных

препаратах; источники доверия при выборе лекарственных препаратов; приверженность к рекомендациям врача; поведение при появлении у ребенка нежелательных реакций на лекарственный препарат. Анкетирование проходило в режиме on-line с участием целевой аудитории специализированного портала для будущих и состоявшихся родителей mamapro.by с выделением четырех целевых групп (беременные; мамы детей; лечащие врачи беременных женщин и педиатры).

Нами получены ответы 1429 женщин, имеющих детей. 97,8% респонденток из Республики Беларусь, остальные – из России, Казахстана, Украины и др. стран. Средний возраст женщин – 30,7 лет. 947 женщин (66,3%) имеют одного ребенка, 378 (26,5%) – двух детей, 104 (7,2%) – трех и более детей. Источником дополнительной информации о лекарственном (-ых) препарате (-ах), применяемых при различных симптомах у ребенка женщины однозначно указали: врача – 173 человека; работника аптеки – 10 человек; знакомых – 9 человек; собственный опыт – 16 человек. Одновременно несколькими источниками информации о лекарственном (-ых) препарате (-ах), применяемых при различных симптомах у ребенка (врач, работник аптеки, знакомые, социальные сети и тематические сайты) пользуются 1221 женщина. На вопрос «Кому Вы доверяете в вопросах выбора лекарственного (-ых) препарата (-ов) при лечении Вашего ребенка» 538 женщин однозначно ответили – врач; 52 женщины указали – собственный опыт; 3 человека – работник аптеки; 836 респонденток выбрали одновременно несколько ответов (врач, знакомые, работник аптеки, собственный опыт, реклама и др.). 396 (27,7%) женщин указали, что всегда следуют рекомендациям врача, не следуют рекомендациям врача – 909 (63,6%) женщин, 124 женщины ответили неоднозначно (стараюсь; в основном; врачу доверяю, но проверяю в интернете на следование доказательной медицины и др.).

Было получено 446 указаний на нежелательные реакции при приеме детьми лекарственных препаратов: 150 случаев на фоне приема антибиотиков и противомикробных препаратов (81 ответ без указаний на конкретный ЛП, при этом 17 случаев имели проявления дисбактериоза, 7 – сыпь, 2 – рвота, 1 – анафилактический шок; в 69 ответах были указания на конкретный ЛП: амоксициллин, амоксициллин+клавцлановая кислота, цефтриаксон, нифуроксазид, цефдинир, цефепим цефотаксим, азитромицин, цефуроксим, кларитромицин, метронидазол, нитрофурантоин, фуразидин, фуразолидон, эритромицин); аллергия – указали 36 женщин; препараты железа – 30 женщин (из симптомов проявления аллергии на препараты железа чаще указывали на изменения стула ребенка, рвоту, тошноту); 36 ответов содержали информацию о нежелательных реакциях (в основном сыпь, рвота, диарея) на жаропонижающие средства (23 – на ибупрофен; 9 – на

парацетамол; остальные – без уточнения); 21 ответ содержал информацию о нежелательных реакциях на средства для лечения заболеваний гортани и глотки, 25 – на витамин D, 25 – на сироп от кашля, в том числе с содержанием сальбутамола, 8 – на амброксол, 6 – на пробиотик, 5 – на пентоксифиллин. Еще 104 случая нежелательных реакций были описаны для 54 наименований ЛП.

Далее представлены результаты анкетирования, которые затрагивали вопросы фармакотерапии наиболее распространенных симптомов у детей от года до трех лет.

749 женщин ответили на вопрос «Какие ЛП Вы применяете, если у ребенка в возрасте от 1 до 3-х лет повышается температура тела до 38° С?»: в 206 анкетах отмечено, что наблюдают за состоянием, а при ухудшении самочувствия дают жаропонижающее средство; в 533 анкетах – ибупрофен или парацетамол, в 10 анкетах – обильное питье. 773 женщин ответили на вопрос «Какие ЛП Вы применяете, если у ребенка в возрасте от 1 до 3-х лет повышается температура тела выше 38° С?»: в 97,8% ответов указан ибупрофен или парацетамол; 14 ответов – «не использую ЛП», только в трех ответах – «вызываю врача». 683 женщин ответили на вопрос «Какие ЛП Вы применяете при частом жидком стуле у ребенка?»: Специализированный комплекс минеральных солей и глюкозы – 75 ответов, активированный уголь, жидкий уголь – 18, БАД – 14 ответов, пребиотик – 26, пробиотик – 46 ответов, без ЛП – 45, рис – 5 ответов, вызываю врача – 10 ответов, вода и диета – 35 ответов, обильное питье – 45, нифуроксазид – 62, диосмектит – 210, не сталкивались – 82 ответа. 587 женщин ответили на вопрос «Какие ЛП Вы применяете при запоре у ребенка»: лактулоза – 183 ответа, коррекция диеты, включение в рацион ребенка чернослив, бананы, больше жидкости, кефир – 98 ответов, слабительное средство (лаурилсульфоацетат натрия (в т.ч. в комбинации с другими препаратами) – 46, не сталкивались – 142 ответа, никаких ЛП – 46 ответов, свечи (глицериновые, вазелиновые) – 60 ответов, обращаюсь к врачу – 4 ответа, массаж животика – 5 ответов. 569 женщин ответили на вопрос «Какие ЛП Вы применяете при рвоте у ребенка»: Специализированный комплекс минеральных солей и глюкозы – 20, активированный уголь – 3, БАД – 15, регидранты для приема внутрь – 143, вызываю врача – 18, обильное питье – 159 ответов, энтеросорбирующее средство – 23, не применяю ЛП и не было такой ситуации – 158 ответов, диосмектит – 44 ответа. 664 женщины ответили на вопрос «Какие ЛП Вы применяете при насморке у ребенка»: капли назальные для детей, содержащие воду Адриатического моря с натуральными микроэлементами – 249 ответов, оксиметазолин – 184 ответов, гигиена носа, проветривание, увлажнение воздуха – 53 ответа, промывание носа физиологическим раствором – 73 ответа, солевой раствор –

117 ответов, никакие ЛП – 20 ответов, три наименования сосудосуживающих ЛП отмечены в 21 ответе. На вопрос о фармакотерапии атопического дерматита проанализировано 652 ответа (836 наименований ЛП), из которых чаще всего упоминается декспантенол: 403 раза без указаний формы выпуска, 7 раз в форме мази, 18 раз в форме крема и комбинированный крем, содержащий цинка оксид, бензиловый спирт, бензилбензоат (223 раза). Полученные результаты анкетирования женщин, в частности, касающиеся вопросов выбора безрецептурных ЛП у детей в возрасте от года до трех лет, будут основой повышения фармацевтической грамотности на платформе МАМА РНАРМ.

Библиографический список

1. Дмитриев М.Э., Зимоха А.Ю., Попович Л.Д. Возможности реализации концепции ответственного самолечения в России. //Финансы и бизнес. – Т.17, №1. – 2021. – С.94-104.
2. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 октября 2020 г. № 86 «Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. № 120»

А.Л. Салова, Л.И. Мозжухина, Т.А. Козут

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ярославль

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОБСТРУКТИВНОГО ЛАРИНГИТА У ДЕТЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Обструктивный ларингит – симптомокомплекс, который часто является причиной обращения за неотложной помощью родителей [1,2,3]. Несмотря на то, что легкая степень стеноза гортани в большинстве случаев является самокупирующимся состоянием, важно в ближайшее время оказать неотложную помощь для избежания рецидивов синдрома и перехода в более тяжелое состояние [5,6].

Цель работы. Изучить особенности оказания неотложной помощи на догоспитальном этапе у детей г. Ярославля при обструктивном ларингите.

Методы исследования. Было проведено ретроспективное исследование, в результате которого проанализировано 300 карт вызовов станции

скорой медицинской помощи к пациентам от 6 месяцев до 6 лет включительно с диагнозом «обструктивный ларингит» за 2018 год на базе ГУЗ ЯО «Станция скорой медицинской помощи и медицины катастроф». Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 – с 1 эпизодом обструктивного ларингита (n=150), 2 – с повторными эпизодами обструктивного ларингита (n=150). Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи пакета программы Nanostat 1,6. За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$.

Результаты. При изучении гендерной характеристики детей было выявлено, что в обеих группах преобладали мальчики, причем во 2 группе эта тенденция была более отчетлива с соотношением мальчиков к девочкам – 4:1, в то время как в 1 группе – 2:1. Возраст возникновения обструктивного ларингита в 90,0% случаев приходился на 1,5 – 3 года в 1 группе. У детей с повторными эпизодами обструктивного ларингита первый эпизод возникал в возрасте старше 3 лет в 70,0% случаев. Оценка степени тяжести проводилась согласно федеральным клиническим рекомендациям (ФКР) [4] по шкале Уэстли. Во 2 группе отмечалась тенденция к более легкому течению обструктивного ларингита по сравнению с детьми с одним единственным эпизодом. Легкая степень тяжести была выявлена у 66,6% детей из 1 группы, средней степени тяжести – 33,4%. Во 2 группе – у 90,0% пациентов отмечалась легкая степень стеноза гортани, средней степени тяжести – у 10,0%. Тяжелых форм не было выявлено ни в одной из групп. Среднее время оказания помощи детям с обструктивным ларингитом составила 38 минут. 50,0% детей были госпитализированы, несмотря на легкую степень тяжести. В терапии обструктивного ларингита на этапе скорой медицинской помощи проводились ингаляции с фенотеролом/ипратропия бромидом у 46,6%, у 5,0% – с физиологическим раствором NaCl. Жаропонижающие получили 8,3% детей из обеих групп, антигистаминные – 3,3%. Согласно ФКР препарат первой линии будесонид ингаляционно [4] был использован у 238 детей (79,3%), из них дети из 1 группы получали будесонид в дозе 1000 мкг – 50,0% в группе 2 – 500 мкг – 42,0%, 250 мкг – 21,3%, 125 мкг – 10,0%, 1000 мкг – 26,7%. 2000 мкг не было использовано вовсе. Согласно полученным данным, дети с повторными эпизодами обструктивного ларингита в 2 раза чаще получали низкие дозировки будесонида по сравнению с детьми с одним эпизодом. После оценки средней частоты дыхательных движений до и после ингаляций с будесонидом была отмечена большая клиническая эффективность дозировки 1000 мкг по сравнению с 125-500 мкг. Средняя ЧДД составила 33 в минуту, при этом после однократной ингаляции с будесонидом в дозе 1000 мкг ЧДД составила 27,2 в минуту. Более низкие дозы также имели клиническую эффективность в

виде уменьшения инспираторной одышки, однако эффект был менее выражен, ЧДД снижалась до 30,7 в минуту ($p < 0,05$).

Выводы. Обструктивный ларингит как первый эпизод, так и повторные, чаще возникают у мальчиков и в большинстве случаев протекает в легкой форме. Средняя продолжительность оказания помощи на догоспитальном этапе составила 38 минут, что является достаточным для проведения ингаляции и возможности увидеть эффект от терапии. С учетом преобладания легких форм обструктивного ларингита важно в терапии использовать дозировки будесонида, рекомендованные ФКР, для более быстрого купирования неотложного состояния во избежании необоснованных госпитализаций. Дальнейшая оптимизация терапии обструктивного ларингита требует исключения в лечении препаратов с недоказанной эффективностью, а также сокращения госпитализаций при легких формах синдрома при отсутствии показаний.

Библиографический список

1. Блохин, Б.М. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. Диагностика и неотложная терапия. Лекция / Б.М. Блохин, И.П. Лобушкова, А.Д. Прохорова и др. // Педиатрия. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. – 2019. – № 4. – С. 18-22.

2. Блохин, Б.М. Симпозиум «Современные подходы к ведению больных с острыми респираторными инфекциями в амбулаторной практике педиатра» (обзор) / Б.М. Блохин, Е.Ю. Радциг, Е.В. Мелехина // Педиатрия. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. – 2020. – № 1. – С. 62-71.

3. Зайцева, О.В. Системные и ингаляционные глюкокортикостероиды при остром обструктивном ларинготрахеите / О.В. Зайцева // Медицинский совет. – 2018. – № 11. – С. 50-52.

4. Клинические рекомендации. Острый обструктивный ларингит [круп] и эпиглоттит у детей. СПР 2020. – М, 34 с.

5. Овсянников, Д.Ю. Вирусный и рецидивирующий круп у детей / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, О.В. Алексеева и др. // Медицинский совет. – 2019. – № 2. – С. 100-105.

6. Полякова, А.С. Синдром крупа у детей: предрассудки и доказательная медицина / А.С. Полякова, М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко // Фарматека. – 2018. – № 1. – С. 15–22.

В.С. Сиротенко, А.А. Спасов, А.Ф. Кучерявенко, К.А. Гайдукова
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Волгоград

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 1,3,4-ТИАДИАЗИНА В НОРМЕ И В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СЕПСИСА

Эндотелиальная дисфункция характеризуется сдвигом активности эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительного состояния и протромботических свойств [1]. Биомаркером эндотелиальной дисфункции является эндотелин-1 (ЭТ-1) [2]. ЭТ-1 является ведущей молекулой, регулирующей функцию сосудов, а также отягощающим фактором сердечно-сосудистых заболеваний при эндотелиальной дисфункции [3]. Эндотелиальная дисфункция была описана как следствие прямых вирусных эффектов и гипервоспалительной среды. У пациентов с тяжелым течением гиперцитокинемии, в том числе обусловленной COVID-19, часто наблюдаются высокие уровни фактора фон Виллебранда (vWF), что отражает протромботическое состояние. Кроме того, эндотелиальные клетки генерируют процессы окислительного стресса и ЭТ-1, который влияет на баланс вазодилататоров/вазоконстрикторов и агрегацию тромбоцитов [4]. **Целью исследования явилось** изучение влияния нового производного 1,3,4-тиадиазина на уровень ЭТ-1 и vWF в плазме крыс без и в условиях экспериментального сепсиса.

Методы исследования. Активная фармацевтическая субстанция (АФС) L-36 была синтезирована сотрудниками кафедры органической химии Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. Влияние АФС L-36 и препарата сравнения ацетилсалициловой кислоты (АСК) на уровень ЭТ-1 и vWF определяли при однократном внутрижелудочном введении методом ИФА (Rat ELISA kit for Endothelin-1, Rat ELISA kit for vWF, Cloud-Clone Corp., США). Экспериментальный сепсис моделировали с помощью раствора липополисахарида (ЛПС) в дозе 2 мг/кг (внутривенно). Статистическую обработку данных проводили с использованием встроенных функций MS Excel 2016 (M, SEM), а также программы GraphPad Prism 8.0 с использованием критерия множественного сравнения one-way ANOVA.

Результаты и выводы. В ходе эксперимента установлено, что при однократном внутривенном введении раствора ЛПС наблюдается досто-

верное увеличение уровня ЭТ-1 в плазме крыс в 15,8 раза относительно интактных животных. У интактных животных при однократном внутрижелудочном введении АФС L-36 не наблюдалось изменения уровня ЭТ-1. В группе животных, получавших однократно АФС L-36 в дозе 27,8 мг/кг, на фоне ЛПС-индуцированной интоксикации наблюдалось снижение концентрации ЭТ-1 на 34,8%. Препарат сравнения ацетилсалициловая кислота не проявил выраженного ингибирующего влияния на продукцию ЭТ-1, что согласуется с данными других исследователей [5].

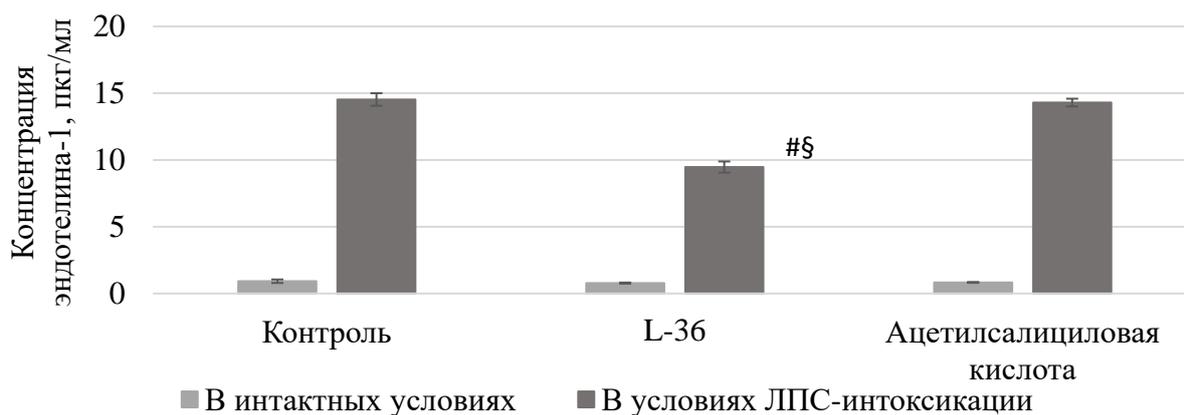


Рисунок 1. Влияние АФС L-36 и АСК на уровень эндотелина-1 без и в условиях ЛПС-интоксикации ($M \pm SEM$) ($n=6$)

#-данные достоверны относительно позитивного контроля, критерий one-way ANOVA ($p < 0,05$)

§-данные достоверны относительно АСК в условиях ЛПС-интоксикации, критерий one-way ANOVA ($p < 0,05$)

n-число животных в каждой группе

При однократном внутривенном введении раствора ЛПС было установлено, что количественное содержание vWF в плазме животных с гиперцитокинемией достоверно увеличивается на 56,2% относительно интактной группы животных (таблица 1). Такое повышение концентрации vWF подтверждает увеличение тромбогенного потенциала крови в условиях гиперцитокинемии. При однократном внутрижелудочном введении крысам АФС L-36 и препарата сравнения АСК не было зафиксировано достоверных изменений уровня vWF у интактных животных (таблица 1). На фоне смоделированной ЛПС-интоксикации АФС L-36 способствовало снижению уровня vWF на 56,5% (таблица 1). Препарат сравнения в условиях интоксикации способствовал недостоверному снижению концентрации исследуемого маркера на 13,7% (таблица 1).

Таблица 1. Влияние АФС L-36 и АСК на уровень vWF в плазме крови крыс без и в условиях ЛПС-интоксикации (M±SEM) (n=6).

№ п/п	Тестируемый образец	Доза, мг/кг	Концентрация vWF в плазме крыс, нг/мл
1	Контроль (интакт)		88,3±8,8
2	Контроль (ЛПС)		137,9±12,2*
3	L-36 (интакт)	27,8	79,9±2,8
4	L-36 (ЛПС)		60,0±6,6 ^{#§}
5	АСК (интакт)	34,4	83,0±1,6
6	АСК (ЛПС)		119,0±12,1

*-данные достоверны относительно интактного контроля, критерий one-way ANOVA (p<0,05)

#-данные достоверны относительно позитивного контроля, критерий one-way ANOVA (p<0,05)

§-данные достоверны относительно АСК с ЛПС, критерий one-way ANOVA (p<0,05)

n-число животных в каждой группе

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о способности АФС L-36 снижать продукцию эндотелина-1 – маркера эндотелиальной дисфункции – на 34,8%, что позволяет предполагать у исследуемого вещества эндотелиопротективные свойства. Введение раствора липополисахарида сопровождается выраженным системным ответом, заключающимся в увеличении как тромбогенного потенциала крови, так и в формировании дисфункции эндотелия. Исследуемая АФС, в условиях ЛПС-индуцированной интоксикации, способствует значительному снижению уровня vWF, при этом не оказывая влияния на данный биомаркер в нормальных условиях. Такое действие изучаемой АФС L-36 позволяет подтвердить возможный эндотелиопротективный эффект, а также наличие антитромботических свойств.

Библиографический список

1. Bernard I., Limonta D., Mahal L.K., Hobman T.C. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. *Viruses*.-2020.-13(1):29. doi: 10.3390/v13010029.

2. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А., Никифоров А.А., Мжаванадзе Н.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции у первичных диализных пациентов. *Новости хирургии*.-2019.-27(5). С. 505-514. doi: 10.18484/2305-0047.2019.5.505.

3. Hsieh H.L., Liang C.C., Lu C.Y. et al. Induced pluripotent stem cells can improve thrombolytic effect of low-dose rt-PA after acute carotid thrombosis in rat. *Stem. Cell. Res. Ther.*-2021.-12(1):549. doi: 10.1186/s13287-021-02615-z.

4. Esposito L., Cancro F.P., Silverio A. et al. COVID-19 and Acute Coronary Syndromes: From Pathophysiology to Clinical Perspectives. *Oxid. Med. Cell. Longev.*-2021.-2021:4936571. doi: 10.1155/2021/4936571.

5. Saeed A., Herlitz H., Nowakowska-Fortuna E., Nilsson U., Alhadad A., Jensen G., Mattiasson I., Lindblad B., Gottsäter A., Guron G. Oxidative stress and endothelin-1 in atherosclerotic renal artery stenosis and effects of renal angioplasty. *Kidney Blood Press. Res.*-2011.-34(6):396-403. doi: 10.1159/000328732.

В.С. Сиротенко, А.А. Спасов, А.Ф. Кучерявенко, Э.Ф. Степанова
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Волгоград

АНТИТРОМБОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО N9-ИМИДАЗО[3,2-*A*]БЕНЗИМИДАЗОЛА СОЕДИНЕНИЯ RU-891

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в ряду причин смертности во всем мире [1]. Ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт являются основными причинами инвалидизации населения [2,3,4]. Ведущим фактором в развитии ишемических нарушений являются процессы тромбообразования. Активное участие тромбоцитов в тромбообразовании обуславливает целесообразность фармакологического влияния на тромбоцитарный гемостаз у пациентов с ишемическими нарушениями, фибрилляцией предсердий как с лечебной, так и с профилактической целью [5,6]. К сожалению, современная антиагрегантная терапия сопровождается рядом проблем в лечении пациентов, связанных с развитием повторных ишемических событий, гастропатий, резистентности к терапии, кровотечений и др. [7]. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта одно из самых частых осложнений антитромботической терапии, ассоциирующихся с высокой летальностью. Поэтому поиск высокоэффективных корректоров нарушений системы гемостаза остается актуальным. **Целью исследования явилось** сравнительное изучение антитромботической активности активной фармацевтической субстанции (АФС) и готовой лекарственной формы (ГЛФ) для приема внутрь нового производного N9-имидазо[3,2-*a*]бензимидазола на модели артериального тромбоза.

Методы исследования. ГЛФ RU-891 была разработана на кафедре фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Антитромботическую активность ГЛФ RU-891 оценивали в условиях *in vivo* при однократном внутривенном введении крысам-самцам на модели тромбоза сонной артерии, индуцированного 50% раствором хлорида железа (III). В качестве препарата сравнения было выбрано антиагрегантное средство клопидогрел. Статистическую обработку данных проводили с использованием встроенных функций MS Excel 2016 (M, SEM), а также программы GraphPad Prism 8.0 с использованием критерия множественного сравнения one-way ANOVA с заданным уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и выводы. На первом этапе была изучена антитромботическая активность АФС RU-891 и клопидогрела при однократном внутривенном введении крысам в дозах 23,0 и 9,0 мг/кг, соответственно.

При введении животным исследуемых веществ, происходило увеличение времени окклюзии сонной артерии. Так, в дозе 23,0 мг/кг АФС RU-891 достоверно пролонгировало время образования тромба на 47,8%. Клопидогрел в дозе 9,0 мг/кг увеличивал время наступления полной окклюзии сосуда на 6,3% (рисунок 1). При исследовании АФС RU-891 в дозе 46,0 мг/кг наблюдалось достоверное увеличение времени наступления полной окклюзии сонной артерии на 84,7% больше значений, полученных в контроле, а в дозе 11,5 мг/кг время образования тромба пролонгировалось на 17%. ED₅₀ АФС RU-891 при этом составила 26,8 мг/кг (рисунок 1).

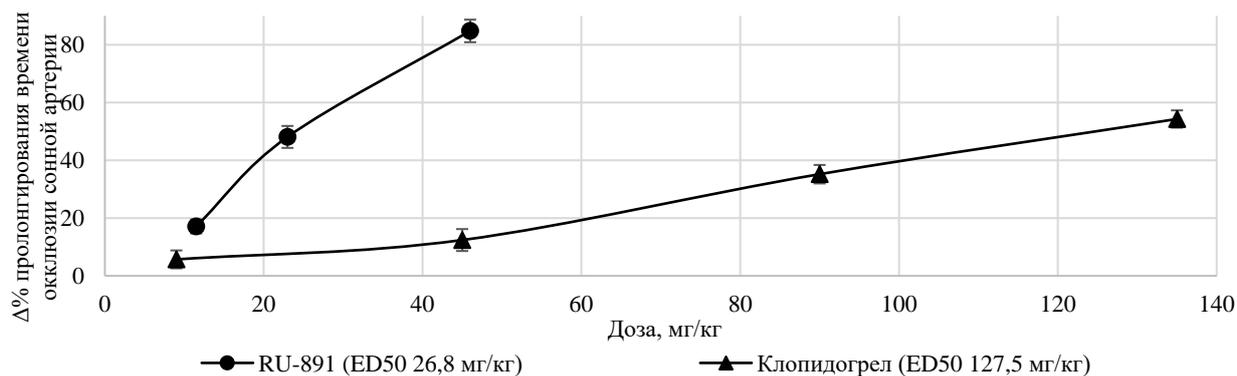


Рисунок 1. Антитромботическая активность АФС RU-891 и клопидогрела на модели тромбоза сонной артерии крыс, индуцированного 50% раствором хлорида железа (III)

Примечание:

*-данные достоверны относительно контроля, критерий one-way ANOVA ($p < 0,05$)

Клопидогрел проявил низкую антитромботическую активность в дозе 9,0 мг/кг, поэтому в дальнейшем он был исследован в дозах 45; 90 и 135 мг/кг, в результате чего наблюдали увеличение времени образования тромба на 12,4; 35,2 и 54,3%, соответственно. ED₅₀ для клопидогрела составила 127,5 мг/кг (рисунок 1).

На втором этапе была изучена антитромботическая активность ГЛФ RU-891. Контрольные значения времени образования тромбов составили 18,7 минут. При однократном внутрижелудочном введении ГЛФ RU-891 в дозе 26,8 мг/кг происходило увеличение времени наступления полной окклюзии сонной артерии крыс на 58,6%. Следовательно, ГЛФ RU-891 также проявила высокую антитромботическую активность на описанной модели артериального тромбоза.

Таблица 1. Антитромботическая активность ГЛФ RU-891 и клопидогрела на модели тромбоза сонной артерии крыс, индуцированного аппликацией 50% раствора хлорида железа (III) при однократном внутрижелудочном введении (M±SEM) (n=6)

№ п/п	Тестируемый образец	Доза, мг/кг	Время образования тромба, мин.	Δ% увеличения времени окклюзии
1.	Контроль		18,7±0,3	
2.	ГЛФ RU-891	26,8	29,7±0,6*	58,6±3,0*
4.	Клопидогрел	127,5	29,2±0,6*	56,0±3,2*

* - данные достоверны по отношению к контролю (критерий one-way ANOVA, p< 0,05)

n-число животных в каждой группе

Таким образом, по показателю ED₅₀ изученное АФС RU-891 превосходит по активности клопидогрел в 4,8 раза. В отличие от чистой субстанции ГЛФ RU-891 на данной модели артериального тромбоза оказывала более выраженное антиромботическое действие, пролонгируя время образования тромба на 58,6%.

Библиографический список

1. Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении

смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив.-2021.-93(1). С. 4-6.

2. Бокерия Л.А., Абдулгасанов Р.А.О., Шогенов М.А., Султанова А.Е. Ишемический инсульт в вертебробазиллярном бассейне. Клиническая физиология кровообращения.-2022.-19(1).-С. 33-46.

3. Мазуров А.В., Зюряев И.Т., Хаспекова С.Г. и др. Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом Терапевтический архив.-2014.-86(9).-С. 83-89.

4. Петров В.И., Герасименко А.С., Горбатенко В.С., Шаталова О.В. Фармакодинамика оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в остром периоде ишемического инсульта. Фармация и фармакология.-2020.-8(4). С. 222-232.

5. Шляхто Е.В., Виллевальде С.В., Ежов А.В. и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в российской федерации в зависимости от антитромботической терапии. Результаты II фазы глобального регистра GLORIA-AF. Российский кардиологический журнал.-2020.-25(11).-С. 73-84.

6. Savage P., Cox B., Linden K. et al. Advances in Clinical Cardiology 2021: A Summary of Key Clinical Trials. Adv. Ther.-2022.-39(6):2398-2437.

7. Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В., Агапов В.В. Динамика антитромботической терапии фибрилляции предсердий в стационаре в 2011- 2012 гг. И 2016-2017 гг. (фармакоэпидемиологический анализ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии.-2020.-16(5).-С. 686-692.

Е.Н. Скепьян

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

**ПРОБЛЕМЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ
С УЧЕТОМ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА СПЕКТРА
И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ
К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ
НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ В ПЕРИОД С 2019- ПО 2021ГГ**

Актуальность. Инфекция мочевых путей (далее – ИМП) является одной из наиболее актуальных проблем в педиатрии, нефрологии, урологии, гинекологии и других клинических направлениях из-за высокой их распространённости и трудностей диагностики в детском возрасте. ИМП – синдром, включающий в себя клинически манифестные инфекции верхних и

нижних мочевых путей, бессимптомную бактериурию. В структуре заболеваний органов мочевой системы у детей микробно–воспалительные поражения почек и мочевых путей составляют 70–80% [1,2]. В среднем около 15% всех амбулаторно назначаемых антибиотиков выписываются по поводу ИМП. Распространенность ИМП в детском возрасте составляет около 18 и более случаев на 1000 детского населения, а частота развития зависит от возраста и пола. По возникновению выделяют внебольничные и нозокомиальные ИМП, наиболее частыми патогенами внебольничных ИМП являются кишечная палочка (далее *E. coli*) (60-90%), реже – энтерококки (далее *Ent. faecalis*), *Staphylococcus spp.* По данным отдельных авторов в генезе ИМП отмечается увеличение удельного веса *E. coli*, *Ent. spp* и *Klebsiella spp*, *Proteus vulgaris* при одновременном снижении доли микробных ассоциаций и *Staphylococcus Epidermidis* [1].

Частота выделения *E. coli* зависит от возраста детей (в младшей возрастной группе является основной культурой), региона проживания, широты использования антибактериальных средств. Доля *Ent.* и *Staphylococcus* значительно меньше (10–20%). В общей структуре внебольничной уропатогенной микрофлоры значение *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella* невелико, т.к. эти возбудители относятся преимущественно к внутрибольничной флоре [2]. При этом подавляющее число пациентов с ИМП составляют девочки (за исключением детей первого года жизни: среди новорожденных в 4 раза чаще ИМП диагностируется у мальчиков) [1,2,3].

Рецидивирующее течение ИМП наблюдается у 30-50% пациентов, причем у 90% из них рецидив возникает в течение ближайших 3 месяцев после первого эпизода. Успех лечения во многом определяется рациональной антимикробной терапией, однако развитие и неуклонный рост антибиотикорезистентности [2,3,4] не только способствует снижению эффективности применяемой антибиотикотерапии (далее АБ терапия), но и связан с появлением феномена «параллельного ущерба» (селекции резистентности, возникающей не только среди штаммов возбудителей, по поводу которых назначается АБ, но и среди микроорганизмов, которые не являются этиологически значимыми для данного заболевания) [3].

Поскольку микробный пейзаж в каждом лечебно-профилактическом учреждении различен, поэтому требуется постоянный мониторинг микробного пейзажа с определением антибиотикограммы для выбора индивидуальной тактики лечения пациента с ИМП [2,5].

Цель работы: изучить спектр и чувствительность к противомикробным лекарственным препаратам (далее ЛП) патогенов, вызывающих внебольничные ИМП у детей в соответствии с применяемой фармакотерапией.

Методы исследования. Были проанализированы результаты обследования на бактериурию перед началом антибиотикотерапии у 196 детей с ИМП, обращавшихся за амбулаторной помощью в третью городскую детскую клиническую поликлинику г. Минска в период с 01.01.2019г. по 31.12.2021г. Бактериологическое исследование мочи проводили в городской санитарно-эпидемиологической станции, центре эпидемиологии и микробиологии г. Минска.

Результаты. У 95 (48,5%) из 196 пациентов были обнаружены различные возбудители и их комбинации (n=9) со степенью бактериурии от 10^5 до 10^8 КОЕ/мл. Преобладали девочки (n=79, 83,2%). У пациентов с выделенным одним возбудителем (n=86) среди доминирующей грамотрицательной микрофлоры (n=68; 79,1%), превалировала *E. coli* (50%; n = 43); удельный вес грамположительной микрофлоры составил 20,9% (n = 18) с преобладанием *Ent. faecalis* (n = 11; 13%). У пациентов с обнаруженными комбинациями патогенов (n = 9; 9,5%) в структуре бактериальных ассоциаций доминировали двух компонентные с основными ассоциантами *E. coli* и *Ent. faecalis*.

Наряду с выделенной *e. coli* среди грамотрицательной микрофлоры были обнаружены *Klebsiella* (n = 11; 13%), *Proteus mirabilis* (n = 5; 5,8%), *Enterobacter* (n = 4; 4,65%), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 4; 4,65%), *Citrobacter* (n = 1). Спектр грамположительной микрофлоры наряду с *Ent. faecalis* был представлен семейством коагулазонегативных *Staphylococcus saprophyticus* (n = 4; 4,65%) и анаэробными β -гемолитическими бактериями *Streptococcus agalacticae* (n = 3; 3,5%).

Среди обследованных детей (n = 95) с различными ИМП более половины составили дети до семи лет (n = 55; 57,9%). *Enterococcus faecalis* был выявлен у детей различного возраста, преимущественно первых трех лет жизни (n = 7; 41,2%); *E. coli* была обнаружена у детей различного возраста, с преобладанием у детей первых трех лет жизни (n = 14; 32,6%) и подростков (n = 14; 32,6%).

Комбинации нескольких патогенов (n=9) были обнаружены у детей с врожденными аномалиями мочевых путей и обострением хронического пиелонефрита.

При анализе чувствительности к противомикробным ЛП было установлено, что *E. coli* (n = 43) была чувствительна к имипинему (100%), фосфомицину (100%), нитрофурантоину (97,5%), норфлоксацину (86%), цефотаксиму (82,4%), гентамицину (72,1%), тетрациклину (63%), цефуроксиму (56%), ампициллину (44,2%), ко-тримоксазолу (40,9%).

Было выявлено, что *Ent. faecalis* был чувствителен к нитрофурантоину (100%), ампициллину (100%), норфлоксацину (60%), доксициклину (55,5%).

Выводы. Крайне важным для определения грамотной тактики лечения пациентов с ИМП является проведение мониторинга, в различных регионах страны, в разных отделениях стационара и на амбулаторном этапе для определения спектра и чувствительности выделенных патогенов к противомикробным лекарственным средствам.

При анализе результатов обследования на бактериурию было обнаружено преобладание грамотрицательной микрофлоры с превалированием *E. coli*, грамположительная микрофлора встречалась значительно реже и была представлена преимущественно *Ent. faecalis*.

При анализе чувствительности к противомикробным ЛП на амбулаторном этапе обнаружено, что *E. coli* была высокочувствительна к карбопенемам, цефалоспорином третьего поколения, фосфомицину, фторхинолонам, аминогликозидам и высокорезистентна к аминопеницилинам, котримоксазолу, цефалоспорином второго поколения; *Ent. faecalis* был высокочувствителен к ампицилинам, а резистентность к фторхинолонам и тетрациклинам составила более 40%.

Особую сложность представляет лечение пациентов с выделением двух и более патогенов (*E. coli* и *Ent. faecalis*), пациентов с хроническим пиелонефритом, врожденными аномалиями мочевых путей.

Библиографический список

1. Альбот В.В. Сравнительный анализ спектра возбудителей мочевой инфекции у детей иркутской области и динамика бактериальной резистентности в 2002–2004 и 2014–2016 гг. / В.В. Альбот, И.Ю. Келешева // *Pediatrics. Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Том 2, Часть 2, № 5. – С. 87-92.

2. Антибиотикорезистентность у урологических пациентов с воспалительными заболеваниями верхних мочевыводящих путей / Бочкарев А.Б., Костюков С.В., Шаматрина Е.И., Меринов Д.С. // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2019. – № 2. – С. 1-6-110.

3. Захарова И.Н. Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у детей: что нового? / И.Н. Захарова, Е.Б. Мачнева // *Медицинский совет*. – 2017. – №1. – С. 180-185.

4. Скепьян Е.Н. Анализ спектра возбудителей инфекций мочевых путей у детей на амбулаторном этапе / Е.Н. Скепьян // *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020: матер. конф.* – Минск, 2020. – С. 439.

5. Захарато Л.И. Этиология и антибиотикорезистентность микроорганизмов, выделенных у пациентов с воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы / Л.И. Захарато, Р.М. Меладзе, В.Э. Геймерлинг и др. // *Современная медицина: актуальные вопросы: матер. междунар. конф.* – Новосибирск: СибАК, 2017. -№ 2(55), – С. 43-51.

З.Г. Тадтаева, М.Ю. Кривдина

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ РЕДКОЙ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ SMC1A В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (клиническое наблюдение)

Варианты гена SMC1A (Structural Maintenance of Chromosomes 1A – поддержание структурной целостности хромосомы) ассоциированы с синдромом Корнелии де Ланге (CdLS), описанном Брахманом в 1916 г. носящем имя голландского педиатра Корнелии де Ланге. Синдром де Ланге является мультисистемным заболеванием и характеризуется умственной отсталостью, множественными дисморфическими проявлениями (длинные или густые брови, маленький нос с вдавленной спинкой носа и т.д.) и, в ряде случаев, эпилепсией [1]. Недавно выявлены варианты «усеченных мутаций» белков в гене SMC1A, связанных с развитием эпилептической энцефалопатии, которые могут возникать с дефектами средней линии мозга или без них (DEE85, OMIM: 301044). Для этого варианта характерно развитие фармакорезистентной эпилепсии без типичных признаков синдрома CdLS и нарушение развития нервной системы [2]. Приводим редкое клиническое наблюдение заболевания и положительный эффект терапии фармакорезистентной эпилепсии, обусловленной гетерозиготной мутацией в гене SMC1A.

Клиническое наблюдение. Девочка В., 3г.5мес. поступила с жалобами на ежедневные эпилептические приступы в виде: адверсии глазных яблок влево, покраснения глаз, слезотечения, с последующим развитием кивков и причмокивания; выраженную задержку психоречевого развития. Из анамнеза известно, что с раннего возраста отмечалась моторная неловкость, самостоятельная ходьба с 2 лет. Задержка развития речи. Дебют эпилептических приступов с 6 месяцев.

В течение нескольких лет проводился подбор противосудорожной терапии: Вальпроевая кислота, Вальпроевая кислота+Леветирацетам, Вальпроевая кислота+Фенобарбитал, Вальпроевая кислота+ Фенобарбитал+Карбамазепин.

При обследовании установлена грубая задержка в развитии (словарный запас около 5 слов, ограничено понимание обращенной речи, отсутствует контроль функции тазовых органов). В неврологическом статусе без очаговой симптоматики.

На ЭЭГ: эпилептиформная активность в виде отдельных и сгруппированных комплексов «пик-полипик-медленная волна» в лобных отведениях с акцентом слева и левой височной области.

ЭХО-КГ: объемное округлое образование в толще миокарда правого желудочка под септальной створкой трикуспидального клапана 9x7 мм., без нарушения функции трикуспидального клапана

ЭКГ: атриовентрикулярная блокада I-II степени.

МРТ головного мозга: участки измененного МР-сигнала в кортикально-субкортикальных отделах больших полушарий головного мозга, участки узловой гетеротопии.

Клиническое секвенирование экзона (IDP panel, Roche): выявлен вариант SMC1A в гетерозиготном состоянии.

Больной назначена терапия: Вальпроевая кислота + Вигабатрин с положительным эффектом в виде купирования приступов, улучшения когнитивных функций. На ЭЭГ в динамике отмечена редукция эпилептиформных изменений. Приступы не повторялись в течение 7 месяцев.

Обсуждение. Эпилептическая энцефалопатия – это неврологическое расстройство, характеризующееся возникновением тяжелых рефрактерных эпилептических приступов на первом году жизни, приводящее к прогрессирующим нарушениям функций мозга [3]. Этиологическим фактором эпилептической энцефалопатии является мутация в гене SMC1A, которая расположена на Xp11.22 и кодирует одну из четырех основных субъединиц, составляющих когезиновое кольцо. Кольцо когезина играет важную роль в делении клеток, регуляции транскрипции и репарации ДНК [4]. По данным литературы мутации, связанные с усеченным вариантом гена SMC1A, наблюдаются только у пациентов женского пола, при котором типичные признаки CDLS часто отсутствуют. Все эти пациенты страдают лекарственно-устойчивой эпилепсией с феноменом кластеризации и умеренными или тяжелыми нарушениями развития, что объясняется важностью белкового продукта для функционирования нервной системы, прежде всего, для формирования сигнальной трансдукции в синапсах и нейрональных цепях [5].

Выводы. Наличие фармакорезистентной терапии диктует необходимость проведения молекулярно-генетического исследования для установления причины эпилепсии, подбора адекватной противосудорожной терапии и медико-генетического консультирования семей. Целесообразно назначение комбинированной противосудорожной терапии с использованием антиконвульсантов широкого спектра действия (вальпроевая кислота) в сочетании с вигабатрином для лечения фармакорезистентной эпилепсии, обусловленной гетерозиготной мутацией в гене SMC1A.

Библиографический список

1. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. (ред.) Заболевания нервной системы у детей. М.: БИНОМ; 2013: 259–360.
2. Kline AD, Moss JF, Selicorni A et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus state_ment. Nat Rev Genet. 2018;19(10):649-666.
3. Huisman S, Mulder PA, Redeker E et al. Phenotypes and geno_types in individuals with SMC1A variants. Am J Med Genet A. 2017;173(8):2108-2125.
4. Gorman KM, Forman E, Conroy J et al. Novel SMC1A variant and epilepsy of infancy with migrating focal seizures: expansion of the phenotype. Epilepsia. 2017;58(7):1301-1302.
5. Zakari M, Yuen K, Gerton JL. Etiology and pathogenesis of the cohesinopathies. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2015;4(5): 489-504.

З.Г. Тадтаева, В.В. Русановский, Кривошеин А.Е.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет. Санкт-Петербург

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В КАТАМНЕЗЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ С ЦЕЛЬЮ ЛЕЧЕНИЯ СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ

Ключевые слова: сниженная функция легких; недоношенные дети; ингаляционные кортикостероиды; агонисты β_2 - агонисты длительного действия.

Введение. В исследовании рассматривается эффективность использования ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в отдельности и в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) с целью улучшения процента прогнозируемого объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) по сравнению с плацебо.

Цель исследования. Определить эффективность терапии ингаляционными глюкокортикостероидами в отдельности и в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия по сравнению с ингаляционным лечением плацебо у недоношенных детей школьного возраста, имеющих $ОФВ_1 \leq 85\%$.

Материалы и методы. Проведено исследование недоношенных детей в возрасте 7–12 лет со сроком гестации ≤ 34 недель при рождении, не имевшим клинически значимых врожденных, сердечно-легочных или

нервно-психических аномалий. До и после лечения были проведены спирометрия, нагрузочные пробы и измерение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе. В исследовании участвовало 36 детей, которые были разбиты по 12 человек на три равные группы: группа 1 получала только ИГКС; группа 2 получала ИГКС в комбинации с ДДБА; группа 3 получала плацебо. Средний возраст детей составил 10,8 лет. Показатель $ОФВ_1$ после лечения был скорректирован с учетом пола, срока беременности, бронхолегочной дисплазии, ограничения внутриутробного роста, статуса глюкокортикостероидов.

Результаты. Скорректированные после лечения средние значения $ОФВ_1$ с использованием анализа ковариации были на 7,7% выше в группе детей, получавших только ИГКС и на 14,1% выше в группе детей, получавших ИГКС в комбинации с ДДБА по сравнению с группой плацебо. Активное лечение уменьшало фракционное количество выдыхаемого оксида азота и улучшало реакцию бронходилататоров после тренировки, но не улучшало физическую работоспособность. У одного ребенка развился кашель в самом начале пользования ингалятором, но никакие другие побочные эффекты, о которых сообщалось в ходе исследования, не были связаны с использованием ингалятора.

Заключение. Результаты исследования доказывают эффективность комбинированной терапии ИГКС/ДДБА для лечения сниженной функции легких у недоношенных детей в катамнезе.

А.А. Таубэ

ФГБУ НЦЭСМП Минздрава РФ, Москва

ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Всемирная эпидемия COVID-19 стала серьезным испытанием систем здравоохранения и их возможностей для быстрого поиска лекарственных препаратов (ЛП) в ответ на новые вызовы. Ресурсы всех систем здравоохранения были брошены на анализ болезни, поиск ЛП для лечения и разработку новых способов лечения и клинических рекомендаций для оптимального лечения. Для более эффективной борьбы с COVID-19 в клинических условиях часто используются комбинации ЛП-растение [1]. В ряде стран лекарственные растения традиционной медицины вошли в клиниче-

ские рекомендации для лечения коронавирусной инфекции [1,3]. Проведенные исследования показали, что применение некоторых растений оказывает положительный терапевтический эффект [2,4]. В других случаях одновременное необоснованное применение нескольких препаратов может вызвать клинически значимое взаимодействие между ЛП и лекарственными растениями. Опасения, связанные с опасностью заболевания приводили к многочисленным случаям самолечения и неоправданного профилактического применения лекарственных препаратов как самостоятельно, так и совместно с ЛП с разной степенью доказательной базы эффективности применения. Целью работы явился анализ безопасности применения лекарственных растений при терапии коронавирусной инфекции лекарственными препаратами. Информация о подтвержденных межлекарственных взаимодействиях получена на сайте международной базы данных <https://go.drugbank.com/> и сайте ресурса PubMed.

Несмотря на то, что ЛП эффективны для терапии COVID-19 имеют разные механизмы действия, обнаружены некоторые закономерности взаимодействий. Например, лидером по неблагоприятному влиянию на эффективность ЛП является зверобой продырявленный (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*). У ЛП разного механизма действия: МНН Ремдесивир, Нирматрелвир, Умифеновир, Лопинавир наблюдалось снижение концентрации в плазме крови при совместном применении с этим лекарственным растением или ЛП на его основе. Эта тенденция подтверждает данные, что зверобой продырявленный является индуктором изофермента цитохрома P450 [5]. Выявлены неблагоприятные взаимодействия с другими лекарственными растениями и растениями, употребляемыми в пищу (таблица 1).

Таблица 1. Взаимодействия лекарственных препаратов против Covid-19 с лекарственными растениями

Растение	Лекарственный препарат	Растение	Лекарственный препарат
Барвинок	Фавипиравир, Тоцилизумаб интерферон	Наперстянка	Тоцилизумаб, Интерферон Лопинавир
Безвременник	Фавипиравир, Лопинавир	Перец	Интерферон
Гвоздика	Лопинавир	Примула вечерняя	Лопинавир
Дурман	лопинавир	Раувольфия змеиная	Лопинавир, Тоцилизумаб

Растение	Лекарственный препарат	Растение	Лекарственный препарат
Зверобой	Ремдесивир, Нирматрелвир, Умифеновир, Лопинавир, Тоцилизумаб	Спорынья	Тоцилизумаб, Лопинавир
Йохимбе	Тоцилизумаб, Лопинавир	Строфант	Тоцилизумаб, Интерферон
Кофе	Тоцилизумаб, Интерферон	Хинное дерево	фавипиравир
Куркума	нирматрелвир	Чай	Тоцилизумаб, Интерферон
Лимон	интерферон	Чеснок	Лопинавир
Мак	Лопинавир, Тоцилизумаб		

Обнаружены также случаи неблагоприятного воздействия ЛП на лекарственные растения. Тоцилизумаб ускоряет метаболизм и выведение биологически активных компонентов зверобоя продырявленного, наперстянки. Фавипиравир и лопинавир могут снизить скорость выведения дигоксина и дигитоксина. В базе данных drugbank обнаружена информация о положительном взаимодействии: что цимарин, содержащийся в растениях рода строфант, также как ланатозид С, способен снижать кардиотоксическую активность интерферона.

Анализ взаимодействия ЛП разных групп с лекарственными растениями показал, что взаимодействия могут иметь разную направленность. При назначении ЛП следует учитывать взаимное влияние ЛП против COVID-19 с ЛП растительного происхождения и продуктами питания. Влияние лекарственных растений на фармакокинетику ЛП слабо изучено и представляется важным и перспективным аспектом деятельности по фармаконадзору.

Библиографический список

1. Zhao Z., Li Y, Zhou L, Zhou X, Xie B, Zhang W, Sun J Prevention and treatment of COVID-19 using Traditional Chinese Medicine: A review *Phyto-medicine* 2021;5: 153308

<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153308>

2. Zhang F, Huangab J, Liu W, Wang Ch., Liu Y., Tu D., Liang X., Yang L., Zhang W, Chen H., Ge G. Inhibition of drug-metabolizing enzymes by Qingfei

Paidu decoction: Implication of herb-drug interactions in COVID-19 pharmacotherapy. Food and Chemical Toxicology. 2021; 149: 111998. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.111998>

3. Yang Y. Use of herbal drugs to treat COVID-19 should be with caution. The Lancet. 2020; 395(10238):1689-1690 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31143-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31143-0)

4. Shi M, Sun Sh, Zhang, W, Zhang X, Xu G, Chen X, Su Z, Song X, Liu L, Zhang Y, Zhang Y, Sun M, Chen Q, Xu, Y, Lü H, Yuan W, Chen X, Lu Y. Early therapeutic interventions of traditional Chinese medicine in COVID-19 patients: A retrospective cohort study Journal of Integrative Medicine 2021; 19(3): 226-231. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2021.01.002>

5. Wang Z., Gorski J.C., Hamman M.A. et al. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity // Clin Pharmacol Ther. 2001; 70: 4: 317-326.

О.С. Туфанова¹, А.Р. Касимова^{1,2}, С.А. Божкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Первый Санкт-петербургский государственный медицинский университет им. ак. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОМИЦИНА ДЛЯ САНАЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕМ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Актуальность. Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) являются одними из наиболее распространенных бактериальных заболеваний во всем мире, частой причиной госпитализации и назначения антибиотиков [1]. Результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018» показали, что 89,2% изолятов, выделенных из мочи пациентов с внебольничными ИМВП, относились к семейству *Enterobacteriaceae*. Ведущими представителями были *Escherichia coli* (69,4%) и *Klebsiella pneumoniae* (11,5%) [2].

Существуют различные мнения относительно связи ИМВП с клиническими проявлениями, бессимптомной бактериурии и развития глубокой инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) после эндо-

протезирования крупных суставов. Самый крупный мета-анализ, проведенный Gomez-Ochoa и соавт., включавший исходы эндопротезирования крупных суставов 29 371 пациента (35323 суставов) за 47 лет, показал, что доля пациентов с развитием ИОХВ выше в группе с бактериурией (2,3% против 1,1%) ($p < 0,001$) [3].

По данным ARESC и «Дармис-2018» 98% изолятов *E.coli* сохраняют чувствительность к фосфомицину [4], при этом чувствительность к фторхинолонам сохраняется лишь у 60,3% штаммов [2]. В отношении второго в спектре уропатогенов микроорганизма — *K.pneumoniae* наблюдается аналогичная картина: чувствительность к фосфомицину сохраняется у 88% штаммов, а к фторхинолонам — у 63% [2]. В связи с этим Российское общество урологов в своих рекомендациях от 2016 года регламентируют проведение эмпирической антибактериальной терапии при ИМВП фосфомицином или нитрофурантоином. При неэффективности этих антибактериальных средств советуют проводить микробиологическое исследование мочи. Клинически значимой является бактериурия выше 10^5 КОЕ/мл. [5].

Ранее в нашем центре пациентам с клиническими проявлениями ИМВП с целью санации мочевыводящих путей перед хирургическим вмешательством проводился 5-ти дневный курс фторхинолонов (норфлоксацин). Однако в 2018 году был внедрен протокол по применению с этой целью однократного приема фосфомицина. Выбор был обоснован более высокой чувствительностью к данному антибиотику ведущих в спектре уропатогенов микроорганизмов, а так же более коротким курсом антибиотикотерапии.

Цель исследования. На основании анализа спектра ведущих возбудителей, выделенных из мочи пациентов, которые поступили для проведения планового эндопротезирования тазобедренного (ТБС) или коленного (КС), провести фармакоэкономическое обоснование применения фосфомицина для санации МВП.

Материалы и методы. Была проведена ретроспективная оценка структуры культур, выделенных из мочи пациентов, поступивших на плановое эндопротезирование в период 2018-2020 гг. Эпидемиологический анализ выполняли с применением программы «Микроб-2». Выделение клинических изолятов выполняли стандартными методиками в соответствии с международными стандартами микробиологических исследований. К ведущим возбудителям относили микроорганизмы, доля которых в общей структуре уропатогенов была выше 5%. Антибиотикочувствительность культур изучали диффузионными методами, а также методом серийных разведений в соответствии с требованиями EUCAST.

Для определения наиболее экономически эффективного подхода к санации МВП было выполнено фармакоэкономическое моделирование.

Для расчета стоимости учитывали только прямые медицинские затраты, включающие стоимость самого антибиотика, стоимость койко-дня, стоимость анализов: общий анализ двукратно (первичный и контрольный) и микробиологическое исследование мочи. Для каждой из стратегий рассчитывали коэффициенты эффективности затрат (CER), при идентичной эффективности сравниваемых стратегий выполняли анализ минимизации затрат (CMA).

Результаты исследования. За период с 2018 по 2020 гг было получено 872 положительных посевов мочи и выделено 1266 микроорганизмов. При этом было выделено 24 представителя различных таксонов бактерий, 73,8% из которых составили *E.coli*, *K.pneumoniae*, *E. faecalis*. Ведущим уропатогеном в течение 3х лет была *E.coli* (42,7 %), еще около 30 % составили *K.pneumoniae* и *E.faecalis*.

В среднем около трети всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* являлись продуцентами ESBL. В общей структуре спектра уропатогенов доля *E.coli* ESBL(-) составила 29,6%, *E.coli* ESBL(+) – 13,1%, *K.pneumoniae* ESBL(-) и *K.pneumoniae* ESBL(+) – соответственно 9,8% и 5,9%.

Дальнейший анализ показал отсутствие изменений чувствительности *E.coli* ($p=0,009$) и *K.pneumoniae* ($p=0,02$) к фосфомицину вне зависимости от наличия продукции ESBL. Фосфомицин был активен в отношении подавляющего большинства штаммов *E.coli* (>98%), при этом доля чувствительных к нему штаммов *K.pneumoniae* была в среднем на 20,5% ниже. Чувствительность представителей семейства *Enterobacteriaceae* к фторхинолонам, напротив, сильно зависит от наличия или отсутствия продукции ESBL. Среди продуцентов ESBL чувствительность к норфлоксацину была в 2,8 и 4,3 раза ниже, чем у изолятов *E.coli* и *K.pneumoniae* без продукции бета-лактамаз расширенного спектра. За исследуемый период у всех выделенных штаммов *E.faecalis* сохранялась чувствительность к ампициллину. Доля чувствительных *E.faecalis* к ципрофлоксацину составила 76,47%. Чувствительность к фосфомицину не определяли.

Эффективность (EF) стратегии санации МВП фосфомицином составила 70%, а фторхинолонами – 47%. CER при стратегии использования фторхинолонов и фосфомицина отличался в 2,2 раза: для стратегии применения фторхинолонов он составил 238, а фосфомицина – 110. При проведении анализа минимизации затрат было выявлено, что эмпирическое назначение фосфомицина на 10253,3 рублей более выгодно, чем проведение двойного курса антибактериальной терапии (сначала фторхинолоны, затем фосфомицин).

Заключение. Спектр уропатогенов, выделенных из мочи пациентов перед эндопротезированием ТБС и КС, достаточно стабилен. Применение фосфомицина для санации МВП по сравнению с фторхинолонами экономически более целесообразно.

Библиографический список

1. Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary tract infection. Clin Chim Acta. 2017 Aug;471:286-291. doi: 10.1016/j.cca.2017.06.003. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28622967.
2. И.С. Палагин, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич, М.В. Эйдельштейн, Т.С. Перепанова, Р.С. Козлов, Исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «ДАРМИС-2018». Урология 2020; 1: 19-31.
3. Gómez-Ochoa SA, Espín-Chico BB, García-Rueda NA, Vega-Vera A, Osma-Rueda JL. Risk of Surgical Site Infection in Patients with Asymptomatic Bacteriuria or Abnormal Urinalysis before Joint Arthroplasty: Systematic Review and Meta-Analysis. Surg Infect (Larchmt). 2019 Apr;20(3):159-166. doi: 10.1089/sur.2018.201. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30688601.
4. Perrault, L., Dahan, S., Iliza, A. C., LeLorier, J., & Zhanel, G. G. (2017). Cost-Effectiveness Analysis of Fosfomycin for Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Ontario. The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale, 2017, 6362804. <https://doi.org/10.1155/2017/6362804>].
5. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с.

Ю.П. Успенский, Е.М. Ал-Аттар, С.В. Иванов

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург
ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург
СПб ГБУЗ «Городская Поликлиника № 96», Санкт-Петербург

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ТЕЧЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ: АКТУАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Актуальность проблемы.

После появления в конце 2019 года пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, все силы мирового научного сообще-

ства были направлены на изучение нового вируса, острую фазу течения заболевания и методов лечения. Накопление клинических данных касательно течения данной патологии позволило оптимизировать используемые терапевтические подходы, но также было выявлено, что после клинического выздоровления пациенты стали сталкиваться с новыми проблемами со здоровьем, затрагивающими различные органы и системы, способными оказать существенное негативное влияние на качество жизни и длительность восстановления здоровья и работоспособности. В этой связи особую целевую группу составляют пациенты с ожирением и метаболическим синдромом, как имеющие заведомо осложняющий течение различных заболеваний коморбидный фон. Следует отметить, что ожирение имеет высокую распространенность как в России, так и мире в целом, и по данным ВОЗ увеличивается на 10% каждые 10 лет. Ожирение – хроническое заболевание, приводящие к серьезным метаболическим и гемодинамическим нарушениям, которые, в свою очередь, оказывают существенное влияние на течение новой коронавирусной инфекции и на период восстановления в частности.

Цель исследования: осуществить информационный поиск по вопросу влияния ожирения и метаболического синдрома на качество жизни и длительность реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы: проведен анализ 30 источников литературы из электронной базы публикаций elibrary.ru по ключевым словам «метаболический синдром», «реабилитация», «новая коронавирусная инфекция» и др. за период 2020-2022 гг.

Результаты исследования (информационного поиска):

В результате информационного поиска выделен ряд ключевых тезисов и положений:

1. Основное количество публикаций посвящено особенностям течения инфекции у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением в острой стадии.

2. Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, отмечают симптомы, которые ухудшают качество жизни. При этом длительность сохранения жалоб не зависит от тяжести инфекционного заболевания. В этом случае реабилитация имеет важное значение для восстановления трудоспособности и заслуживает особого внимания при наличии коморбидных состояний.

3. Отмечены потенциально более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции и повышенный риск смерти у пациентов при наличии у них артериальной гипертензии, сахарного диабета или ожирения.

4. Имеются русскоязычные работы по вопросам изучения факторов риска, патогенеза и течения постковидного синдрома.

5. В русскоязычной научной периодической литературе представлено недостаточное количество данных о влиянии ожирения и метаболического синдрома на длительность восстановительного периода, характер сохраняющихся жалоб, качество жизни пациентов.

Заключение: таким образом остается большое количество неизученных вопросов на восстановительном этапе после перенесенной новой коронавирусной инфекции у коморбидных пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Требуется дополнительные исследования в этой области, а также оптимизация терапии и длительное наблюдение за пациентами.

Библиографический список

1. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Зимина Т. А., Степанова И.И., Кудрявцева Н.А. COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом // Лечащий Врач. 2022;3(25): 80-86. DOI: 10.51793/ OS.2022.25.3.013.

2. Гусакова, Е. В. Комплексная реабилитация больных после перенесенного COVID-19 / Е. В. Гусакова, Г. А. Ткаченко. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021;:57-60. DOI 10.26269/6bt9-r391.

3. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии. Ожирение и метаболизм. 2020;17(4):375-384.

4. Мурейко Е.А., Каладзе К.Н., Полещук О.Ю. [и др.] Медицинская реабилитация пациентов с поражением сердца, вызванным вирусом SARS-ков-2. Вестник физиотерапии и курортологии. 2021;1:23-27. DOI 10.37279/2413-0478-2021-27-1-23-27.

5. Старичкова А.А., Цыганкова О.В, Хидирова Л.Д. [и др.] Кардио-метаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме. Лечащий врач. 2022;3:49-58

6. Сычева А.С., Кебина, А.Л., Верткин А.Л. Клинические и прогностические критерии осложненного течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021;23(9):147-153. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-9-147-153..

7. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А., Чусов И.С. Возможности терапевта в профилактике и на реабилитационном этапе после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) коморбидных пациентов с артериальной гипертензией. Клинический разбор в общей медицине. 2021;5:6-15. DOI 10.47407/kr2021.2.5.00064. – EDN TOGXHZ.

8. Цапаев В.Г., Цапаева Н.Л. О некоторых подходах к преодолению поствирусного синдрома COVID-19. Рецепт. 2021;24(4):451-461. DOI 10.34883/PI.2021.24.4.003.

Ю.П. Успенский^{1,2}, З.Х. Гулунов¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ПРОСПЕКТИВНОМ НАБЛЮДЕНИИ

Аннотация: целью работы является оценка характера клинической симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с метаболическим синдромом на фоне лечения и изменения образа жизни. Сравнению подверглись пациенты в зависимости от приверженности к изменению образа жизни и характера питания. В результате были получены данные, демонстрирующие уменьшение как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики в группе приверженных лечению пациентов. Полученные данные демонстрируют важность роли немедикаментозной терапии и позволяют улучшить качество жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Ключевые слова: ГЭРБ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, метаболический синдром.

Введение: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – широко распространенное заболевание, как самостоятельная патология, так и в сочетании с ожирением. По результатам обзора 15 эпидемиологических исследований, проведенных по единой методике с использованием опросника клиники Мейо, симптомы заболевания ежедневно возникают у 4–10 % населения; еженедельно – у 20–30%, ежемесячно – у 50% и наблюдается тенденция к увеличению роста заболеваемости [1].

Изжога является основным и наиболее частым проявлением ГЭРБ, несмотря на то что выраженность и частота возникновения этого симптома не отражают степень тяжести эзофагита, его специфичность в оценке ГЭРБ составляет 70%, что используется в различных эпидемиологических исследованиях [2]. Так, при анкетировании 14521 респондентов в 11 городах России (данные исследования АРИАДНА, 2006 год), изжогу испытывали 59,8% опрошенных (60,2% мужчин и 59,4% женщин), причем часто и постоянно – 16,5 % [3].

Цель исследования. сопоставить характер клинических проявлений у пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и метаболическим

синдромом при проведении проспективного наблюдения в течение 12 месяцев на фоне модификации образа жизни.

Материалы и методы: на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» согласно стандарту, утвержденному приказом № 752н МЗ РФ от 09 ноября 2012 г., обследовано 60 пациентов, средний возраст которых $48,37 \pm 9,18$ лет (от 38 до 67 лет), 56% из них – женщины. Больные были разделены на две группы: пациенты приверженные к модификации образа жизни и характера питания и пациенты с отсутствием приверженности. Для оценки характера жалоб и выраженности клинической картины использован специально разработанный оригинальный опросник. Полученные данные статистически обработаны в программе SPSS Statistics 17.0.1.

Результаты: у всех обследованных при первичном обследовании имело место наличие как пищеводных, так и внепищеводных проявлений ГЭРБ различной степени выраженности. Все пациенты получали стандартную антирефлюксную терапию. Помимо этого, пациенты в группе «приверженность к модификации образа жизни» соблюдали диету, повысили уровень физической активности, соблюдали общие рекомендации для пациентов с ГЭРБ – сон с приподнятым головным концом, прекращение приема пищи за 3 часа до сна, частое дробное питание без переедания, отказ от газированных напитков, отказ от ношения тесной одежды, исключение физических упражнений с чрезмерной нагрузкой мышц брюшного пресса, наклонами туловища. По прошествии 12 месяцев проведена повторная оценка клинических проявлений ГЭРБ, результаты которой представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая симптоматика у больных с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания

Проявление	Приверженность к модификации образа жизни n=30	Отсутствие приверженности n=30	Уровень р
Изжога	12 (40,0%) *	23 (76,7%)	0,021
Отрыжка воздухом	11 (36,7%) *	19 (63,3%)	0,044
Отрыжка кислым	2 (6,7%) **	13 (43,3%)	0,009
Регургитация	8 (26,7%)	9 (30,0%)	0,849
Одинофагия	6 (20,0%)	5 (19,7%)	0,437
Стойкий сухой кашель	14 (46,7%)	15 (50,0%)	0,247
Чувство нехватки воздуха	4 (13,3%)	5 (16,7%)	0,492
Приступы удушья	4 (13,3%)	4 (13,3%)	0,587

Проявление	Приверженность к модификации образа жизни n=30	Отсутствие приверженности n=30	Уровень р
Икота	10 (33,3%)	11 (36,7%)	0,978
Боль за грудиной	20 (66,7%)	19 (63,3%)	0,084
Перебои в работе сердца	12 (40,0%) *	20 (66,7%)	0,041
Сердцебиение	8 (26,7%) *	13 (43,3%)	0,029
Кислый привкус во рту	18 (60,0%)	17 (56,7%)	0,731
Першение в горле	7 (23,3%)	6 (20,0%)	0,866
Осиплость голоса	9 (30,0%)	8 (26,7%)	0,810

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

** – $p < 0,01$ различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

При сравнении различных симптомов, в зависимости от приверженности к модификации образа жизни и характера питания, представленных в таблице 1, можно отметить статистически достоверное уменьшение частоты жалоб на изжогу и отрыжку кислым среди пациентов, приверженных к модификации образа жизни ($p < 0,05$). Среди внепищеводных симптомов, статистически достоверно реже пациентов стали беспокоить жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца в группе «приверженность к лечению» ($p < 0,05$). Среди остальных пищеводных и внепищеводных симптомов достоверных различий обнаружено не было.

Заключение: Исходя из полученных данных становится ясно, что пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома требуется не только антирефлюксная терапия, но и модификация образа жизни, изменение характера питания, снижение массы тела, дозированные физические нагрузки. Что в конечном счете улучшают качество жизни пациентов и прогноз основного заболевания.

Библиографический список

1. Успенский Ю.П., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением. Поликлиника. 2015. № 1-1. С. 14-16.
2. Dent J., Ei-Serag H.B., Wallander M.A. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. Gut.-2005.-№ 54.-р.710–717.
3. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бородин Д. С. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЭ). Тер.архив. -2011. -№ 1. -С.5–25.

Ю.П. Успенский^{1,2}, Ю.А. Фоминых^{2,1}, А.А. Гнутов¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П.Павлова, Санкт-Петербург

ДУОДЕНОГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС КАК ОТДАЛЕННОЕ ПОСЛЕДСТВИЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь; холецистэктомия; дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс

Введение. Золотым стандартом лечения симптоматической желчнокаменной болезни является холецистэктомия, однако, у существенной части пациентов после оперативного лечения сохраняется или вновь появляется клиническая симптоматика. В середине XX-го века был предложен термин «постхолецистэктомический синдром», включающий в себя как органические (резидуальный и рецидивный холедохолитиаз, рубцовый стеноз большого дуоденального сосочка и дистального отдела общего желчного протока, рубцовая стриктура холедоха и патологически измененная культя пузырного протока), так и функциональные (билиарный и панкреатический типы дисфункции сфинктера Одди) состояния, приводящие к возникновению клинической симптоматики после перенесенной операции. Еще одним важным отдаленным последствием холецистэктомии является повышение уровня холецистокинина в сыворотке крови. Холецистокинин секретируется энтероэндокринными клетками двенадцатиперстной кишки, и данный процесс ингибируется по механизму отрицательной обратной связи поступлением желчи из желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку. У пациентов, перенесших холецистэктомию эта обратная связь утрачена, что приводит к стойкому повышению уровня холецистокинина. В свою очередь, увеличение уровня холецистокинина в сыворотке крови приводит к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и увеличивает частоту эпизодов транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, что приводит к формированию благоприятных условий для возникновения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса.

В последнее время уделяется большое внимание роли дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Баррета. Воздействие желчных кислот, входящих в состав дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, на многослойный плоский пищеводный эпителий обусловлено как прямым цитотоксическим эффектом, так и за счет увеличения экспрессии провоспалительных медиаторов. Было показано, что в плоскоклеточных клетках пищевода (эксплантаты и

клеточные линии), воздействие неконъюгированных желчных кислот при нейтральном рН увеличивает экспрессию провоспалительных медиаторов (интерлейкин-8, циклооксигеназа-2, простагландин E2) [1,2]. R. Zhang с соавторами показал, что гликохенодезоксихолевая, гликодезоксихолевая, таурохолевая, таурохенодезоксихолевая, тауродезоксихолевая кислоты и их смеси могут ингибировать рост и индуцировать апоптоз культивируемых нормальных эпителиальных клеток слизистой оболочки пищевода человека [3]. Также, в ряде исследований было показано, что желчные кислоты увеличивают экспрессию гомеобоксного транскрипционного фактора CDX2 как в нормальных плоскоклеточных клетках пищевода, так и в линиях клеток аденокарциномы [4,5]. В популяционном ретроспективном когортном исследовании, проведенное J. Freedman с коллегами, было выявлено, что у пациентов с холецистэктомией в анамнезе имеется повышенный риск развития аденокарциномы пищевода по сравнению с пациентами без холецистэктомии.

Выводы: необходимо проведение дальнейших исследований для изучения отдаленных результатов холецистэктомии с точки зрения повышения риска возникновения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса и развития цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода под воздействием дуоденального содержимого в рефлюксате.

Библиографический список

1. A. Kawabe et al. Production of prostaglandin E2 via bile acid is enhanced by trypsin and acid in normal human esophageal epithelial cells. *Life Sciences*, 2004; 75:21–34
2. S.P. Duggan et al. An integrative genomic approach in oesophageal cells identifies TRB3 as a bile acid responsive gene, downregulated in Barrett's oesophagus, which regulates NF-kB activation and cytokine levels. *Carcinogenesis*, 2010; 31(5):936–945
3. Zhang R, Gong J, Wang H, Wang L. Bile salts inhibit growth and induce apoptosis of cultured human normal esophageal mucosal epithelial cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11(41): 6466-6471
4. T. Liu et al. Regulation of Cdx2 expression by promoter methylation, and effects of Cdx2 transfection on morphology and gene expression of human esophageal epithelial cells. *Carcinogenesis*, 2007; 28 (2): 488–496
5. D. J. Morrow et al. Pathogenesis of Barrett's esophagus: Bile acids inhibit the Notch signaling pathway with induction of CDX2 gene expression in human esophageal cells. *Surgery*, 2009; 146(4): 714–722.

**Ю.П. Успенский^{1,2}, Ю.А. Фоминых^{1,2}, К.Н. Наджафова¹,
Н.В. Барышникова^{2,1,3}, Р.М. Ниязов²**

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

ИПИДАКРИН В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНЕРТНОЙ ТОЛСТОЙ КИШКОЙ

Хронический запор – это одна из актуальных проблем, по поводу которой пациенты обращаются к врачам всех специальностей. Согласно Римским критериям запора (Римский консенсус IV 2016 г. по проблемам функциональных заболеваний желудочно – кишечного тракта), запоры характеризуются следующими симптомами: менее 3 дефекаций в неделю; отделение кала большой плотности; отсутствие ощущения полного опорожнения кишечника после дефекации; наличие чувства «блокировки» содержимого в прямой кишке при потугах; необходимость в сильных потугах; необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, поддержки пальцами тазового дна и др. [1].

В клинической практике используется также термин «инертная кишка», который подчеркивает степень функционального запора, обусловленного снижением пропульсивных сокращений толстой кишки в ответ на раздражение слабительными средствами в результате их злоупотребления [3].

При инертной толстой кишке наблюдается снижение, как фоновой моторики, так и стимулированной – после пищевой нагрузки и других раздражителей. В зависимости от типа ответа толстой кишки на стимулирующие воздействия выделяют три степени нарушения моторики [4]. Первый тип наблюдается при компенсированной стадии хронического колостаза. Он проявляется отсутствием гастроколического рефлекса и снижением амплитуды и длительности ответов на все виды воздействий. Второй тип характеризуется отсутствием реакций на пищевую и механическую стимуляцию. Третий (рефрактерный) – отсутствие реакции на пищевую, механическую и электрическую стимуляцию.

Пациенты с рефрактерным функциональным запором зачастую плохо отвечают на изменение образа жизни, питания, лечебную физкультуру и методы биологической обратной связи. Таким пациентам рекомендуется назначать ингибиторы холинэстеразы в составе комбинированной терапии вместе с осмотическими слабительными или с прокинетиками [1, 2]. В этом качестве хорошо себя зарекомендовал ипидакрин.

Ипидакрин относится к обратимым ингибиторам холинэстеразы. Препарат обладает двумя механизмами действия: блокирует ацетилхолинэстеразу и блокирует калиевые каналы мембран нейронов и мышечных клеток, что значительно удлиняет продолжительность действия ацетилхолина. Препарат противопоказан при эпилепсии, экстрапирамидных нарушениях с гиперкинезами, стенокардии, выраженной брадикардии, бронхиальной астме, вестибулярных нарушениях, обострениях язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, при механической непроходимости кишечника или мочевыводящих путей. С осторожностью применяется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при тиреотоксикозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, обструктивных заболеваниях дыхательной системы в анамнезе или острых заболеваниях дыхательных путей.

Терапия ипидакрином не сопровождается отрицательной динамикой лабораторных показателей, изменениями артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиограммы, развитием гепатотоксичности. В клинической практике ипидакрин назначается коротким курсом, в течение 1-2 недель по 20 мг 2-3 раза в день [2]. Добавление ипидакрин в схему лечения пациентов с инертной толстой кишкой оправдано и позволяет повысить эффективность терапии у данной категории больных.

Библиографический список

1. Фоминых Ю. А., Барышникова Н. В., Соусова Я. В. Практические рекомендации по диагностике и лечению функциональных кишечных расстройств (синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональная диарея). Университетский терапевтический вестник. – 2021. – Т. 3. – №. 3. – С. 200-211

2. Лазебник Л. Б., Туркина С. В., Голованова Е. В., Ардатская М. Д., Остроумова О. Д., Комиссаренко И. А., Корочанская Н. В., Козлова И. В., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Левченко С. В., Лоранская И. Д., Ткаченко Е. И., Ситкин С. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Шемеровский К. А. Запоры у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;175(3): 10–33.DOI:10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33

3. Н.П. Чернусь, Н.П. Ванчакова, С.К. Сивкова, А.С. Сивков, Р.В. Горенков «Ипидакрин в комбинированных схемах лечения функционального запора». Терапевтический архив 12, 2018, 48–55.

4. Парфенов А.И. Инертная толстая кишка. Энтерология: Руководство для врачей. М.: МИА, 2009. С. 458–459.

*А.С. Федоренко^{1,2}, Е.А. Оришак¹, А.Т. Бурбелло¹, М.В. Покладова¹,
М.А. Коростелева¹*

¹ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России,
г. Архангельск, Россия

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОГРАММЫ WHONET В РАБОТЕ ВРАЧА КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА. ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ

Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [1] предписывает всем медицинским организациям (МО) внедрять эпидемиологический надзор – систему непрерывного слежения за эпидемическим процессом и его детерминантами для осуществления эпидемиологической диагностики с целью принятия обоснованных управленческих решений по предупреждению возникновения и распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. На основании Федерального Закона № 492-ФЗ от 30.12.2020 «О биологической безопасности в Российской Федерации» [2], распространение резистентности к антимикробным препаратам признано одним из видов биологических угроз, в связи с этим для профилактики распространения резистентности важно проведение инфекционного контроля, как на национальном уровне, так и на локальном (внутри каждой МО). Проведение мероприятий по инфекционному контролю в МО возможно лишь при наличии соответствующей базы данных о выявленных микроорганизмах и их оперативного анализа. Именно на основании анализа полученных результатов принимаются соответствующие административные решения. Для осуществления лечебного процесса немаловажное значение имеет быстрое получение данных не только о микроорганизмах, но и их чувствительности, что невозможно без медицинской информационной системы (МИС). Врач клинический фармаколог в рамках осуществления трудовой функции [3] по микробиологическому мониторингу и необходимости коррекции назначений антимикробных препаратов (в том числе препаратов резерва) заинтересован в учете микробиологических исследований, оперативном получении результатов лечащими врачами и проведении локального микробиологического мониторинга.

Цель исследования. Использовать возможности МИС и программы Whonet для осуществления микробиологического мониторинга в медицинской организации.

Результаты. Для внедрения программы Whonet [4] в МИС была использована утилита Whonet BackLink. Работа была проведена по алгоритму, рисунок 1.

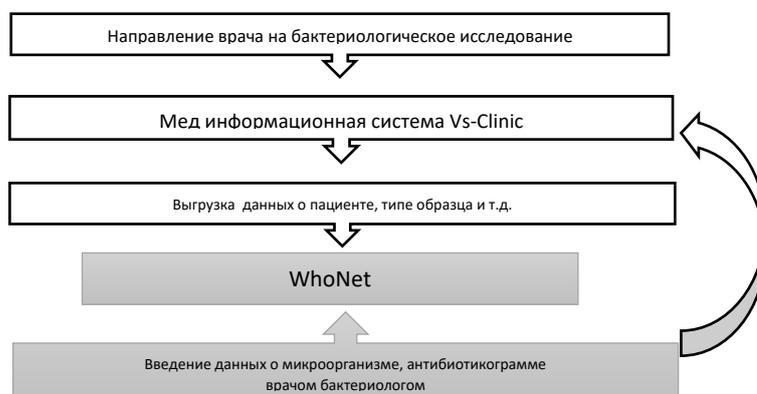


Рисунок 1. Алгоритм интеграции программы Whonet в медицинскую информационную систему

При проведении интеграции нами были использованы данные, которые имеются в каждой из программ (Whonet и МИС). Лечащий врач в МИС делает назначение на микробиологические исследования, указывает тип образца, который передается в бактериологическую лабораторию. За счет связи МИС и Whonet данные о пациенте, о передаваемом образце передаются в программу Whonet. От врачей бактериологической лаборатории не требуется введения персональной информации о пациенте в программу Whonet, что кроме минимизации ошибок от ручного ввода, позволяет оптимизировать рабочее время бактериологов. После получения результатов посева, врач бактериолог вносит полученный результат в программу Whonet, который автоматически выгружается в МИС и тем самым становится доступным для лечащего врача и врача клинического фармаколога. Для повышения грамотности лечащих врачей в отношении получаемых результатов микробиологических исследований на основании настройки программы Whonet и МИС – был реализован алгоритм информационных сообщений для клиницистов, например «Выявлен метициллин-резистентный стафилококк, терапия бета-лактамами неэффективна», «Выявлен продуцент бета-лактамаз расширенного спектра». Для анализа результатов микробиологического мониторинга были использованы возможности программы Whonet, т.к. микробиологические данные по всем пациентам, всех отделений консолидируются в одной базе данных. Оперативный анализ полученных данных позволят проводить соответствующие мероприятия по ротации антимикробных препаратов, карантинных мероприятий на отделениях.

Выводы. Внедрение программы Whonet позволит повысить качество оказания медицинской помощи, а также способствует поддержанию эпидемиологической безопасности в медицинской организации. Интеграция медицинской информационной системы и программы Whonet позволяет оптимизировать работу бактериологической лаборатории, ускорить процесс получения результатов клиническими подразделениями (особенно для территориально удаленных подразделений), а также улучшить работу врача клинического фармаколога по проведению локального микробиологического мониторинга в медицинской организации.

Библиографический список

1. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (06.11.2011 г.). Доступно <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70000121/>.
2. Федеральный Закон № 492-ФЗ от 30.12.2020 «О биологической безопасности в Российской Федерации». Доступно <https://docs.cntd.ru/document/573249393?ysclid=l6v7ewsbxh189293200>.
3. Профессиональный стандарт врача клинического фармаколога. Доступно <https://classinform.ru/profstandarty/02.061-vrach-clinicheskii-farmakolog.html>
4. WHONET microbiology laboratory database software Available at: <https://whonet.org/>

Д.С. Фокина¹, О.В. Жукова¹, А.Л. Хохлов²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

²ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VIII

По данным ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава РФ по состоянию на 2021 г. общее число больных гемофилией составляет 11 151, из которых 35,9 % – дети. [1] Медикаментозная терапия гемофилии сопряжена со значительными затратами. С 2020 года гемофилия А (врожденный дефицит

фактора VIII) входит в государственную программу льготного обеспечения в амбулаторных условиях пациентов, страдающих редкими и высокочастотными нозологиями (ВЗН). [2] Затраты на закупку лекарств по программе «14 ВЗН» в 2020 году составили 61,8 млрд руб., в 2021 году – 64,3 млрд рублей, а в 2022 году планируется потратить 66,9 млрд бюджетных рублей, что на 4% больше затрат предыдущего года [3]. В России осуществлен синтез фармсубстанции мороктокога альфа (BDDrFVIII). [4] В соответствии с международными регуляторными требованиями разработка препарата прошла все стадии исследований для новых лекарственных препаратов. [5]

Цель работы заключалась в оценке данных реальной клинической практики и экономической составляющей использования отечественного рекомбинантного препарата фактора свертывания крови VIII.

Методы исследования

Для проведения клинико-экономической оценки были использованы методы «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет, анализ упущенных возможностей и анализ чувствительности. Оценку проводили, используя данные наблюдательного исследования и сравнительного клинического исследования мороктокога альфа (Октофактор) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А. Наблюдательное исследование мороктокога альфа (Октофактор) проводилось в течение 85 недель (09.01.2016г. – 01.09.2017г.), включало участие 30 клинических центров РФ, 237 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А. Все пациенты мужского пола от 19 до 78 лет (средний возраст – $35,2 \pm 11,1$ года). В сравнительном исследовании мороктокога альфа приняли участие 3 клинических центра РФ, профилактическое лечение получали 18 пациентов, средний возраст пациентов в исследуемой группе составил $38,2 \pm 12,9$ года. Материалами для клинико-экономической оценки методом «затраты-эффективность» послужили данные клинического исследования эффективности и безопасности препарата мороктоког альфа (Октофактор) ($n=9$) в сравнении с препаратом Октанат (плазматический FVIII) ($n=9$). В группе пациентов, проходящих терапию препаратом Октофактор, было зафиксировано 38 кровотечений, у пациентов на Октанате – 50 кровотечений, что составило 0,57 и 0,43, соответственно, в долях от 1 относительно показателя эффективности. Период исследования препаратов составил 26 недель. [6,7]

Результаты и выводы

Основным параметром эффективности мороктокога альфа (Октофактор) в исследовании была частота спонтанных кровотечений в течение 48-72 часов при профилактическом лечении после его введения, которая составила $1,4 \pm 2,9$ случая.

При профилактическом лечении среднемесячное потребление Октофактора одним пациентом составило $19,75 \pm 9,75$ тыс. МЕ с учетом купирования кровотечений. Одному пациенту, получавшему лечение по требованию, ежемесячно в среднем требовалось $13,47 \pm 13,46$ тыс. МЕ препарата Октофактор. По показателю «лекарственная нагрузка» количество Октофактора, необходимого для купирования кровотечений при использовании препарата по требованию в 3,5 раза было выше, чем для купирования эпизодов кровотечения на фоне профилактического лечения.

Анализируя результаты наблюдательного исследования применения отечественного препарата Октофактор для лечения гемофилии А, определили, что зарегистрированные спонтанные кровотечения на фоне профилактического лечения были преимущественно легкими и среднетяжелыми и составили 287 (47,2 %) и 289 (47,5 %) случаев, соответственно.

Коэффициент «затраты-эффективность» (CER) для Октофактора в 1,8 раза меньше, чем для Октаната, что подтверждает выгодность использования отечественного препарата при меньших количествах зафиксированных кровотечений. При оценке «влияния на бюджет» и «анализе упущенных возможностей» установили, что при использовании Октофактора в модельной группе пациентов на 100 человек количество дополнительно пролеченных пациентов составляет 36 человек.

Анализ чувствительности показал, что увеличение пациентов, проходящих терапию на Октофакторе (+50%), приводит к уменьшению затрат и указывает на высвобождение 5,32% бюджета для лечения дополнительного числа пациентов. При переходе пациентов (-50%) на зарубежный препарат Октанат, происходит увеличение затрат на терапию и приводит к необходимости привлечения дополнительных средств (-10,99%) на терапию данной группы пациентов.

Библиографический список

1. Максимкина Е.А. Лекарственное обеспечение пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, в рамках исполнения программы высокочрезвычайных нозологий (ВЗН) и деятельности Фонда «Круга добра» URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx>

2. Серпик В.Г., Ягудина Р. И. Анализ «влияния на бюджет» применения шунтирующих препаратов антиингибиторный коагулянтный комплекс и эптаконг альфа [активированный] при профилактике развития кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии. Фармаэкономика: теория и практика. Том 5, №1, 2017 С. 6-12

3. Федеральный закон «О федеральном бюджете на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов»

4. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. Педиатрия им Г.Н. Сперанского. 2019; 98(1): 9–17.

5. Клиническая практика и экономическая составляющая использования отечественных препаратов факторов свертывания крови VIII и IX / Д. С. Фокина, О. В. Жукова, А. Л. Хохлов [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 72-82. – DOI 10.24287/1726-1708-2022-21-1-72-82. – EDN KVXALZ.

6. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(3):29–37. [Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu. et al. Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology 2013;12(3):29–37. (In Russ.)].

7. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Авдошкина М.С., Гусякова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013; 12(4): 31-37.

Ю.А. Фоминых^{1,2}, Р.А. Насыров², О.А. Кизимова², Ю.П. Успенский²

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) – это термин, характеризующийся забросом дуоденального содержимого в желудок. ДГР неуклонно растет и все чаще данное явление встречается в медицинских заключениях,

так как клинических алгоритмов ведения пациентов в отечественной и зарубежной литературе недостаточно, то ДГР, безусловно, обращает на себя внимание и заставляет врачей более серьезно относиться к данной группе пациентов.

Заброс дуоденального содержимого не всегда является патологическим явлением. Обнаружение рефлюктата в желудке наблюдается натощак, после приема пищи, ночью и в горизонтальном положении, а также при выполнении фибродуоденогастроскопии (ФГДС) и приеме некоторых лекарственных препаратов в таком случае речь идет о физиологическом забросе. Но при совокупности факторов, таких как холецистэктомия (ХЭ) по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ), выполнение хирургических вмешательств в пилорoduоденальной области, резекция желудка и гастрэктомия риск развития патологического рефлюкса возрастает. Влияние рефлюктата негативно сказывается на слизистую оболочку не только желудка, но и пищевода, увеличивая возможность образования билиарного гастрита, язвенной болезни, метаплазии, дисплазии слизистой оболочки, пищевода Баретта, аденокарциномы и плоскоклеточного рака пищевода [1,2,3]. Холецистэктомия (ХЭ) является главным предиктором в развитии ДГР и в 51–89% случаев приводит к патологическим изменениям в желудке [4]. Риск развития патологического заброса дуоденального содержимого в желудок и появления билиарного гастрита повышается через 6 месяцев у 58% пациентов [5].

Клиническая картина ДГР разнообразна и включает в себя диспепсический и болевой абдоминальный синдромы. Наиболее распространенными жалобами, встречающимися у пациентов, были рвота и боли в животе. Диагностика ДГР и билиарного гастрита требует комплексного подхода и ведущим методом исследования является ФГДС. Наличие эритемы, эрозий, утолщения складок слизистой оболочки, а также наличие «желчного озера» указывает на возможное воздействие рефлюктата [6]. «Золотым стандартом» является морфологическое исследование, при котором отмечается фовеолярная гиперплазия, отек собственной пластинки, расширение капилляров, гиперплазия гладких мышечных волокон и наличие их в собственной пластинке. Кроме того, зарубежные авторы предлагают использовать расчетные индексы, а именно «индекс билиарного рефлюкса» (BRI-«bile reflux index») и шкалу оценки рефлюксгастрита (RGS-«reflux gastritis score»). Дополнительными методами в диагностике является 24-часовое мониторирование pH желудка и волоконно-оптическая спектрофотометрия (Bilitec 2000), последний метод, к сожалению, не обрел широкого распространения в РФ [7]. Общепринятых алгоритмов в назначении лекарственной терапии не предусмотрено.

По данным крупных исследований ингибиторы протонной помпы, урсодезоксихолевая кислота, сорбенты показали положительное влияние на течение ДГР и билиарного гастрита [6].

Таким образом, дуоденогастральный рефлюкс – является главным предиктором в развитии предраковых состояний желудка у пациентов, перенесших холецистэктомию, по поводу желчнокаменной болезни. Анализ литературных данных показывает отсутствие единых критериев диагностики и алгоритмов лечения, а имеющиеся данные неоднозначны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Библиографический список

1. KimDB, PaikCN, KimYJ, LeeJM, JunKH, ChungWC, LeeKM, YangJM, ChoiMG. Positive Glucose Breath Tests in Patients with Hysterectomy, Gastrectomy, and Cholecystectomy. *Gut Liver*. 2017;11(2):237-242. doi:10.5009/gnl16132. PMID: 27965476; PMCID: PMC5347648.
2. Успенский, Ю. П., Фоминых, Ю. А., Наджафова, К. Н., Вовк, А. В., Кизимова, О. А. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии. *Университетский терапевтический вестник*. 2021; 2(1): 23-29.
3. Фоминых Ю. А., Гнутов А. А., Насыров Р. А., Калинина Е. Ю., Колгина Н. Ю. Особенности поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;198(2): 121–130. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130
4. Mercan E, Duman U, Tihan D, Dilektasli E, Senol K. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *Springerplus*. 2016;5(1):1970. doi: 10.1186/s40064-016-3641-z. PMID: 27917345; PMCID: PMC5108731.]
5. Aprea G, Canfora A, Ferronetti A, Giugliano A, Guida F, Braun A, BattagliniCicirielloM, Tovecci F, Mastrobuoni G, Cardin F, Amato B. Morpho-functional gastric pre-and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease. *BMC Surg*. 2012;12 (Suppl 1):S5. doi: 10.1186/1471-2482-12-S1-S5. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23173777; PMCID: PMC3499270.
6. McCabe ME 4th, Dilly CK. New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis. *ClinGastroenterolHepatol*. 2018;16(9):1389-1392. doi: 10.1016/j.cgh.2018.02.034. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29505908.
7. Lake A, Rao SSC, Larion S, Spartz H, Kavuri S. Bile Reflux Gastropathy and Functional Dyspepsia. *J NeurogastroenterolMotil*. 2021;27(3):400-407. doi: 10.5056/jnm20102. PMID: 34210905; PMCID: PMC8266494.

*Ю.А. Фоминых^{1,2}, Ю.П. Успенский^{1,2}, Н.В. Барышникова^{2,1,3},
Р.М. Ниязов², К.Н. Наджафова¹, Д.В. Захаров¹*

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П.Павлова, Санкт-Петербург

³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ СХЕМЫ С ПРЕПАРАТАМИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И МЕБЕВЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Согласно современным представлениям о патогенезе метаболического синдрома (МС) его важными составляющими считаются не только канонические кластеры в виде абдоминального ожирения, дисбаланса углеводного и липидного обменов, артериальной гипертензии, но и нарушения со стороны работы печени, а также изменения моторной функции желудочно-кишечного тракта [1]. Результаты множества исследований указывают на достаточно раннее формирование у данной категории пациентов патологии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы [2].

Целью данной работы было оценить эффективность и безопасность приема универсального гепатопротектора на основе урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 500 мг и селективного спазмолитика на основе мебеверина 200 мг у пациентов с МС.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 70 пациентов с МС, согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г., необходимо наличие основного критерия – абдоминального ожирения – и любых двух дополнительных критериев.

Первая группа – пациенты с МС, у которых присутствуют диспептические жалобы, связанные с патологией печени и желчевыводящих путей (тяжесть или дискомфорт в правом подреберье, горечь во рту, тошнота, сонливость), а также по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки стеатоза печени и/или гепатомегалия, деформация и/или утолщение стенки желчного пузыря, присутствие осадка и/или хлопьев в желчи [3]. А. Первая подгруппа (15 пациентов) – больные получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты и дополнительно принимали УДХК 500 мг перорально в дозе из расчета 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в течение 3 месяцев. Б. Вторая

подгруппа (15 пациентов) – больные получали только рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты.

Вторая группа – пациенты с МС, имеющие признаки болевого абдоминального синдрома, кишечной диспепсии (боли по ходу петель толстой кишки, метеоризм, урчание в животе, различные варианты нарушений стула). А. Третья подгруппа (20 пациентов) – больные получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты и дополнительно принимали мебеверин перорально в дозе 200 мг по 1 капсуле 2 раза в сутки за 20 минут до еды в течение 1 месяца. Б. Четвертая подгруппа (20 пациентов) – больные получали только рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты [3].

Всем пациентам до и после лечения проводился стандартизированный опрос для оценки характера жалоб и их динамики с помощью опросника для оценки гастроэнтерологических жалоб, включая диспепсию и абдоминальный болевой синдром (шкала GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Пациентам первой группы дополнительно проводилось УЗИ органов брюшной полости, расширенный биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин). Пациентам второй группы дополнительно выдавался опросник для оценки боли по визуальной шкале интенсивности боли, проводилась фиброколоноскопия (ФКС) до лечения с целью исключения органической патологии толстой кишки.

Результаты. Исходно у пациентов первой группы ($n = 30$, пациенты с МС, у которых присутствуют диспептические жалобы, связанные с патологией печени и желчевыводящих путей) наиболее выраженными являлись признаки диспепсии, преобладая над проявлениями абдоминальной боли. В биохимическом анализе крови у всех пациентов были выявлены изменения: у 37% ($n = 11$) больных зарегистрированы повышение уровня АЛТ, у 83% ($n = 25$) – изменения липидограммы (повышение триглицеридов и/или липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и/или понижение липопротеидов высокой плотности), у 23% ($n = 7$) – повышение уровня глюкозы натощак.

По данным УЗИ у 100% ($n = 30$) больных этой группы выявлялось увеличение эхогенности печени (стеатоз), у 20% ($n = 6$) определялась гепатомегалия, у 70% пациентов ($n = 21$) имело место утолщение стенок желчного пузыря и наличие осадка или хлопьев в желчи. До лечения у пациентов второй группы ($n = 40$, пациенты МС, имеющие признаки болевого абдоминального синдрома, кишечной диспепсии) в клинической картине преобладал абдоминальный болевой синдром со средним баллом по визуальной

шкале интенсивности боли $6,8 \pm 1,7$ см в третьей подгруппе и $6,9 \pm 2,1$ см в четвертой подгруппе. При проведении ФКС органических изменений в толстой кишке, которые могут быть причиной развития абдоминального болевого синдрома, выявлено не было. После лечения у пациентов первой подгруппы имело место более быстрое и значимое уменьшение жалоб по сравнению со второй подгруппой [3].

После лечения у пациентов третьей подгруппы (прием мебеверина 200 мг) имело место более быстрое и значимое купирование жалоб по сравнению с четвертой подгруппой, а также существенное снижение интенсивности боли по визуальной шкале. По данным биохимического анализа крови в первой подгруппе наблюдалась нормализация уровня АЛТ, ТГ, ЛПНП. По результатам УЗИ органов брюшной полости отмечалось исчезновение осадка и хлопьев в желчи, однако достоверного уменьшения признаков стеатоза печени выявлено не было, что может быть связано с ограниченным периодом наблюдения (3 месяца). При оценке нежелательных явлений у одного пациента в первой подгруппе имело место усиление тошноты со второго дня приема препарата УДХК 500 мг, которое прошло самостоятельно, без изменения режима и схемы терапии на четвертый день. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Выводы. Комплексная схема, включающая гепатопротектор на основе УДХК и спазмолитик на основе мебеверина, показала высокую эффективность и безопасность и может быть рекомендована в комплексной терапии метаболического синдрома.

Библиографический список

1. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 С.
2. Успенский Ю. П., Балуква Е. В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2009. No 1. С. 41-45.
3. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А., Ниязов Р.М., Захаров Д.В. Эффективность и безопасность применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с метаболическим синдромом. Лечащий врач. 2018. No 8. С. 33-37.

*Ю.А. Фоминых^{1,2}, Ю.П. Успенский^{1,2}, Н.В. Барышникова^{2,1,3},
Р.М. Ниязов², К.Н. Наджафова¹, Д.В. Захаров¹*

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П.Павлова, Санкт-Петербург

³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ СХЕМЫ С ПРЕПАРАТАМИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И МЕБЕВЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Согласно современным представлениям о патогенезе метаболического синдрома (МС) его важными составляющими считаются не только канонические кластеры в виде абдоминального ожирения, дисбаланса углеводного и липидного обменов, артериальной гипертензии, но и нарушения со стороны работы печени, а также изменения моторной функции желудочно-кишечного тракта [1]. Результаты множества исследований указывают на достаточно раннее формирование у данной категории пациентов патологии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы [2].

Целью данной работы было оценить эффективность и безопасность приема универсального гепатопротектора на основе урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 500 мг и селективного спазмолитика на основе мебеверина 200 мг у пациентов с МС.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 70 пациентов с МС, согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г., необходимо наличие основного критерия – абдоминального ожирения – и любых двух дополнительных критериев.

Первая группа – пациенты с МС, у которых присутствуют диспептические жалобы, связанные с патологией печени и желчевыводящих путей (тяжесть или дискомфорт в правом подреберье, горечь во рту, тошнота, сонливость), а также по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки стеатоза печени и/или гепатомегалия, деформация и/или утолщение стенки желчного пузыря, присутствие осадка и/или хлопьев в желчи [3]. А. Первая подгруппа (15 пациентов) – больные получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты и дополнительно принимали УДХК 500 мг перорально в дозе из расчета 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в

течение 3 месяцев. Б. Вторая подгруппа (15 пациентов) – больные получали только рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты.

Вторая группа – пациенты с МС, имеющие признаки болевого абдоминального синдрома, кишечной диспепсии (боли по ходу петель толстой кишки, метеоризм, урчание в животе, различные варианты нарушений стула). А. Третья подгруппа (20 пациентов) – больные получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты и дополнительно принимали мебеверин перорально в дозе 200 мг по 1 капсуле 2 раза в сутки за 20 минут до еды в течение 1 месяца. Б. Четвертая подгруппа (20 пациентов) – больные получали только рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты [3].

Всем пациентам до и после лечения проводился стандартизированный опрос для оценки характера жалоб и их динамики с помощью опросника для оценки гастроэнтерологических жалоб, включая диспепсию и абдоминальный болевой синдром (шкала GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Пациентам первой группы дополнительно проводилось УЗИ органов брюшной полости, расширенный биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин). Пациентам второй группы дополнительно выдавался опросник для оценки боли по визуальной шкале интенсивности боли, проводилась фиброколоноскопия (ФКС) до лечения с целью исключения органической патологии толстой кишки.

Результаты. Исходно у пациентов первой группы ($n = 30$, пациенты с МС, у которых присутствуют диспептические жалобы, связанные с патологией печени и желчевыводящих путей) наиболее выраженными являлись признаки диспепсии, преобладая над проявлениями абдоминальной боли. В биохимическом анализе крови у всех пациентов были выявлены изменения: у 37% ($n = 11$) больных зарегистрированы повышение уровня АЛТ, у 83% ($n = 25$) – изменения липидограммы (повышение триглицеридов и/или липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и/или понижение липопротеидов высокой плотности), у 23% ($n = 7$) – повышение уровня глюкозы натощак.

По данным УЗИ у 100% ($n = 30$) больных этой группы выявлялось увеличение эхогенности печени (стеатоз), у 20% ($n = 6$) определялась гепатомегалия, у 70% пациентов ($n = 21$) имело место утолщение стенок желчного пузыря и наличие осадка или хлопьев в желчи. До лечения у пациентов второй группы ($n = 40$, пациенты МС, имеющие признаки болевого абдоминального синдрома, кишечной диспепсии) в клинической картине преоб-

ладал абдоминальный болевой синдром со средним баллом по визуальной шкале интенсивности боли $6,8 \pm 1,7$ см в третьей подгруппе и $6,9 \pm 2,1$ см в четвертой подгруппе. При проведении ФКС органических изменений в толстой кишке, которые могут быть причиной развития абдоминального болевого синдрома, выявлено не было. После лечения у пациентов первой подгруппы имело место более быстрое и значимое уменьшение жалоб по сравнению со второй подгруппой [3].

После лечения у пациентов третьей подгруппы (прием мебеверина 200 мг) имело место более быстрое и значимое купирование жалоб по сравнению с четвертой подгруппой, а также существенное снижение интенсивности боли по визуальной шкале. По данным биохимического анализа крови в первой подгруппе наблюдалась нормализация уровня АЛТ, ТГ, ЛПНП. По результатам УЗИ органов брюшной полости отмечалось исчезновение осадка и хлопьев в желчи, однако достоверного уменьшения признаков стеатоза печени выявлено не было, что может быть связано с ограниченным периодом наблюдения (3 месяца). При оценке нежелательных явлений у одного пациента в первой подгруппе имело место усиление тошноты со второго дня приема препарата УДХК 500 мг, которое прошло самостоятельно, без изменения режима и схемы терапии на четвертый день. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Выводы. Комплексная схема, включающая гепатопротектор на основе УДХК и спазмолитик на основе мебеверина, показала высокую эффективность и безопасность и может быть рекомендована в комплексной терапии метаболического синдрома.

Библиографический список

1. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 С.
2. Успенский Ю. П., Балукова Е. В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум. Гастроэнтерология. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. 2009. No 1. С. 41-45.
3. Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, Ю.А. Фоминых, Р.М. Ниязов, Д.В. Захаров. Эффективность и безопасность применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с метаболическим синдромом. *Лечащий врач*. 2018. No 8. С. 33-37.

Н.В. Хороших, Г.А. Батищева, А.В. Хороших
ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России,
г. Воронеж, Россия

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, РОЖДЕННЫХ У МАТЕРЕЙ ПРИ ЛЕГКОМ И СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ SARS-COV-2

В настоящее время считается доказанным отсутствие вертикальной и трансплацентарной передачи SARS-COV-2 вируса от матери к плоду и, соответственно, малый риск развития внутриутробного инфицирования у женщин, перенесших новую короновиральную инфекцию (НКИ) [5,6,7], однако при изучении влияния заболевания на течение беременности выявлены патоморфологические изменения в плаценте после SARS-COV-2. Наиболее часто в плаценте происходят нарушения в системе гемостаза и перфузии, что сопровождается изменением фето-плацентарной системы. Закономерным следствием является развитие перинатальных осложнений, среди которых возможна низкая масса плода при рождении, недоношенность или незрелость, развитие гипоксических состояний, формирование дистресс-синдрома [1,2,8]. Выраженность патологических процессов зависит от тяжести течения SARS-COV-2. В настоящее время актуальное значение имеет изучения влияние перенесенной НКИ на состояние здоровья новорожденных..

Цель исследования – изучить состояние здоровья новорожденных, рожденных у матерей с SARS-COV-2 с легким или среднетяжелым течением заболевания.

Материалы и методы – анализ 125 историй родов женщин, родоразрешенных в период с января по июнь 2022 года в БУЗ ВО ВКГБ №10 города Воронеж. Все пациентки были разделены на две группы: первая группа – 50 женщин, переболевших SARS-COV-2 в первом триместре, из них 25 женщин перенесли инфекцию в легкой форме (группа 1А), 25 женщин – в среднетяжелой (группа 1Б); вторая группа – 50 женщин, переболевших SARS-COV-2 во втором триместре, из них 25 женщин перенесли инфекцию в легкой форме (группа 2А), 25 женщин – в среднетяжелой форме (группа 2Б). SARS-COV-2 диагностировали на 8-9 неделе беременности у женщин первой группы, на 21-22 неделе беременности – у женщин второй группы. В контрольную группу вошли 25 женщин, не болевших SARS-COV-2 во время беременности.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин на момент родов составил $28,4 \pm 2,3$ и $25,3 \pm 3,9$ лет в группе 1А и в группе 1Б; $26,2 \pm 4,0$ и $24,9 \pm 3,2$ лет в группе 2А и группе 2Б, у женщин контрольной группы –

26,1±2,9 лет. Соматический, акушерско-гинекологический анамнез, отягощенного течения беременности, тяжелых соматических заболеваний у пациенток отмечено не было.

У 68% женщин с легким течением инфекции 1А группы и у 60% женщин 2А группы диагноз был поставлен при обследовании после контакта с заболевшим родственником. В остальных случаях – при появлении жалоб на кашель, заложенность носа, головную боль, слабость, гипертермию на уровне 37,0-37,2⁰С. При этом тахикардия и одышка отсутствовали, состояние было стабильным. Учитывая отсутствие симптомов пневмонии, КТ грудной клетки проводили у ограниченного числа женщин, включая 12% пациенток 1А группы и 16% беременных 2А группы, изменений на КТ выявлено не было. Состояние плода во время болезни, вызванной SARS-COV-2 легкое течение, по данным клинко-инструментального обследования, не менялось.

У всех женщин со среднетяжелым течением заболевания диагноз поставлен после манифестации коронавирусной инфекции: появился кашель, выраженная слабость, гипертермия 38,0-39,0⁰С, одышка. У 4 (16%) пациенток 1Б группы и 6 беременных женщин (24%) 2Б группы отмечено повышение АД на 10-15 мм. рт. ст. Всем пациенткам проводили КТ грудной клетки, в результате у 52% женщин группы 1Б и у 44% пациенток группы 2Б установлено КТ1, у 48% пациенток 1Б группы и у 48% женщин 2Б группы – КТ2 и у 8% женщин 2Б группы – КТ3.

Оценка состояния плода в первом триместре беременности имела ограниченные возможности инструментальной диагностики. У 13 (52%) женщин из 2Б группы в период болезни на 20-21 неделе беременности выявлено ухудшение состояния плода, что приводило к нарушению кровотока в маточных артериях и в артериях пуповины, увеличению ЧСС плода.

Фармакотерапия коронавирусной инфекции у беременных женщин проводилась в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (3 и 4 версия), назначался интерферон-альфа интраназально 60 капель/сут. до получения отрицательного результата ПЦР. При наличии гипертермии применяли парацетамол 1,5-2 г/сут. в течение 2-3 дней. Пациенткам с жалобами на кашель назначался муколитик аброксол 90 мг/сут. на 5-7 дней. Противомикробная терапия (цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат) проводилась при пневмонии, подтвержденной на КТ, в случае гипертермии более трех суток на фоне противовирусной терапии.

Средний срок родоразрешения пациенток составил 39,5 – 40,1 недель, при этом экстренная операция (дистресс плода, аномальная родовая деятельность) была выполнена у 2 (8%) и 6 (24%) в 1А и 1Б группы, у 4 (16%)

и 10 (40%) женщин в 2А и 2Б группы, и только у 2 (8%) женщин контрольной группы. Масса тела новорожденных от женщин, переболевших в легкой форме SARS-COV-2 составила 3430+634 г в группе 1А и 3530+720 г в группе 2А, что соответствовало нормальным значениям. У женщин, переболевших SARS-COV-2 в среднетяжелой форме средняя масса тела новорожденных была меньше и составила 3120+546 г в группе 1Б и 3290+910 г в группе 2Б. В контрольной группе средний вес новорожденных составил 3765±380 г.

Морфофункциональная незрелость выявлена у 5 (20%) новорожденных 1А группы и у 9 (36%) – 2А группы. Среднее значение по шкале Апгар составило 7,6 – 8,6 баллов. Умеренная асфиксия наблюдалась у 7 (28%) новорожденных из 1А группы и у 8 (32%) – из 2А группы, тяжелая асфиксия – у 1 ребенка. Гипоксическое поражение ЦНС у новорожденных 1А группы отмечено в 3 (12%) случаях и в 4 (16%) случаях в 2А группе. У женщин, переболевших SARS-COV-2 в среднетяжелой форме морфо-функциональная незрелость выявлена у 7 (28%) новорожденных 1Б группы и у 12 (48%) – 2Б группы. Среднее значение по шкале Апгар составило 7,1 – 8,0 баллов. Гипоксическое поражение ЦНС отмечено в 5 (20%) случаях у новорожденных 1Б группы и в 7 (28%) случаях в 2Б группе. В контрольной группе средняя оценка по шкале Апгар была 7,5 – 8,4 балла, а гипоксического поражения ЦНС не было выявлено ни в одном случае.

Выводы. Коронавирусная инфекция, перенесенная в первом триместре беременности в легкой форме приводит к формированию маловесного для срока гестации плода. Коронавирусная инфекция, вызвавшая во втором триместре беременности заболевание в легкой форме, приводит преимущественно к развитию морфо-функциональной незрелости плода. Инфекция, обусловленная SARS-COV-2 средней тяжести как в первом, так и во втором триместре беременности, приводит к увеличению частоты внутриутробной гипоксии плода, что отражается на состоянии здоровья новорожденных.

Библиографический список

1. Акушерство, национальное руководство род редакцией Э.К.Айла-мазяна – М.;2019, 918 с.
2. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 48-54.
3. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при но-

вой коронавирусной инфекции covid-19» версия 4 (05.07.2021). МЗ РФ 2021, 131 с.

4. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции covid-19» версия 5 (28.12.2021). МЗ РФ 2021, 135 с

5. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S., Basirjafari S., Mohammadi M., Rasmussen-Ivey C., Razizadeh M.H., Nouri-Vaskeh M., Zarei M.. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2021 Jan 2:e2208. doi: 10.1002/rmv.2208. Epub ahead of print. PMID: 33387448.

6. Collin J, Bystrom E, Carnahan A, Ahrne M. Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022 May 9. doi: 10.1111/aogs.13901.

7. Vallejo V, Pagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. Obstet Gynecol. 2022 May 8. doi: 10.1097/AOG.0000000000003950.

8. Capobianco G., Saderi L., Aliberti S., Mondoni M., Piana A., Dessole F., et al. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020; S0301-2115(20)30446-2. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.07.006

А. А. Шиповская¹, И. В. Курбатова², Н. А. Ларина¹, О. П. Дуданова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

²Обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

Цель работы: оценить эффективность влияния метформина на иммунновоспалительный процесс при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ).

Материалы и методы исследования: обследовано 60 больных НАСГ: мужчин 40 (66,7%), женщин – 20 (33,3%), средний возраст составил

48,25 ± 10,5 года. Всем пациентам проводился общий осмотр, выполнялся клинический и биохимический анализы крови с оценкой АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) (верхняя граница нормы – 210 Ед/л), глюкозы. Выполнялось УЗИ органов брюшной полости с оценкой размеров и эхогенности паренхимы печени. Определялся уровень инсулина, провоспалительного цитокина – фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-а), (тест-система «Human TNF α Platinum ELISA», «eBioscience», Австрия рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR по формуле [(глюкоза, ммоль/л) * (инсулин, мкМЕ/л)/22,5]. Критериями исключения из исследования были указания на иные причины поражения печени (злоупотребление алкоголем, приём потенциально гепатотоксичных препаратов, гепатотропные вирусы, аутоиммунное поражение).

Первую группу (n=60) составили пациенты до начала лекарственной терапии; вторую группу – те же пациенты, осмотр и лабораторный контроль которым проводили уже на фоне терапии метформином (n=41). Метформин принимали в течение 4-6 месяцев (средний срок 18,3 ± 2,8 недель) в дозе 893,75 ± 367,3 мг/сут.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ MS Office 2013, Statgraphics 2.1, с помощью непараметрических методов исследования с использованием расчёта рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия U Вилкоксона – Манна – Уитни. Различия между изучаемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. При оценке основных лабораторных показателей активности у больных НАСГ достоверные отличия были выявлены среди показателей некротически-воспалительного синдрома, инсулинорезистентности и внутрипеченочного холестаза. Основные результаты представлены в таблице №1.

Таблица 1. Лабораторные показатели у пациентов неалкогольным стеатогепатитом на фоне лечения метформином (M±m)

Показатели	Группа 1 – до начала лечения	Группа 2 – через 4-6 месяцев лечения	Достоверность (p)
АЛТ, Ед/л	59,13 ± 18,33	53,045 ± 19,04	0,046
АСТ, Ед/л	46,28 ± 12,18	41,77 ± 11,78	0,048
ЩФ, Ед/л	217,62 ± 54,97	192,5 ± 30,94	0,027

Показатели	Группа 1 – до начала лечения	Группа 2 – через 4-6 месяцев лечения	Достоверность (p)
Инсулин, мкМЕ/л	19,94 ± 21,20	8,1 ± 5,89	0,015
НОМА-IR	5,42 ± 5,68	3,15 ± 1,57	0,003
Лейкоциты, $\text{пх}10^9/\text{л}$	6,20 ± 1,49	4,82 ± 2,07	0,003
ФНО-а, пг/мл	6,58 ± 1,61	6,13 ± 0,96	0,042
Тромбоциты, $\text{пх}10^9/\text{л}$	209,81 ± 8,01	216,85 ± 10,35	0,043

Обсуждение. Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии метформина на ряд звеньев патогенеза стеатогепатита. Среди обследованных пациентов отмечалось умеренное, но достоверное снижение активности аминотрансфераз. В мировой литературе данные на этот счёт спорны: ряд исследователей подтверждает значимое влияние метформина на показатели цитолиза [1], другие же не находят достоверной разницы [2]. Приём данного препарата привёл к достоверному снижению маркера внутрипечёночного холестаза щелочной фосфатазы. Некоторые авторы также указывают на влияние метформина на показатели внутрипечёночного холестаза [1], однако другие исследователи не подтверждают данный факт [3]. Известно, что инсулинорезистентность (ИР) ухудшает липидный обмен и способствует депонированию триглицеридов в печени [4]. Кроме того, печеночная ИР поддерживает низкоуровневое воспаление, способствует активации ядерного фактора транскрипции NF-κB, что, в свою очередь, приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, в частности ФНО-а, которые являются антагонистами лигандов желчных кислот и ухудшают отток желчи [5]. В нашем исследовании приём метформина положительно влиял на инсулиночувствительность обследуемых пациентов: снижался уровень натощакового инсулина и НОМА-IR. Другие исследователи также получили доказательства улучшения гликемического контроля на фоне метформина [6, 7]. Среди обследованных нами пациентов отмечалось снижение маркеров воспаления – числа лейкоцитов и уровня ФНО-а, что может быть связано с уменьшением ИР, ингибированием провоспалительных механизмов (NF-κB) и уменьшением синтеза провоспалительных цитокинов и выраженности системного воспаления. Результаты исследователей подтверждают факт влияния метформина на активность макрофагов [5]. Приём метформина сопровождался достоверным ростом числа тромбоцитов, что могло быть

обусловлено уменьшением секвестрации клеток в селезенке, косвенно свидетельствуя об уменьшении формирующейся клинически невыраженной портальной гипертензии, а значит, и фиброза. Вероятно, это реализуется также через механизмы снижения системного воспаления и активности купферовских клеток. Однако другие авторы не находят влияния метформина на уровень фиброза [3, 8].

Таким образом, полученные данные демонстрируют влияние метформина на значимые звенья патогенеза НАСГ – печёночно-клеточное воспаление, холестаза и инсулинорезистентность.

Библиографический список

1. Li Y., Liu L., Wang B. et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical reports* 2013; 1(1): 57-64. DOI: 10.3892/br.2012.18.

2. Razavizade M, Raika Jamali R., Abbas Arj A. et al. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. *Hepatitis Monthl.* 2013. 13(5): e9270-e9270. DOI: 10.5812/hepatmon.9270.

3. Haukeland, John Willy, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2009; 44(7): 853-860. doi.org/10.1080/00365520902845268.

4. Sears B and Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids in Health and Disease.* 2015; 14:121. DOI 10.1186/s12944-015-0123-1.

5. Feng X., Chen W., Ni X et al. Metformin, macrophage dysfunction and atherosclerosis. *Frontiers in Immunology* 2021; 682853.doi:103389/fimmu.2021.682553.

6. Кондратьева Л.В., Иванова Л.П. Метформин в терапии метаболических нарушений: гликемические и негликемические эффекты. *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение.* 2017; 2(9):22-27.

7. Бабенко А.Ю. Метформин при предиабете: ключевые механизмы профилактики диабета и кардиометаболических рисков. *Медицинский совет.* 2017; 2(19):22-27. doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-96-103.

8. Mantovani A., Dalbeni A. Treatments for NAFLD: state of art. *International journal of molecular sciences.* 2021; 22 (5): 2350. <https://doi.org/10.3390/ijms22052350>.

Е.В. Ших, О.А. Воробьева

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет), г. Москва

ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Д У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Частота встречаемости дефицита витамина Д в Российской Федерации среди детского населения достигает 80%. [1] Для детей первого года жизни развитие дефицита витамина Д тесно связано с типом вскармливания: доказано, что материнское молоко зачастую не может обеспечить потребность ребенка в витамине Д, в то время как абсолютное большинство питательных смесей для детей обогащены данным веществом. [2] Кроме того, существуют и другие факторы, такие как: прием витамина Д во время беременности, длительность нахождения на открытом воздухе, сроки введения и характер прикорма и другие. Согласно национальной программе по коррекции недостаточности витамин Д у детей и подростков в Российской Федерации, принятой в 2021 г, рекомендованы следующие профилактические дозы вне зависимости от типа вскармливания: до 1мес – 500МЕ/сут, с 1мес по 1год: 1000МЕ/сут витамина Д круглогодично. Однако, учитывая множество факторов, влияющих на обеспеченность детского организма витамином Д, нельзя исключить различный лабораторный и клинический ответ на применение витамина Д у детей в стандартных дозах. Определение наиболее значимых факторов, влияющих на поддержания уровня витамина Д в организме, может быть полезным в реализации персонифицированного подхода при профилактике дефицита витамина Д у детей.

Цели исследования: выявление наиболее значимых факторов, определяющих возможности персонификации медикаментозной профилактики дефицита витамина Д у здоровых детей.

Материалы и методы: в исследование были включены дети от 6 до 16 месяцев, рожденные в срок, не имеющие врожденных пороков развития, заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевой системы. Перед включением в исследование получено добровольное информированное согласие законных представителей. В ходе исследования всем детям определяли уровень витамина Д (25(ОН)Д) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, проводили сбор и анализ следующих данных: прием витамина Д во время беременности, прием витамина Д во время лактации, временные характеристики приема витамина Д у детей (сезонный или постоянный), тип вскармливания, наличие прикорма на момент вклю-

чения в исследование, масса и длина тела при рождении, дата рождения детей (осенне-зимний или весенне-летний период). Вышеуказанные данные получены в ходе сбора анамнеза и анализа медицинской документации (форма № 112). Статистическая обработка проводилась с использованием программной системы Statistica для Windows (версия 5.5).

Результаты: в исследование было включено 45 детей в возрасте от 6 до 16 месяцев. Средний возраст составил $10,9 \pm 2,7$ мес. В ходе исследования было выделено 3 группы: 1) дети получающие витамин Д и находящиеся на грудном вскармливании, 2) дети получающие витамин Д и находящиеся на искусственном или смешанном вскармливании, 3) дети не получающие витамин Д и находящиеся на грудном вскармливании. Уровень 25(ОН)Д у детей получающих витамин Д находящихся на искусственном или смешанном вскармливании имел диапазон значений от 38,1 до 109,1 нг/мл и составил в среднем $66,05 \pm 18,67$ нг/мл, только у одного ребенка отмечалась концентрация 25(ОН)Д в крови более 100 нг/мл. Средние значения витамина Д в крови в группе детей, не получавших витамин Д составил $27,27 \pm 7,24$ нг/мл. Выявлено, что концентрация 25(ОН)Д в группе детей находящихся на искусственном вскармливании ($66,05 \pm 18,67$ нг/мл) была значимо выше ($p < 0,001$), чем у детей находящихся на грудном вскармливании ($42,87 \pm 11,06$ нг/мл) и принимающих витамин Д. Выявлена связь между грудным вскармливанием и более низким содержанием витамина Д в плазме крови (менее 50 нг/мл) на фоне приема витамина Д в дозе 1000 МЕ/сут (OR = 5,000 (ДИ 1,500–14,133), 95%). Не обнаружено связи между уровнем витамина Д в крови и профилактическим приемом витамина Д во время беременности ($p > 0,05$), а также между показателями веса при рождении и уровня витамина Д ($p > 0,05$) на фоне профилактических доз витамина Д. В двух группах, где детям проводилось исключительно грудное вскармливание в 100% случаях зафиксировано отсутствие профилактического приема витамина Д у матерей в период лактации.

Заключение: наиболее значимым фактором, влияющем на эффективность приема витамина Д в профилактических дозах, по результатам проведенной работы является тип вскармливания. Более высокие концентрации 25(ОН)Д в плазме крови у детей, находящихся на искусственном вскармливании, а также зафиксированный случай значения 25(ОН)Д более 100 нг/мл указывают на потребность более тщательного подхода к назначению витамина Д и лабораторного мониторинга у детей, получающих адаптированные смеси. Для детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании актуален прием витамина Д круглогодично, в стандартных дозах – 1000 МЕ/сут.

Библиографический список

1. Петрушкина А. А. Эпидемиология дефицита витамина Д в Российской Федерации / Петрушкина А. А., Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я. // Остеопороз и остеопатии. – 2018 – №3 – С. 15-20.
2. Balasubramanian S, Ganesh R. Vitamin D deficiency in exclusively breast-fed infants. Indian J Med Res. 2008;127(3):250-5.

*С.П. Эдлеев¹, В.Г. Баиров^{1,2}, Н.А. Маслова¹, Л.П. Альшаник¹,
И.Л. Ковалева¹*

¹СПб ГБУЗ «Детская городская больница №2 святой Марии Магдалины»,
Санкт-Петербург

²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ОСТЕОМИЕЛИТА СЕДАЛИЩНОЙ КОСТИ, АБСЦЕССА ЛЕВОГО БЕДРА, СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ (КОАГУЛОЗОНЕГАТИВНЫЙ СТАФИЛОКОКК, АНАЭРОБ)

Актуальность: Остеомиелит занимает значительное место в структуре гнойно-воспалительных заболеваний детского возраста (6-10%) и представляет собой один из наиболее сложных вариантов воспалительного процесса. Широкий диапазон возрастной структуры остеомиелита, большая разновидность локализации, многообразие клинического течения нередко приводят к трудностям диагностики, лечения, реабилитации и относительно большому числу осложнений. Переход заболевания в хроническую стадию до сих пор остается высоким и колеблется от 10 до 40%. Остеомиелит таза (ОТ) из-за анатомических особенностей заставляет выделить в отдельную группу. Данный вид костной патологии, как правило, протекает тяжелее остеомиелита другой локализации. Характерные для ряда форм остеомиелита таза запоздалая диагностика и несвоевременно начатое лечение определяют высокую частоту осложнений (сепсиса, образование гнойных очагов, свищей), а также многолетнее рецидивирующее течение заболевания. Известно, что чаще этиологическим фактором развития острого гематогенного остеомиелита является золотистый стафилококк (около 60%). Однако современный уровень микробиологических исследований позволяет все чаще диагностировать анаэробные неклостридиальные и аэробные ассоциации микроорганизмов. Особенно благоприятными для активации анаэробов являются три фактора – низкий окислительный – вос-

становительный потенциал в тканях, проявляющийся ацидозом, снижение местного кровотока и костная деструкция.

Цель: Продемонстрировать случай лечения острого остеомиелита левой седалищной кости, осложнившегося абсцессом левого бедра, причиной которых явились коагулазонегативные стафилококки – *Staphylococcus warneri*, *capitis* и анаэроб – *Veilonella parvula*.

Методы и пациенты: Пациентка К., 12 лет, поступила в экстренном порядке ОАРИТ ДГБ№ 2, с диагнозом: Объемное образование левого бедра. Инфильтрат, туберкулез седалищной кости? Из анамнеза известно, что за 9 дней до госпитализации у девочки появились боли в области левой ягодицы, левого тазобедренного сустава, левого бедра и левого коленного сустава. Т 37,4 С. Факт травмы девочка отрицала. На следующий день была осмотрена бригадой СМП, выявлена ОРВИ, назначено симптоматическое лечение. В течение недели девочка фебрильно лихорадила, сохранялись указанные боли, на ногу не опиралась, сидела преимущественно на правой ягодице. На 9-е сутки от начала заболевания доставлена в ДГБ № 2 с жалобами на боли в области левого тазобедренного сустава, левой ягодичной области, левого бедра и левого коленного сустава. При поступлении состояние тяжелое. Т 37.2 С, кожные покровы бледные, ЧСС 112 в мин. Местно: движения в левом тазобедренном суставе резко ограничены, болезненны. Пальпация резко болезненна по задней поверхности левого бедра, в области ягодичной складки, там же нечетко определялось уплотнение мягких тканей, без флюктуации. Лабораторно: лейкоцитоз $25,9 \times 10^9/\text{л}$. СРБ 90 мг/л. Прокальцитонинотест отрицательный. РНГА с кишечной группой отрицательные. Инструментально при поступлении: 1) По данным УЗИ левого тазобедренного сустава: выпота в полости сустава нет, капсула не утолщена. 2) По данным УЗИ мягких тканей задней поверхности левого бедра: в мышечном слое определяется гипоехогенное неоднородное образование, исходящее из средней трети бедра и уходящее в ягодичную область, расширяясь, диаметром 4х3 см, длиной не менее 10 см. Исследование в ягодичной области не выполнено из-за выраженного болевого синдрома. 3) По данным КТ костей таза: КТ-картина объемного образования левой ягодичной области с наличием деструкции седалищной кости. С диагнозом: Объемное образование левого бедра, инфильтрат, туберкулез седалищной кости? пациентка была госпитализирована в ОАРИТ. Тяжесть состояние была обусловлена интоксикацией, болевым синдромом. Результаты лучевых исследований были консультированы фтизиохирургом – данные изменения не характерны для специфического процесса. Онкологом рекомендована диагностическая пункция (биопсия) с взятием материала на цитологическое (гистологическое) исследование. Выполнены разрез, биопсия обра-

зования. Интраоперационно выявлена утолщенная, отечная полусухожильная мышца; гистология; посев. По результатам гистологического исследования мышечной ткани: морфологические изменения не противоречат слабо выраженному неспецифическому реактивному процессу не уточнённой этиологии. До получения результатов гистологии, течение заболевания трактуется как воспалительный процесс, остеомиелит седалищной кости. Проводилась терапия: анальгетическая, антибактериальная (Цефтриаксон 2г/сут в/в, Амикацин 600мг/сут в/в, Метрогил 1050мг/сут в/в). Лабораторно в динамике: лейкоцитоз $24.7 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитоз 89%, ускорение СОЭ до 56 мм/ч, повышение уровня фибриногена до 5.96 г/л. СРБ повышен до 176 мг/л. На 4-е сутки от поступления состояние пациентки оставалось тяжелым, стабильным. Т максимально до 37,8 С. Сохранялись жалобы на боли в левой ягодичной области. Лабораторно: лейкоцитоз $23 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитоз 85,4%, СРБ – 172 мг/л. Ig A, M, G – в пределах референсных значений. АСЛЮ 525 Ме/мл. Прокальцитониновый тест отрицательный. МРТ мягких тканей: МР-картина выраженных воспалительных изменений в седалищном бугре седалищной кости с вовлечением двуглавой и полусухожильной мышц в виде формирования внутримышечного абсцесса, вовлечением седалищно-прямокишечной ямки и перианальной области слева также с формированием абсцесса. В связи с сохраняющимися клинической и параклинической активностью заболевания, данными МРТ-исследования, выполнено повторное оперативное вмешательство (5-е сутки): пункция, разрез, дренирование, взятие лимфатического узла (заключение: морфологическая картина соответствует хроническому гнойному воспалению в структуре "острого гематогенного остеомиелита"). Постоперационный диагноз: Острый гематогенный остеомиелит левой седалищной кости. Абсцесс левого бедра. В постоперационном периоде состояние пациентки оставалось стабильным, местно положительная динамика (уменьшение болевого синдрома, увеличение объема движений в суставе, изменение характера и количества, отделяемого из раны). Однако лабораторно показатели без динамики. В посевах крови от 15 мая 2021г определялся рост метициллинчувствительного *Staphylococcus caritis*. В интраоперационном посевах гноя от 15 мая 2021г рост *Veilonella parvula* (грамотрицательный анаэроб). На 9-е сутки заболевания, для дальнейшего лечения переведена из реанимации в 1 хирургическое отделение. При переводе лабораторно: лейкоцитоз $20,6 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитоз 82%, ускорение СОЭ до 59 мм/ч. В посевах гноя от 25 мая 2021г определялся рост метициллинчувствительного *Staphylococcus warneri*, устойчивого к эритромицину; с промежуточной чувствительностью при повышенной экспозиции – к гентамицину. Выполнена смена антибактериальной терапии на

Меропенем. Проводилось ФТЛ (озонотерапия). По результатам цитологического исследования: в мазках кровь и элементы гнойного воспаления. Опухолевые клетки не обнаружены. Лабораторно: лейкоциты $7,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 63%, СРБ 3 мг/л. Прокальцитониновый тест отрицательный. На фоне проводимой терапии (системная антибактериальная, местное лечение: перевязки, озонотерапия, ЛФК с акцентом на левую нижнюю конечность) состояние со значимой положительной клинико-лабораторно-инструментальной динамикой. 16 июня 2021г (32к/д) пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана из стационара под наблюдение хирурга амбулаторной службы.

Вывод: Несмотря на диагностические сложности у пациента начата сразу антибактериальная терапия. Консультации специалистов (фтизиохирурга, онколога) выполнены в первые сутки госпитализации, что позволило исключить специфические заболевания.

Библиографический список

1. Цыбин А.А., Бояринцев В.С., Машков А.Е., Слесарев В.В., Султонов Ш.Р. Остеомиелит у детей. – Тула.: Издательство «Аквариус», 2016. – 384 с.

2. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия. М.: Медицинское Информационное Агентство, 2017. 400 с.

Ю.А. Белецкая, Е.Е. Яковлева, А.Н. Галустян

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет Минздрава России, г. Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА КЛЕБСИЕЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

В последнее десятилетие отмечается значительный рост заболеваний, вызванных *Gr(-)* резистентной нозокомиальной флорой. Увеличилось число септических форм клебсиеллезной внутрибольничной инфекции, в том числе у новорожденных детей и детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ). Недоношенность и проблемы инфекционной патологии у незрелых детей лежат в основе высоких показателей заболеваемости и младенческой смертности в нашей

стране и за рубежом. Антибактериальная терапия (АБТ) септического процесса клебсиеллезной этиологии вызывает затруднения, особенно у недоношенных детей, и зачастую является терапией «*off-label*» [1-5]. Разработка новых направлений и методов лечения, а также эффективных схем антибактериальной терапии клебсиеллезной инфекции в условиях возрастающей резистентности *Kl. pneumoniae* к большинству современных антибактериальных препаратов является актуальной задачей современной клинической фармакологии. На примере клинических случаев представлены особенности течения и фармакотерапии инфекционного процесса у недоношенных новорожденных с неврологической патологией и дыхательной недостаточностью.

Цель исследования: изучить особенности течения и терапии инфекционного процесса у недоношенных с из двух групп с ОНМТ и ЭНМТ.

Материалы и методы: Пациент У, находящийся в ОРИТ с диагнозом: крайне малая масса тела при рождении (950г), недоношенность 30 недель, дыхательная недостаточность III ст., некротический энтероколит (НЭК), множественные перфорации тощей кишки; проведено несколько оперативных вмешательств: ушивание разрыва желудка, резекция участка тонкой кишки, еюностомия. В послеоперационном периоде пациент находился в крайне тяжелом состоянии, получил несколько курсов комбинированной антибактериальной терапии, все курсы проводились после консультаций клинического фармаколога и после получения бактериальных посевов. Самым распространенным патогеном в данном случае была *Klebsiella pneumoniae*, которая высевалась из нескольких локусов и была чувствительна только меропенему и полимиксину В. В связи с сохраняющимся высоким риском ухудшения течения инфекционного процесса, было решено провести курс комбинированной АБТ резерва: меропенем и полимиксин В. Пациент Р, находящийся в ОРИТ с диагнозом: бронхолегочная дисплазия (БЛД), дыхательная недостаточность (ДН) III ст, ЭНМТ (600г), НЭК, перфорация подвздошной кишки, резекция участка подвздошной кишки, илеостомия. За время нахождения в ОРИТ состояние пациента оставалось крайне тяжелым, обусловленным послеоперационным периодом, дыхательной, энтеронутритивной недостаточностью, метаболическими нарушениями на фоне течения инфекционного процесса, недоношенности, морфофункциональной незрелости. Ребенок получил несколько курсов АБТ, все курсы проводились после консультаций клинического фармаколога и после получения бактериальных посевов. Были установлены основные возбудители инфекционного процесса: *Acinetobacter baumannii* с чувствительностью к защищенным цефалоспорином

и полимиксину В и *Klebsiella pneumoniae* с чувствительностью к карбапенемам и Полимиксину В. При получении данных результатов с высевом *Klebsiella pneumoniae* из нескольких локусов, было принято решение о смене АБТ на комбинацию меропенема в дозе 30мг/кг/8ч в виде 3-х часовых продленных инфузий и полимиксина В в дозе 2мг/кг/12ч. Только на фоне данной терапии получена относительная стабилизация состояния по течению инфекционного процесса.

Объединяет этих пациентов крайне тяжелое состояние, недоношенность, морфо-функциональная незрелость, тяжелое течение инфекционного процесса, вызванного нозокомиальной флорой в структуре осложнений в виде НЭК, БЛД. У обоих пациентов проводилась продолжительная комбинированная АБТ с применением препаратов резерва.

Результаты: в первой группе (пациент с ОНМТ) за время нахождения в ОРИТ отмечена положительная динамика по течению инфекционного процесса на фоне длительно проводимой комбинированной АБТ терапии препаратами резерва (меропенем + полимиксин В): снятие с искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и перевод на самостоятельное дыхание, прибавка массы тела, значительное снижение уровня С-реактивного белка, уменьшение лейкоцитоза, нормализация нейтрофильного индекса, получены стерильные посевы из различных локусов и перевод пациентов этой группы с последующей выпиской из стационара. Вторая группа (пациент с ЭНМТ): за время нахождения в ОРИТ так же отмечена положительная динамика по течению инфекционного процесса, несмотря на крайне низкую массу тела при рождении наличие сопутствующей патологии, в сравнении с первой группой. На фоне длительно проводимой комбинированной АБТ терапии той же комбинацией антибактериальных препаратов (меропенем + полимиксин В), назначенных в соответствии с чувствительностью флоры, удалось стабилизировать состояние пациентов - снятие с ИВЛ и перевод на самостоятельное дыхание, достигнуть прибавки массы тела, снижение уровня С-реактивного белка, уменьшения лейкоцитоза, нормализации нейтрофильного индекса. Также получены стерильные посевы из различных локусов и перевод пациентов этой группы с последующей выпиской из стационара.

Заключение: Приведенные клинические примеры являются свидетельствами сложности течения инфекционного процесса у глубоко недоношенных детей с ОНМТ, ЭНМТ и тяжелой фоновой патологией, когда дыхательная, энтеронутритивная недостаточность, неврологические нарушения обуславливают тяжесть состояния и усугубляют течение инфекционного процесса, клебсиелезной этиологии. Учитывая период недоношенно-

сти и тяжесть состояния пациентов, в соответствии с современными фармакотерапевтическими подходами, антибактериальная терапия была подобрана с учетом чувствительности с подбором доз, кратности и в комбинации, отвечающим требованиям для данного конкретного пациента. В результате проводимой терапии удалось достигнуть стабилизации инфекционного процесса, стерильных посевов и возможности полной отмены антибактериальной терапии. На данных примерах продемонстрировано успешное применение схемы АБТ в виде комбинации бета-лактаминового антибиотика из группы карбапенемов - меропенем и антибиотика группы полипептидов - полимиксин В. Комбинация противомикробных лекарственных средств из группы карбапенемов с полимиксином В в современных условиях высокого распространения полирезистентной нозокомиальной флоры может помочь преодолеть механизмы лекарственной устойчивости К1. Pneumonia. Таким образом, лечение инфекционного процесса у недоношенных с тяжелой сопутствующей патологией остается актуальной проблемой современной педиатрии и клинической фармакологии. Рациональный выбор комбинации, доз, режимов и путей введения антибактериальных препаратов с учетом анатомо-физиологических особенностей ребенка, чувствительности микрофлоры, а также аспектов фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств определяет продолжительность, тяжесть течения и исход заболевания.

Библиографический список

1. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис. Неонатология, МЕДпресс-информ, 2004, Т. 2, С. 7-42.
2. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения. Педиатрия, 2012, Т. 91, №3, С. 32-37.
3. Царегородцев А.В., Хаертынов В.А., Анохин И. В., Николаева Д.Р. Клебсиеллезный неонатальный сепсис. Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии, 2016, №4.
4. Dong Y, Christian PS. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed., 2014.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr. Crit. Care Med., 2005; 6 (1).

Т.В. Чубаров, О.А. Жданова, О.Г. Шаршова, М.В. Патрицкая

кафедра клинической фармакологии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж
Воронежская детская клиническая больница
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ: РОЛЬ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Введение. Немедикаментозная терапия ожирения не всегда может гарантировать желаемый результат, поэтому первоочередной задачей врачей и ученых со всего мира искать новые методы анализа эффективности лечения, в том числе с применением искусственного интеллекта. Его активное внедрение может значительно повысить качество диагностики и прогнозирования заболевания.

Цель исследования: дать оценку возможности использования системы искусственного интеллекта в прогнозировании эффективности немедикаментозной терапии ожирения у детей.

Материалы и методы. Выполнялось построение искусственной нейронной сети (ИНС) с помощью пакета программ Statistica Neural Networks на основании данных пациентов, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им Н.Н. Бурденко.

Результаты: В группу входило 60 детей (30 мальчиков и 30 девочек) в возрасте от 8 до 16 лет. Медиана возраста – 14 лет [10,5; 14,5 лет]. Детей с ожирением – 48 пациентов (80%), с избыточной массой тела – 12 пациентов (20%). В качестве входных параметров для обучения нейронной сети выбраны: наличие и частота стационарного лечения; осложнения ожирения; соблюдение режима физической активности; соблюдение диетических рекомендаций, динамика массы тела в период немедикаментозного лечения. Использовались ИНС со следующими настройками: тип сети – многослойный персептрон, минимальное количество скрытых нейронов – 4, максимальное количество скрытых нейронов – 12. После обучения выбрана нейронная сеть MLP-5-5-1 с коэффициентами детерминации 0,925231; 0,981940; 0,936712 для обучающей, тестовой и контрольной выборок, что свидетельствовало о высокой производительности сети. Ошибка обучения 0,105782, алгоритм обучения – BFGS. Функция активации скрытых нейронов гиперболическая, а выходных – тождественная.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что ИНС может применяться для оценки эффективности немедикаментозного лечения ожи-

рения у детей. Существующий в настоящее время подход к лечению ожирения, включающий соблюдение низкокалорийной диеты и расширение физической активности, приводит к незначительному и непродолжительному снижению показателей индекса массы тела (ИМТ). Дети и подростки с диагнозом ожирение имеют множество психологических проблем, включая эмоциональную нестабильность и импульсивность, склонность к экстремальным эмоционально-психологическим проблемам. Эти факторы положительно коррелируют со степенью ожирения, что указывает на необходимость применения психотерапевтических методов лечения.

Заключение: Искусственные нейронные сети могут применяться для оценки эффективности немедикаментозного лечения. Используемые входные параметры – наличие и частота стационарного лечения, осложнения ожирения, соблюдение режима физической активности, соблюдение диетических рекомендаций, динамика массы тела в период немедикаментозного лечения – позволяют прогнозировать ответ на лечение в ранние сроки наблюдения и формировать группы детей для медикаментозной или хирургической коррекции.

Библиографический список

1. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Güngör N.K. Overweight and obesity in children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2014; 6(3): 129-43. <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.1471>.
3. Чубаров Т.В., Петеркова В.А., Батищева Г.А., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Артющенко А.И., Бессонова А.В. Характеристика уровня артериального давления у детей с различной массой тела. *Ожирение и метаболизм*. 2022; 19(1): 27-34. <https://doi.org/10.14341/omet12721>
4. Sinaiko A.R., Steinberger J., Moran A., Hong C.P., Prineas R.J., Jacobs D.R. Jr. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension*. 2006; 48(4): 730-6. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000237863.24000.50>
5. Asma Deeb, Salima Attia, Samia Mahmoud, Ghada Elhaj, Abubaker Elfatih. Dyslipidemia and Fatty Liver Disease in Overweight and Obese Children. *Journal of Obesity*. 2018; 8: 1-6. <https://doi.org/10.1155/2018/8626818>
6. Korsten-Reck U., Kromeyer-Hauschild K., Korsten K., Baumstark M.W., Dickhuth H., Berg A. Frequency of secondary dyslipidemia in obese children. *Vascular Health and Risk Management*. 2008; 4(5): 1089-1094. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S2928>

7. Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017; 64(2): 319-334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>

8. Звягин А.А., Фатеева Н.Ю., Чубаров Т.В., и др., Стеатогепатоз и стеатогепатит у детей с ожирением: терапевтические подходы. *РМЖ*. 2022; 3: 9-12.

9. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А., Васюкова О.В., Гирш Я.В., Кияев А.В., Кострова И.Б., Малиевский О.А., Михайлова Е.Г., О कोरोков П.Л., Петряйкина Е.Е., Таранушенко Т.Е., Храмова Е.Б. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы Эндокринологии*. 2021; 67(5): 67-83. <https://doi.org/10.14341/probl12802>

10. Алимова И.Л. Перспективы применения в педиатрической практике Федеральных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков». *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60(1): 66-70.

*Григорьева О.Е., Меркулов М.А., Строев Ю.И.,
Чурилов Л.П., Утехин А.И.*

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург
Клуб фигурного катания «Аврора», Санкт-Петербург

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СПОРТСМЕНОВ-ФИГУРИСТОВ

Российские фигуристы (ФГ) занимают ведущие позиции в мировом спорте, а зрелищно-театрализованное фигурное катание – один из самых популярных видов спорта у всех возрастов. Однако эстетика фигурного катания несопоставима с изнуряющим физическими нагрузками и со стрессами, которые непрерывно его сопровождают. ФГ составляют группу риска по травмам (ушибы, переломы голени, голеностопного сустава и костей плюсны при многооборотных прыжках, разрушение менисков, разрывы связок, и пр.) [1, 8, 9]. Им свойственны фибромиалгии и синдром хронической усталости [2]. Благодаря типичной для ФГ врожденной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) марфаноподобного фенотипа и «гуттаперчевости», все ФГ практически имеют дисплазии позвоночника и тазобедренных суставов (это позволяет им шутя «садиться на шпагат»), аномалии сердца

(пролапсы клапанов, ложные хорды), сосудистые мальформации (аневризмы аорты и сосудов головного мозга), причем последние в высокой степени сопряжены с риском внезапной смерти [4].

Постоянные ограничения в еде, панический страх перед ежедневным взвешиванием, чувство неполноценности из-за неконтролируемой булимии, порождают у ФГ хронический стресс, который сопровождается гиперпролактинемией (ГПРЛ) и гиперкортизолизмом (ГКЗ), дающим толчок началу трудно контролируемого ожирения с розовыми стриями (синдром Симпсона–Пейджа), являющегося ювенильной формой метаболического синдрома и частой причиной досрочного завершения только что начавшейся блестящей карьеры [1, 3, 6].

Доказано, что лица с ДСТ имеют ряд нейрогуморальных особенностей, предрасполагающих к аутоиммунному тиреоидиту (АИТ) и гипотирозу. Согласно данным литературы, риск развития АИТ у лиц марфаноидного фенотипа, по сравнению общей популяцией, в 4 раза выше (13,3% против 3,3%) [4, 6].

Спектр заболеваний, с которыми приходится сталкиваться профессиональным ФГ, весьма широк: от обменных заболеваний, связанных с изнурительным тренировочным режимом и жесткими диетами, до серьезных механических повреждений.

Цель настоящего исследования – изучить клинику и исходы нередко встречающейся у ФГ социальной болезни современности – аутоиммунного тиреоидита Хасимото.

Нами наблюдались 39 лиц (женщин – 31, мужчин – 8) в возрасте от 9 до 76 лет (ср. возраст – $29 \pm 2,7$ года), имеющих непосредственное отношение к профессиональному фигурному катанию. Среди них были олимпийские чемпионы (2), чемпионы мира (4), чемпионов Европы (4), чемпион Франции (1), чемпион Испании (1), члены сборной России, победители Универсиад, серебряные и бронзовые призёры олимпийских игр, чемпионатов мира и Европы, заслуженные мастера спорта, известные тренеры. Среди обследованных, помимо жителей РФ, были граждане США (1), Франции (1) и Финляндии (3). Все исследования были выполнены с добровольного информированного согласия обратившихся лиц. Никто из ФГ до настоящего исследования тиреоидных гормонов не получал.

Методы исследования включали сбор анамнеза, осмотр, анализ лабораторных [клинический и биохимический анализы крови, определение ТТГ, св. Т₃, св. Т₄, антитиреоидных аутоантител (АА) к тиреоглобулину (АТ к ТГ), к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО), к рецепторам ТТГ (АТ к РТТГ), пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ)] а также инструментальных данных: УЗИ щитовидной железы (ЩЖ), сердца, органов брюшной полости; МРТ головного мозга. Вычислялся индекс КЗ/ПРЛ – показатель

адаптации организма [7]. Контрольную группу составили 31 здоровый доброволец в возрасте от 13 до 39 лет (ср. возраст – $25,09 \pm 1,23$ года).

Большинство обследованных ФГ предъявляли жалобы на выраженную усталость, быструю утомляемость, сухость кожи. Диффузная алопеция была у 18 человек, гиперкератоз кожи локтей (геродерма) – у 6, выраженная сонливость – у 5, постоянная зябкость стоп – у 5, пастозность с прикусами слизистые щёк (симптом Строева) – у 6. Часть активно ведущих спортивную карьеру фигуристов, отмечала снижение спортивных результатов, отсутствие энергии и тяги к тренировочному процессу, неуверенность в выполнении уже знакомых элементов.

По анамнестическим и объективным данным, все обследованные ФГ имели сочетание различных стигм ДСТ марфаноподобного фенотипа: гипермобильность суставов, сколиозы, плоскостопие, нефроптоз, деформации желчного пузыря, пролапс митрального клапана, ложные хорды левого желудочка сердца, патологический рост зубов, миопия, астигматизм и др., аномалии развития сосудов головного мозга.

Примером может служить МРТ сосудов шеи и головного у двукратного олимпийского чемпиона по фигурному катанию в возрасте 25 лет:

«При МРТ-ангиографии сосудов шеи один ствол сонной артерии отходит от дуги аорты, вблизи устья левой позвоночной артерии, второй – от левой подключичной артерии. Именно этот (задний) ствол, пройдя сквозь левое поперечное отверстие С6, отходит вперёд, сливается с передним стволом и, соединившись с левой позвоночной артерией, вновь входит в канал поперечного отростка на уровне С5. Признаков патологических изменений головного мозга не установлено. Обнаружено удвоение проксимального отдела левой подключичной артерии с её умеренной гипоплазией. Врождённая извитость правой позвоночной артерии, приводящая к клиническим проявлениям недостаточности венозного оттока по правой подключичной вене, по-видимому, обусловленной её кратковременным сдавлением гипертрофированными мышцами плечевого пояса. Щели головного мозга умеренно расширены. Черепная часть большой цистерны расширена. Субарахноидальное пространство не изменено. Срединные структуры головного мозга не изменены. Черепно-шейное соединение не нарушено. Калибр общего ствола левой подключичной артерии меньше правого. Основная артерия дугообразно отклонена влево. Изгиб правой позвоночной артерии с дополнительным витком на уровне С5. Калибр общих внутренних сонных артерий одинаков. Левая подключичная вена расположена обычно, калибр её не изменён. Левая наружная и внутренняя яремные вены шире аналогичных сосудов симметричной стороны».

По-видимому, при физических перегрузках прогноз для фигуриста с такой сосудистой аномалией совершенно непредсказуем.

Результаты клинико-лабораторных исследований ФГ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Лабораторные данные, характеризующие функциональное состояние щитовидной железы в различных группах фигуристов

	Контроль (31)	Общая группа (39)	<i>p</i> <i>между</i> <i>I и II</i>	Юниоры (21)	Ветераны (18)	<i>p</i> <i>между</i> <i>III и IV</i>
	I	II		III	IV	
Возраст, гг.	25,09±1,2	29±2,7	< 0,05	14,6±0,9	47,2±2,4	< 0,001
Масса тела, кг	61,27±1,7	56,8±2,44	< 0,05	49,6±3,1	66,1±4,4	< 0,001
ТТГ, мМЕ/мл	0,99±0,03	2,07±0,3	< 0,001	2,18±0,6	2,2±0,3	>0,05
Т3 нмоль/л	1,74±0,06	1,57±0,12	< 0,05	1,6±0,3	1,5±0,1	>0,05
F Т3, пмоль/л	4,04±0,1	5,17±1	< 0,05	5,9±1,8	4±1,12	< 0,05
Т4 нмоль/л	124,4±3,3	80,13±7,1	< 0,001	85,2±12	76,5±9,8	>0,05
F Т4, пмоль/л	14,27±0,6	14,37±1,2	>0,01	15,1±2,3	14,1±1,2	>0,05
АТ к ТГ, МЕ/мл	0,47±0,33	48±2,51	< 0,001	86,7±9,3	37±2,51	< 0,001
АТ к ТПО, МЕ/мл	1,73±0,78	156±54	< 0,01	57,4±5	152±62,6	< 0,01
КЗ, нмоль/л	578±12,6	627±144,4	> 0,05	685,3±2	512,7±221	>0,05
ПРЛ, нмоль/л	326,8±0,7	252,6±40,7	< 0,01	206,7±8	287±52,9	>0,05
КЗ/ПРЛ	1,78±0,11	2,48±0,3	<0,01	3,31±0,2	1,78±0,3	<0,001

Достоверных различий уровня ТТГ в группе ФГ-юниоров и в группе ФГ-ветеранов не обнаружено ($p > 0,05$), но более высокий их уровень ($2,07 \pm 0,3$ мМЕ/мл), в сравнении в контрольной группой – $0,99 \pm 0,03$ мМЕ/мл ($p < 0,01$), свидетельствовал о том, что как у ФГ-юниоров, так и у ФГ-ветеранов была снижена (по общепринятым критериям) функция ЩЖ (гипотироз), требующая её компенсации тиродными гормонами (левотироксином). Это можно объяснить только наличием, по сути, у каждого ФГ, вне зависимости от возраста, различной степени тяжести нераспознанного и потому не леченого гипотироза. Так, у 6 фигуристов из 37 (16,2%!) его уровень был весьма патологическим и колебался от 4,3 до 8,7 мкМ/мл! То есть практически каждый пятый обследованный ФГ нуждался в лечении гипотироза [3].

Не вызывает сомнения, что причиной гипофункции ЩЖ у обследованных фигуристов был АИТ Хасимото, развивший на фоне подчеркнутой ДСТ марфаноподобного фенотипа, позволяющей им во время соревнова-

ний демонстрировать завидную, но, по-видимому, не совсем желательную их организму чрезмерную гуттаперчевость.

В одном случае (ветеран-фигуристка Д-юн М.А., 53 лет) на фоне COVID-19 развился тяжелый подострый тиреоидит Де Кервена с выраженным гипертирозом в острой фазе COVID-19, перешедшим в гипотироз в периоде его реабилитации в гипотироз и потребовавшим назначения тиреоидных гормонов в постковидном периоде.

О наличии у них АИТ свидетельствовало наличие АА, выявленных в различных концентрациях: уровень АТ к ТГ колебался от 0 до 752 МЕ/мл, а АТ к ТПО – от 0 до 877 МЕ/мл. В уровнях АА между группами были обнаружены весьма выраженные различия: $48 \pm 2,51$ МЕ/мл для АТ к ТГ (в контрольной группе – $47 \pm 0,33$ МЕ/мл) и 156 ± 54 МЕ/мл для антител к ТПО (в контрольной 0,78 МЕ группе – $1,73 \pm 0,78$ МЕ/мл) что свидетельствовало о высоком уровне иммунной аутоагрессии у ФГ. Заслуживает внимания высокий индекс кортизол/пролактин – $2,48 \pm 0,3$ у фигуристов и $1,78 \pm 0,11$ – в контрольной группе, что говорит о значительном снижении у фигуристов адаптационных возможностей организма [7].

В группах сравнения юниоров и ветеранов статистически достоверное различие было в показателях индекса КЗ/ПРЛ: $3,31 \pm 0,15$ и $1,78 \pm 0,26$ соответственно. Величина индекса КЗ/ПРЛ в общей группе ($2,48 \pm 0,3$) была выше контрольного ($1,78 \pm 0,11$) в 1,5 раза ($p < 0,01$), а в группе юниоров ($3,31 \pm 0,21$) – даже в 2 раза ($p < 0,001$). Данный результат может говорить о более остром снижении адаптации у молодых ФГ, что, предположительно, связано с более высоким уровнем физических нагрузок и стрессов у имеющих проблему спортивного восхождения и конкурентной борьбы молодых ФГ в сравнении с заслуженными ФГ, ведущими преимущественно тренерскую деятельность.

У ФГ с АИТ и явными клинико-лабораторными признаками гипотиреоза мы назначали адекватные дозы тиреоидных гормонов с учетом их возраста. Молодым ФГ назначалась доза левотироксина (эутирокса) – 1,6–1,8 мкг/кг массы тела, ФГ-ветеранам подбор дозы был сугубо индивидуален и начинался с малых доз (6,25–12,5 мкг/сут) с постепенным увеличением дозы до эутиреоидного состояния. Кстати, левотироксин (эутирокс), принимаемый любыми спортсменами по рекомендации врача-эндокринолога как жизненно необходимый препарат, к допингам пока не относят. Категорически запрещались употребление йодированной соли, а также прием йодсодержащих препаратов, БАДов с ламинарией (морской капустой), суши с морскими водорослями (роллы), обработка ссадин и ушибов йодом, нанесение на кожу йодных сеточек и т.п. Уже научно и на огромном клиническом опыте врачей Европы доказано, что йод, являясь одним из силь-

ных адъювантов, усугубляет аутоиммунные процессы и абсолютно противопоказан лицам, страдающим АИТ [5].

У всех ФГ с признаками гипотироза в исходе АИТ постоянное лечение левотироксином значительно улучшало самочувствие и состояние, заметно повышая их творческие достижения. По ощущениям некоторых ФГ, прием адекватных доз левотироксина оказывал почти магическое воздействие: явно улучшались самочувствия и настроение, исчезали сонливость и зябкость, кожа становилась нормальной, уходила общая пастозность, возвращались утраченные до лечения энергия и желание заниматься спортом, повышались спортивные результаты.

Заключение. В условиях высоких физических и эмоциональных нагрузок быстро наступает истощение резервов организма, а свойственный ФГ марфаноидный фенотип предрасполагает к развитию эндокринной патологии, в первую очередь – АИТ. По клинико-лабораторным данным, практически у всех обследованных нами ФГ обнаруживались стигмы ДСТ марфаноидного фенотипа с различной степенью гипотироза, обусловленного поздней диагностикой АИТ (уровень ТТГ у ФГ вне зависимости от возраста в 2–2,2 раза превышал показатели лиц контрольной группы, а средний уровень аутоантител к ТПО – почти в 100 раз). АИТ в 1,5–2 раза снижает адаптационные возможности организма ФГ за счет хронического стресса, вызывающего рост как уровня КЗ (в наших наблюдениях – до 1392 нМ/л!), так и уровня мощного стимулятора аутоиммунитета – ПРЛ [5, 9, 23].

Это усугубляет аутоиммунный процесс в ЩЖ и сопровождается развитием аутоиммунного гипопаратиреоза с исходом в микроаденому гипопаратиреоза – пролактиному, которая, по нашим данным, обнаруживается при МРТ гипопаратиреоза с контрастированием почти у половины подростков, страдающих АИТ в сочетании с ожирением с розовыми стриями [5]. Подобная ситуация может стать непреодолимым препятствием для ФГ как в достижении спортивных успехов, так и для дальнейшей нормальной жизни.

Проблема грамотной медицинской поддержки и внимательного тренерского ведения в отношении молодых ФГ имеет особую важность. При появлении первых клинических признаков патологии ЩЖ их следует направлять к эндокринологу, не пытаясь действовать психологически на уровень мотивации ФГ, чем зачастую грешат отдельные тренеры, имеющие в силу понятных причин скорее спортивное, чем медицинское мышление. Для понимания тренерами характера этих жалоб следует провести среди них соответствующую информационную работу.

Важно отметить, что в руках грамотного эндокринолога, своевременная диагностика и эффективное лечение АИТ и гипотиреоза у ФГ не представляет особой сложности.

Именно поэтому всем молодым атлетам, избравшим в качестве спорта фигурное катание, необходимо с первых дней тренировок проводить скрининговые исследования в целях выявления угрожающих жизни аномалий развития ДСТ и АИТ, особенно при внезапном снижении у них спортивных результатов, что у ФГ, по нашему впечатлению, чаще всего обусловлено наличием нераспознанного АИТ с исходом в гипотироз.

*Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00113,
соглашение от 13.05.2022 (<https://rscf.ru/project/22-15-00113/>)*

Библиографический список

1. Григорьева О.Е. Щит и меч щитовидной железы. Патология щитовидной железы у фигуристов и отдаленные возрастные последствия этой патологии // Московск. фигурист. – 2008. – № 3. – С. 26–28.
2. Даниленко О.В., Калинина И.М., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Роль конституциональных факторов в клинической патофизиологии синдрома хронической усталости // Клин. патофизиол. – 2011. – № 3. – С. 29—33.
3. Меркулов М.А. Фигурное катание и аутоиммунный тиреоидит / Актуальные проблемы биомедицин – 2020. Сб. тезисов XXVI Всероссийской конф. молодых ученых с межд. участием 26–27 марта 2020 года. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2020. – С. 54.
4. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., ред. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей. – СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2014.
5. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Осторожно: «йодниковый период»! (К законопроекту об обязательном йодировании поваренной соли). / Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – СПб.: 2016; 10 (1): 135–149.
6. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Варзин С.А. Дисплазия соединительной ткани в контексте спортивных тренировок, лечебной физкультуры и врачебного контроля // Теория и практика физической культуры. – 2014. – № 7. – С. 56-58.
7. Шикаева Ф.В., Ефименко Н.Ф., Плотникова В.Н., Зварич Л.И. Уровень пролактина и кортизола у девочек-подростков как показатель адаптационных возможностей организма / Вестник Запорожского национального университета. – 2002. – №3.– с. 140–142.
8. Fortin J.D., and Roberts D. Competitive figure skating injuries. Pain Physician. 2003, vol.6, pp.313-318.
9. Smith A.D., Micheli L.J. Injuries in competitive figure skaters. Phys Sports Med. 1992, vol.10, N.1, pp. 36-47.

*В.Г. Золотых^{1,2}, В.И. Утехин^{1,3}, Ю.И. Строев¹, Л.П. Чурилов^{1,4},
П.К. Яблонский^{1,4}*

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет;

²Центр пластической хирургии ООО «ПАРАДА Хирургическая клиника»;

³ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет МЗ РФ;

⁴ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

ВОЗДЕЙСТВИЕ ИМПЛАНТАТОВ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ НА АУТОИММУНИТЕТ К ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Введение: Увеличение молочной железы – самая популярная операция в мировой пластической хирургии: почти 2 миллиона вмешательств ежегодно. И пациенток не останавливают возможные риски, описанные в литературе и связанные с грудными имплантатами. В то время как многие клиницисты – ревматологи и аутоиммунологи – не отрицают риска иммунопатологических последствий использования силиконовых имплантатов [1], большинство их производителей, за некоторыми исключениями, в сопроводительных вкладышах к имплантатам не указывают на такую связь, а ряд специалистов не находят подтверждений, что силиконовая маммопластика увеличивает риск аутоиммунопатий [2].

Цель: Эти противоречия, по нашему убеждению, не могут быть разрешены лишь на основе эпидемиологических выкладок, а требуют проспективного динамического когортного исследования лабораторных показателей иммуноэндокринной реактивности у пациенток маммопластики на протяжении длительного срока, что мы и осуществили.

Материал и методы: Для исследования влияния силиконовой маммопластики на иммуноэндокринную реактивность нами были отобраны и прооперированы 106 пациенток, без аутоиммунных/аутовоспалительных заболеваний в анамнезе. У них было выполнено 119 операций. Мы брали сыворотку крови пациенток в контрольных точках – 0 (в день операции перед вмешательством), через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев после имплантации силикона и определяли в ней методом иммуноферментного анализа содержание 10 видов аутоантител и нескольких гормонов. Все сыворотки были протестированы на: аутоантитела к модифицированному цитруллинированному виментину, кардиолипину IgG и IgM, бета2-гликопротеину, основным аутоантигенам щитовидной железы и аннексину V IgG и IgM; Измеряли также концентрации пролактина, тиротропина (ТТГ), активной формы гормонотаминина D – кальцитриола и тиреоидных гормонов. Кон-

трольной в тех же точках служила группа пациенток с операциями на молочной железе без применения силикона. При статистической обработке данных сравнивались не только медианный уровень и дисперсия концентраций каждого показателя в каждой контрольной точке, но и процент серопозитивных (то есть, превышающих верхнюю границу нормы по каждому виду аутоантител) случаев. Оценивали перекрестные корреляции между уровнями аутоантител и гормонов.

Результаты: Большинство уровней аутоантител остались в пределах нормы на всем протяжении исследования. Однако, нами был обнаружен статистически значимый подъём сывороточной концентрации аутоантител к рецептору ТТГ у большинства пациенток с силиконовыми имплантатами, начиная с 6 месяцев после операции, по сравнению с таковой в группе оперированных без применения силикона. Эти изменения коснулись почти 80% пациенток с имплантатами, а к году наблюдения – норма по данному показателю аутоиммунитета была превышена более чем в 2,5 раза. В группе с операциями на молочной железе без применения силикона транзиторное повышение уровня аутоантител к ТТГ с последующей нормализацией наблюдалось лишь у 33% обследованных, причем различия долей пациенток с повышенным уровнем аутоантител к ТТГ между основной и контрольной группами также оказались статистически значимыми. Кроме того, статистически значимое увеличение числа серопозитивных пациенток после имплантации силикона было обнаружено ещё по двум показателям аутоиммунитета: аутоантителам к модифицированному цитруллинированному виментину и аутоантителам к кардиолипину (класса IgG). После операции у 18,5% пациенток с имплантатами произошло нарастание уровней данных аутоантител, направленных против антигенов, участвующих в гранулематозном процессе и в формировании апоптотических тел. Однако, несмотря на прирост, концентрации указанных аутоантител, в отличие от аутоантител к рецепторам ТТГ, остались в пределах нормы. При этом у 50% пациенток уровень иммуностимулирующего гормона пролактин непосредственно перед операцией был повышен, у многих почти четырёхкратно. Однако, это не зависело от типа операции, а также наличия или отсутствия имплантата. Как правило, гиперпролактинемия спонтанно проходила через 3 месяца. Мы связываем её с описанным в литературе стрессорным и психогенным эффектом предоперационных манипуляций на груди [2]. Уровень пролактина не коррелировал ни с одним из аутоантител. К 12 мес. после операции повышенный уровень пролактина был только у 4 пациенток (все – с силиконовыми имплантатами), в 2 случаях галактореи потребовалась пролактостатическая терапия. Уровень ТТГ изменялся синхронно с колебаниями пролактина, что закономерно, учитывая их об-

ший стимулятор – тиролиберин, являющийся и пролактолиберином [3]. Уровень понижающего регулятора аутоиммунитета кальцитриола через год после силиконовой маммопластики (но не после других операций на молочной железе) вырос более чем 2 раза. Так как 12 мес. контроль в каждом случае проводили строго в одну неделю года, это нельзя объяснить сезонными факторами. Вероятно, происходила компенсаторная активация гидроксирования провитамина в активную форму для сдерживания аутоиммунных процессов, усилившихся под действием силикона.

Обсуждение: Полагаем, что полученные результаты объясняются адьювантным эффектом силиконового имплантата в отношении аутоиммунитета к щитовидной железе. Описано, что рецептор ТТГ экспрессируется и в молочной железе [4]. Значит, данный эффект при силиконовой маммопластике может усилить его аутопрезентацию. В литературе были приведены случаи аутоиммунных тиропатий, дебютировавших через несколько лет после силиконовой маммопластики [5-6]. О повышении аутоиммунитета к комплексному антигену щитовидной железы после установки силиконовых имплантатов еще 30 лет назад сообщали A. Vojdani et al. [7]. Немаловажно и то, что именно аутоантитела против рецепторов ТТГ, по данным литературы, связаны с более высоким риском развития рака молочной железы [8].

Выводы: На основании сопоставления полученных данных и сведений из литературы можно заключить, что, хотя силиконовая маммопластика не вызывает сплошного нарастания аутоиммунитета к различным аутоантигенам, тем не менее, связанный с силиконом риск аутоиммунных заболеваний щитовидной железы следует учитывать среди противопоказаний к установке силиконовых имплантатов, а во время диспансерного наблюдения за пациентками, перенесшими маммопластику, нужно проверять состояние щитовидной железы и уровень маркерных антитироидных аутоантител.

Библиографический список

1. Coroneos C.J., Selber J.C., Offodile A.C., Butler C.E., Clemens M.W. US FDA Breast Implant Postapproval Studies. Long-term Outcomes in 99,993 Patients. *Ann. Surg.* 2019; 269(1): 30–6.
2. McLaughlin JK, Lipworth L, Murphy DK, Walker PS. The safety of silicone gel-filled breast implants: a review of the epidemiologic evidence. *Ann. Plast. Surg.* 2007; 59(5): 569-80. doi: 10.1097/SAP.0b013e318066f0bd.
3. Bowers C.Y., Friesen H.G., Hwang P., Guyda H.J. et al. Prolactin and thyrotropin release in man by synthetic pyroglutamyl-histidyl-prolinamide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1971; 45(4): 1033–41.

4. Shi, X., Xue, L., Jin, X. et al. Different expression of sodium–iodide importer (NIS) between lactating breast and thyroid tissues may be due to structural difference of thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR). J Endocrinol. Invest. 2017; 40: 41–8. doi.org/10.1007/s40618-016-0524-7
5. Bernet VJ, Finger DR. Graves' disease following silicone breast implantation. J. Rheumatol. 1994; 21(11):2169.
6. Vayssairat M, Mimoun M, Houot B, Abuaf N, Rouquette AM, Chaouat M. Thyroïdite de Hashimoto et prothèses mammaires en silicone: 2 observations. J. Mal. Vasc. 1997; 22(3):198-9.
7. Vojdani A, Campbell A, Brautbar N. Immune functional impairment in patients with clinical abnormalities and silicone breast implants. Toxicol. Ind. Health. 1992; 8(6): 415-429.
8. Szychta P, Szychta W, Gesing A, Lewiński A, Karbownik-Lewińska M. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer – retrospective analysis. Thyroid Res. 2013; 6(1): 8. doi:10.1186/1756-6614-6-8

И.Л. Липская, Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН У ЛИЦ С ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО, СТРАДАВШИХ COVID-19

В настоящее время в РФ насчитывается 9 625 000 больных сахарным диабетом (СД), из них 90% страдают инсулиннезависимым СД 2-го типа. СД является основной причиной терминальной стадии почечной недостаточности, слепоты у взрослых и нетравматических ампутаций нижних конечностей [9]. По мнению экспертов Международной диабетической ассоциации, «битва по защите людей от диабета и его инвалидизирующих и жизнеугрожающих осложнений проиграна», так как СД остаётся пока неизлечимым заболеванием.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото – тоже частое социальное аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), которое по частоте уже превзошло СД и стало основной причиной гипотироза не йододефицитных регионов мира. Около 20—30% пациентов страдают АИТ, причиной которого считают сочетание генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, что вызывает потерю иммунологической то-

лерантности с последующей аутоиммунной атакой на ткань ЩЖ. Примерно у 20% пациентов АИТ ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями [7].

АИТ более чем в 50% случаев [2] сопутствует тоже социальная патология, как метаболический синдром – сочетание ожирения, инсулинорезистентности, гиперинсулинизма, СД 2-го типа, артериальной гипертензии, атеросклероза, подагры, гипофункции ЩЖ и ряда других нарушений обмена, которые, несомненно, могут быть причиной угрожающих жизни состояний во время заболевания таких лиц COVID-19, породившего перед врачами всех специальностей массу проблем, на которые еще не получено окончательных ответов. Так, на сегодняшний день нет комплексных исследований, направленных на объяснение взаимосвязи между АИТ, СД и COVID-19 [4]. Но именно СД рассматривается как один из основных факторов риска неблагоприятных исходов при COVID-19.

Нами изучены в динамике особенности углеводного обмена у лиц, страдающих верифицированным АИТ и COVID-19.

Материалом исследования стали данные катамнеза 138 пациентов с АИТ, обратившихся в Санкт-Петербургский Центр семейной медицины «БалтМедГавань» по эндокринологическому профилю. Из обратившихся за медицинской помощью, доля женщин составила 71,01%, доля мужчин – 28,99%. Средний их возраст составил $36,53 \pm 1,58$ г.

Большинство пациентов предъявляло жалобы на повышенную сонливость, быструю утомляемость, сухость кожных покровов, пастозность лица и конечностей, гиперкератоз в области подошв и локтей, зябкость. При внешнем осмотре были заметны признаки микседемной отечности слизистых: большой с отпечатками зубов язык и следы прикусов отечных щек (симптом Ю.И. Строева) и языка. У всех пациентов проводилась оценка антропометрических показателей: массы тела, роста, окружности талии, рассчитывался ИМТ Кетле. Выяснялась отягощенная по СД наследственность. Проводилась оценка состояния углеводного обмена. Определялись натощак уровень глюкозы крови и инсулин. Индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR-test) рассчитывался по эмпирической формуле: уровень глюкозы (в ммоль/л) \times уровень инсулина (в мкЕ/мл) / 22,5.

Группа пациентов с АИТ, перенесших COVID-19, состояла из 75 человек, 63 из которых — женщины, остальные 12 – мужчины. Средний возраст этих пациентов составил $47,83 \pm 1,69$ г. Подавляющее большинство обследованных перенесло легкую форму COVID-19 без госпитализации в стационар, поэтому в амбулаторных условиях глюкокортикоиды в их лечении не использовались. Также проводилась оценка функционального

состояния ЩЖ путем определения св. Т3, св. Т4, ТТГ и состояния анти-тиреоидного аутоиммунитета путем измерения титра антител к ТПО и ТГ, а также УЗИ ЩЖ.

У всех пациентов, перенесших COVID-19, выяснялись жалобы, ассоциированные с вирусом SARS-COV-2. Проводился анализ субъективного отношения пациентов к степени выраженности своего аппетита и синдрома «ночной еды», оцененного с помощью специальных критериев. В острой фазе COVID-19 пациенты наиболее часто предъявляли следующие жалобы: утрата или извращение обоняния (55,56%), лихорадка – от малой субфебрильной (26,19%) до фебрильной (31,75%) и кашель (24,6%). У 21,43% пациентов по результатам КТ была выявлена пневмония. Показатели исследования больных приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Значения основных показателей пациентов, включенных в исследование

Показатель	Все пациенты	Мужчины (n=40)	Женщины (n=98)
Возраст, гг.	Me 36 [21-48]	Me 29 [12,5-49,5]	Me 38 [27-48]
ИМТ	Me 27,45 [22,68-33,46]	Me 27,97 [20,25-32,98]	Me 27,35 [23,5-33,79]
Окр. талии, см	Me 88 [75-103]	Me 91 [74-107,5]	Me 87 [77-102]
Инсулин, мкЕд/мл	Me 11 [7,1-16,2]	Me 9,44 [5,59-18,45]	Me 11,04 [8,08-15,5]
Глюкоза, ммоль/л	Me 5,32 [4,8-6]	Me 5,22 [4,52-5,86]	Me 5,38 [4,09-6,01]
ТТГ, мкМЕ/мл	Me 1,78 [1,13-3,13]	Me 1,83 [1,1-3,32]	Me 1,77 [1,18-2,7]
Св.Т3, пмоль/л	Me 4,7 [4,17-5,41]	Me 5,13 [4,71-5,9]	Me 4,5 [4-5,12]
Св. Т4, пмоль/л	Me 13,12 т[11,46-15,2]	Me 13,46 [12,4-15,68]	Me 12,93 [11,08-14,8]
АТ к ТПО, Ед/мл	Me 6,19 [3-22,11]	Me 5,44 [2,35-12,74]	Me 7 [3-34,92]
АТ к ТГ, Ед/мл	Me 7,6 [3-30,6]	Me 10 [3-14,5]	Me 5,66 [3-54,49]

На основании полученных данных, представленных в таблице, можно отметить, что медиана НОМА-IR-теста у женщин – Me 2,71 [1,72-3,89] и мужчин – Me 2,2 [1,2-4,7] была в пределах нормы, при этом статистически значимых различий найдено не было ($p > 0,05$). Показатели НОМА-IR-теста практически не зависели от возраста. Так, у пациентов в возрасте до 19 лет

НОМА-IR-тест составил Ме 2,54 [1,72-3,35], от 29 до 39 лет – Ме 2,51 [1,59-4,58], старше 40 – Ме 3,02 [1,67-4,09] ($p > 0,05$).

При ИМТ (<18,5), соответствующему дефициту массы тела, нормальному ИМТ (18,5-24,99) и избыточному ИМТ (25-29,99) медиана НОМА-IR-тест составила Ме 2,09 [1,05-3,28], Ме 1,72 [1,39-2,59] и Ме 2,22 [1,46-3,86] соответственно и не превышала значение нормы (2,7). Показатель медианы НОМА-IR-тест также существенно нарастал с увеличением степени ожирения. Так, у 27 человек с ожирением I степени (ИМТ=30-34,99) он составил Ме 3,25 [1,92-3,93]; у 17 человек с ожирением II степени (ИМТ=35-39,99) – Ме 4,17 [3,6-5,89], а у 8 лиц с ожирением III степени (ИМТ ≥ 40) НОМА-IR-тест был самым высоким – Ме 5,50 [4,31-7,2].

Таблица 2. Зависимость НОМА-IR-test у лиц с АИТ от возраста, пола, индекса массы тела

Показатель	Число больных	НОМА-IR-test	<i>p</i>
Женщины	98	Ме 2,71 [1,72-3,89]	p=0,412
Мужчины	40	Ме 2,2 [1,2-4,7]	
≤19 лет	33	Ме 2,54 [1,72-3,35]	p=0,484
20-39 лет	46	Ме 2,51 [1,59-4,58]	
≥40 лет	59	Ме 3,02 [1,67-4,09]	
Дефицит массы тела	10	Ме 2,09 [1,05-3,28]	p=0,001
Нормальная масса тела	37	Ме 1,72 [1,39-2,59]	p ₁₋₅ =0,029
Избыточная масса тела	39	Ме 2,22 [1,46-3,86]	p ₁₋₆ =0,012
Ожирение I степени	27	Ме 3,25 [1,92-3,93]	p ₂₋₅ =0,001
Ожирение II степени	17	Ме 4,17 [3,6-5,89]	p ₂₋₆ =0,001
Ожирение III степени	8	Ме 5,50 [4,31-7,2]	p ₃₋₅ =0,010
			p ₃₋₆ =0,008

Было выявлено, что НОМА-IR-тест имеет статистически значимые различия в зависимости от степени ИМТ. При сравнении групп попарно было установлено статистически значимое увеличение результатов НОМА-IR-теста у пациентов с ожирением II и III степени, по сравнению с пациентами как дефицитом или нормальной, так и с избыточной массой тела (Рис. 1).

С целью оценки риска формирования инсулинорезистентности, СД и его осложнений у пациентов с АИТ нами было проведено сравнение показателей углеводного обмена, гормонов ЩЖ и антитироидного аутоиммунитета до и после болезни COVID-19. Результаты представлены в таблице 3.

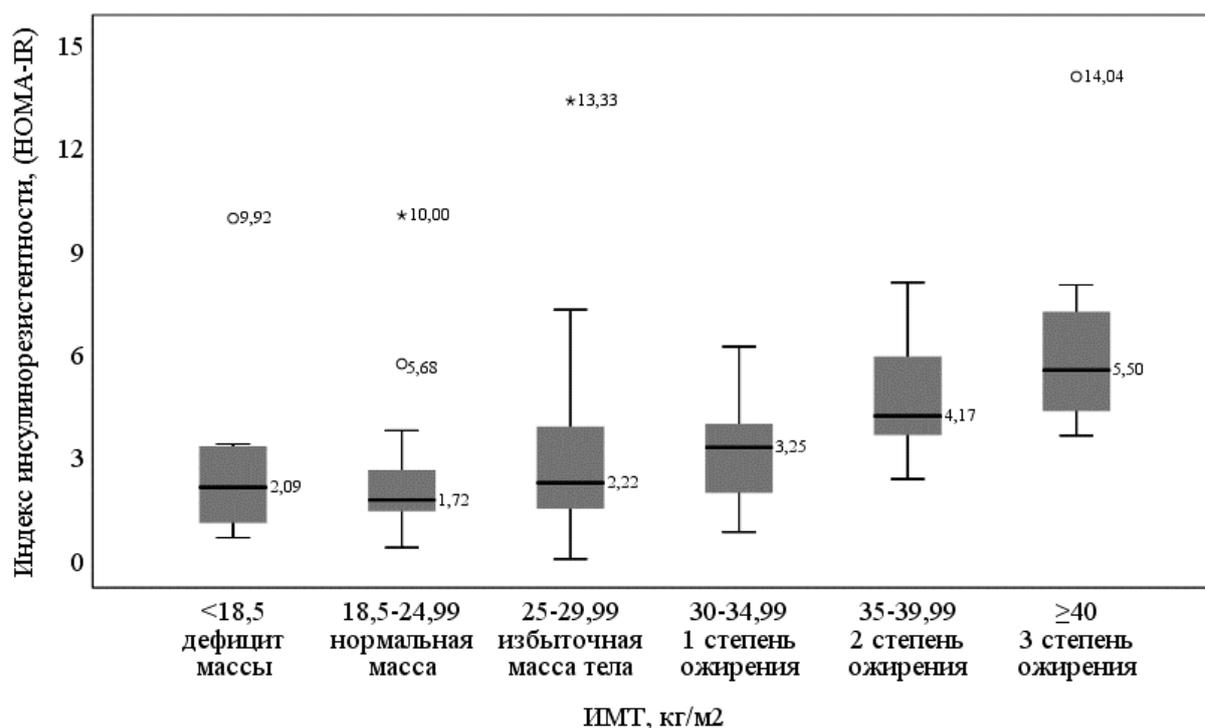


Рис. 1. Взаимосвязь ИМТ и НОМА-IR-test у лиц с АИТ

Таблица 3. Сравнение основных показателей у лиц с АИТХ до и после COVID-19

Показатель	М ± m (до)	М ± m (после)	<i>p</i>
Инсулин, мкЕд/мл	16,97±4,71	12,76±4,14	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,59±0,26	5,49±0,22	
ИМТ	26,74±1,09,	26,7±1,05	
НОМА-IR	4,32±1,25	3,06±1,2	
АТ-ТГ, МЕ/л	5,55±3,44	4±2,31	
АТ-ТПО, МЕ/л	8,67±2,94	6,47±3,06	
ТТГ, мкМЕ/мл	2,3±1,34	1,45±0,3	
Св.Т3, пМ/л	4,43±0,24	4,47±0,28	
Св.Т4, пМ/л	14,36±1,39	14,09±1,4	

Заключение. При АИТ была выявлена прямая связь НОМА-IR-теста с ИМТ и ожирением, что значительно повышает риск конверсии АИТ в метаболический синдром. Несмотря на то, что в группе лиц до 19 лет индекс инсулинорезистентности не превышал нормального значения НОМА-IR-теста (2,7), в ряде статей отмечается наличие физиологической резистентности к инсулину у детей в подростковом возрасте [5, 8]. Принимая во вни-

мание современную эпидемию детского ожирения, инсулинорезистентность у детей является важной проблемой, с которой сталкиваются медицинские работники. Согласно результатам ряда исследований, COVID-19 может усугубить данную проблему. При этом до сих пор не разработаны четкие критерии для определения инсулинорезистентности у детей, а суррогатные маркеры, такие как инсулин натощак, не являются достоверными показателями чувствительности к инсулину [8].

Была выявлена взаимосвязь наличия инсулинорезистентности (НОМА-IR-тест $>2,7$) и повышенного аппетита у пациентов с АИТ, при этом не было выявлено взаимосвязи НОМА-IR-теста с синдромом «ночной еды». Нельзя исключить, что такие результаты являются лишь следствием субъективной оценки пациентами данных состояний [1].

В ходе исследования показателей углеводного обмена, показателей функции ЩЖ и показателей антитироидного аутоиммунитета до и после болезни COVID-19 не было выявлено статистически значимых различий. При этом отмечалась небольшая тенденцию к снижению показателей АТ к ТГ и к ТПО. Причиной таких изменений, возможно, является применение некоторыми из них в качестве патогенетического лечения глюкокортикостероидов, обладающих иммуносупрессивным и противовоспалительным действием [3]. Большинство пациентов, включенных в группу обследования имели легкое или среднетяжелое течение заболевания, а согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 15), при лечении легких форм COVID-19 назначать глюкокортикостероиды не рекомендуется.

Несмотря на то, что во многих исследованиях обнаруживается значимое влияние COVID-19 на формирование нарушений углеводного обмена, некоторые из этих исследований имеют ряд недостатков.

Во-первых, определение наличия у пациентов СД в некоторых проанализированных в ходе литературного обзора исследованиях может иметь низкую специфичность, так как для этого использовался единый код МКБ 10 без учета лабораторных данных на момент постановки диагноза и без возможности достоверно различить СД 1-го и 2-го типов.

Во-вторых, пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 без диагноза COVID-19 или документально подтвержденного положительного результата теста, могли быть ошибочно классифицированы как не имеющие COVID-19.

В-третьих, во многих исследованиях отсутствовала информация о коморбидной патологии, которая могла повлиять на связь между COVID-19 и возникшим СД. Большинство статей не учитывали расовую/этническую принадлежность и степень ожирения.

Наконец, оценочные взаимосвязи некоторых исследований были репрезентативны только для лиц в возрасте до 18 лет, обращающихся за медицинской помощью в медицинские центры, включенные в базы данных коммерческих страховых организаций, куда не включены дети с инфекцией SARS-CoV-2, не имеющие коммерческой медицинской страховки или вообще не обращающиеся за медицинской помощью. СД 2-го типа обычно является заболеванием пожилого возраста, и, следовательно, в настоящее время неизвестно, является ли он фактором риска COVID-19 старческого возраста.

Таким образом, пациенты, страдающие АИТ Хасимото и ожирением, имеют повышенный риск прогрессирования инсулинорезистентности до развития СД и дальнейшим формированием метаболического синдрома. Убедительных данных в пользу влияния COVID-19 на развитие СД 2-го типа при АИТ нами не получено. Однако все лица с АИТ, перенесшие COVID-19, нуждаются в прохождении постковидного мониторинга факторов риска СД 2-го типа в целях предотвращения его возможных осложнений.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 22-15-00113,
соглашение от 13.05.2022 (<https://rscf.ru/project/22-15-00113/>)*

Библиографический список

1. Липская И.Л. Инсулинорезистентность и булимия при тироидите Хасимото // *Фундаментальная наука и клиническая медицина: XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, Санкт-Петербург, 24 апреля 2021 года.* СПб.: Издательский дом «Сциентиа», 2021. С. 644-645
2. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тироидит Хасимото, его последствия и коморбидность // *Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики / Под ред. П.Л. Шенфельда, Л.П. Чурилова.* СПб.: Медкнига «ЭЛБИ», 2017. С. 298-325..
3. Стронгин Л.Г. et al. Дисгликемия при COVID-19 и сахарном диабете 2 типа: особенности гликемического профиля у госпитализированных пациентов и роль стероид-индуцированных нарушений // *Проблемы Эндокринологии.* 2022. Vol. 68, № 2. P. 56–65.
4. Abdi A. et al. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences // *Diabetes Research and Clinical Practice.* Elsevier, 2020. Vol. 166. P. 108347.
5. Levy-Marchal C. et al. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions // *J. Clin. Endocrinol. Metab. J Clin Endocrinol Metab,* 2010. Vol. 95, № 12. P. 5189–5198.

6. Obesity and overweight [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed: 25.05.2022).

7. Ragusa F. et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy // Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Baillière Tindall, 2019. Vol. 33, № 6. P. 101367.

8. Vasyukova O. V., Vitebskaya A. V..Insulin resistance in obese children: debate on assessment // Probl. Endocrinol. Endocrinology Research Centre, 2009. Vol. 55, № 3. P. 8–12.

9. Whiting D.R. et al. Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 // Diabetes Res. Clin. Pract. Elsevier, 2011. Vol. 94, № 3. P. 311–321.

*Али Нурин, Е.А. Каледина, Х. Розьева, О.В. Стецюк, Ю.И. Строев,
Веньлун Чжао*

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ И БЕСПЛОДИЕМ

В настоящее время в мире насчитывают около 48,5 млн бесплодных пар. В России первичное бесплодие составляет около 2%, при этом каждая 3-я женщина, достигшая возраста 35 лет, рискует быть бездетной. На репродуктивную функцию как мужчин, так и женщин влияет множество причин. Среди них особое место занимают аутоиммунные болезни, пораженность которыми на планете, в частности, аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) Хасимото прогрессивно нарастает. Именно патологический аутоиммунитет оказывает парадоксальное влияние на репродуктивность [2]. Это послужило причиной появления нового медицинского термина – «аутоиммунное бесплодие» [4], которое типично для АИТ.

Существует тесная связь между гормонами щитовидной железы (ЩЖ) и половыми гормонами. Важнейшее место в проблеме нарушения репродуктивности при АИТ занимает гиперпролактинемия (ГПРЛ). У мужчин и у женщин основной эффект пролактина (ПРЛ) связан с репродуктивностью, ибо ПРЛ имеет к этому прямое отношение. Установлено, что при ГПРЛ наблюдается маскулинизация женщин и феминизация мужчин, так как при этом подавляется стероидогенез в яичниках и яичках, что приводит к бесплодию. ГПРЛ ответственна за 30 % случаев аменореи и бесплодия у женщин. Уровень ПРЛ практически всегда растет по мере развития АИТ и формирования компенсаторного ответа на развивающийся гипотироз [3].

Гормональные контрацептивы, богатые эстрогенами, также пролактиногенны. ПРЛ, выделяемый не только гипофизом, но и клетками иммунной системы, – доказанный стимулятор аутоиммунитета, способствующий развитию и/или обострению многих аутоиммунных болезней.

Существенно повышают продукцию ПРЛ любые блокаторы H₂-рецепторов, а также блокаторы протонной помпы (омез и его аналоги), что, по нашему опыту, не принимается во внимание гастроэнтерологами. Но максимальный пролактиностимулирующий эффект даёт «безобидный», разрекламированный и используемый населением при любых диспепсических расстройствах церукал (метоклопропамид и его аналоги). Пероральный прием церукала в дозе 120 мг может повысить уровень ПРЛ в 10–15 раз! [4]. Усиливают продукцию ПРЛ наркоз, антагонисты дофамина, нейролептики, транквилизаторы, марихуана, даже валериана и пустырник, а также антидепрессанты, в силу чего при длительных их приемах в психиатрических стационарах у женщин и даже у мужчин нередко наблюдаются случаи ГПРЛ – гинекомастия и галакторея (Рис. 1).

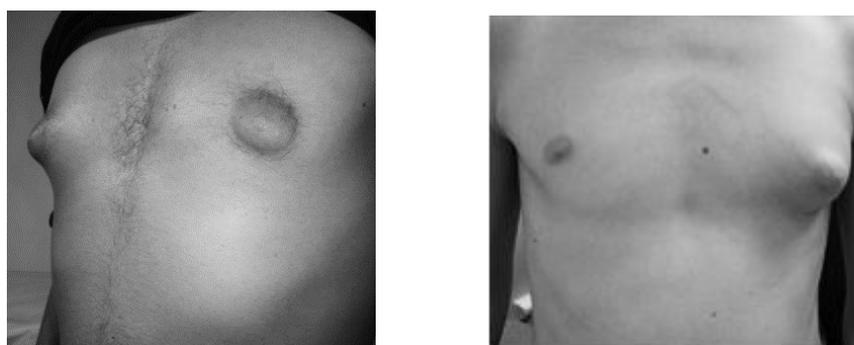


Рис. 1. Двусторонняя гинекомастия у мужчины (слева) и односторонняя – у подростка. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото.
Собственное наблюдение

Повышают секрецию ПРЛ опиаты и кокаин, поэтому не удивительно, что у опиатных наркоманок развивается аменорея. У подростков в происхождении ГПРЛ, несомненно, определенная роль принадлежит опиатной наркомании. Мы полагаем, что рост в мире частоты сексуальных дезориентаций, в известной степени может быть обусловлен массово распространенной ГПРЛ в результате широкого и бесконтрольного употребления подростками перечисленных выше препаратов. Неконтролируемая продукция ПРЛ приводит к так называемому «гиперпролактинемическому синдрому», который часто наблюдается при аденомах гипофиза – пролактиномах. Гормональная активность пролактином проявляется у женщин прежде всего мастодинией и мастопатией (боли во вто-

рой фазе менструального цикла в молочных железах, их фиброаденоматоз), нарушениями цикла, галактореей и бесплодием. Среди женщин с аменореей частота ГПРЛ составляет от 11 до 47 %.

Женщин с ГПРЛ нередко беспокоят гирсутизм, сухость влагалища, снижение либидо, развитие фригидности, отсутствие оргазма, может возникает даже полное отвращение к сексу. Практически всегда наблюдаются нарушения сна, памяти, внимания, работоспособности. Возникают чрезмерная раздражительность, плаксивость, депрессия, панические атаки, неспособность адекватно воспринимать окружающий мир. Весьма часты постоянные головные боли, не поддающиеся обычной терапии. У мужчин при ГПРЛ также наблюдается гинекомастия, которая изредка бывает и односторонней. Гиперпролактинемический гипогонадизм у взрослых мужчин тоже может проявляться гипоандрогенизмом и бесплодием.

Коллектив кафедры патологии медицинского факультета СПбГУ (зав. – Л.П. Чурилов) в последние годы успешно исследует причины аутоиммунного бесплодия при АИТ Хасимото, в результате чего достигнуты определенные научные и практические результаты, которые были доложены на XI Международном конгрессе аутоиммунитета (Португалия, 2018).

Нами было обследовано 151 лицо, страдавшее АИТ с ГПРЛ, в возрасте от 6 до 77 лет: мужчин – 32 (возраст – $30,1 \pm 2,9$ г.), женщин – 119 (возраст – $33,5 \pm 1,3$ г.). Из 151 у 31 пациента подросткового возраста (20,5%) было выявлено ожирение с розовыми стриями (болезнь Симпсона–Пейджа). Были исследованы уровни ПРЛ, тестостерона, тиреоидных гормонов, ТТГ. Всем была проведена МРТ гипофиза с контрастированием. До лечения уровень ПРЛ в общей группе составил в среднем $583,3 \pm 33,4$ мкЕд/мл (норма – $326,79 \pm 0,69$), уровень ТТГ – $2,8 \pm 0,1$ мкМЕ/мл (норма – $0,99 \pm 0,03$), тестостерона у мужчин – $17,4 \pm 2,27$ нМ/л (норма – $33,67 \pm 2,06$), тестостерона у женщин – $1,48 \pm 0,37$ нМ/л (норма – $1,28 \pm 0,35$).

Контрастированная МРТ гипофиза позволяет диагностировать его патологию на ранних стадиях. По нашим данным, нормальная МРТ гипофиза наблюдалась всего у 28 (18,5%) пациентов с АИТ, микроаденома аденома (пролактинома) – у 60 (39,7%) пациентов (из них 11 были в возрасте от 6 до 20 лет!), неоднородная структура (аутоиммунный гипофизит) – у 51 (33,8%), пустое турецкое седло – у 5 (3,3%), киста кармана Ратке – у 4 (2,6%), липома – у 2 (1,3%), микрогипофиз – у 1 (0,7%) пациента (Рис. 2) [1]. Уровень ПРЛ при явной пролактиноме гипофиза составил $683,7 \pm 34,8$, при неоднородной структуре гипофиза – $522,3 \pm 37,6$, при нормальном гипофизе – $525,2 \pm 40,8$ мкМЕ/мл. Максимум ПРЛ (34390 мкМЕ/мл!) имел бесплодный мужчина 29 лет с макроаденомой гипофиза ($19 \times 21 \times 18$ мм) и низким уровнем тестостерона – всего 6,86 нМ/л (после нейрохирургического удаления аденомы стал отцом двух девочек) [5].



Рис. 2. МРТ гипофиза с контрастированием. АИТ, микроаденома гипофиза. Собственное наблюдение.

Через 4–6 мес. лечения пациентов адекватными дозами левотироксина в сочетании с агонистами дофамина (достинекс, бромокриптин, циклодинон) уровень ПРЛ упал в среднем до $234,15 \pm 59,4$ мкМЕ/мл ($p < 0,001$), ТТГ – до $1,21 \pm 0,3$ мкМЕ/мл ($p < 0,001$), тестостерон повысился у мужчин до $19,27 \pm 3,9$ нМ/л ($p > 0,1$) и снизился у женщин – до $1,27 \pm 0,33$ нМ/л ($p > 0,1$). В 3 случаях после лечения на повторной МРТ микроаденома уже не обнаруживалась [1].

Таким образом, при нераспознанном АИТ и поздно диагностированном гипотирозе нередко развивается не только гиперплазия лактотрофов гипофиза, но и аденома-пролактинома, которую мы обнаруживали даже у малолетних детей с гипотирозом. Следовательно, все лица с АИТ и ГПРЛ нуждаются в исследовании гипофиза с помощью контрастной МРТ. При этом не следует ожидать повышения уровня ПРЛ до 1000 мкМЕ/мл и выше, рекомендованного в качестве показания для использования МРТ, а нужно ориентироваться на клинические проявления ГПРЛ, особенно на мастодинию, нарушения менструального цикла и на бесплодие как у мужчин, так и у женщин.

Женщины-носительницы антитиреоидных аутоантител, особенно АТ к ТПО, не имеющие признаков нарушений функции ЩЖ, в случае наступления беременности находятся в группе риска гипотироза. Поэтому у таких женщин необходимо контролировать состояние и функцию ЩЖ как на ранних сроках беременности, так и после родов. Ибо 25–30% женщин с послеродовым АИТ в дальнейшем развивают хронический АИТ с переходом в стойкий гипотироз. Вероятность рецидива послеродового АИТ после следующей беременности составляет около 70% [2, 6, 7].

Изученный нами акушерско-гинекологический катамнез 183 бесплодных женщин в возрасте от 25 до 50 лет с АИТ с гипотирозом показал,

что среди них благодаря лечению тиреоидными гормонами и агонистами дофамина беременность в 91 случае (49,7%) завершились физиологическими родами, 9,8% беременностей закончились выкидышем, 17% – замершей, 9,6% – внематочной беременностью, 28,4% беременностей завершились абортами.

Таким образом, по нашим наблюдениям, у женщин при АИТ самой значимой причиной как первичного, так и вторичного бесплодия являлись гипотироз, вторичная ГПРЛ и сопровождающий её андрогенизм. Уровни ПРЛ, тестостерона и АТ к ТПО были достоверно выше в группе женщин, у которых не наступала беременность. Уровни св. Т3 и св. Т4 значимо не различались между исследованными группами, однако уровень ТТГ достоверно был выше у небеременных, что сопровождалось более выраженными ГПРЛ и андрогенизмом.

При выяснении причин бесплодия неясного генеза необходимо исследовать функцию щитовидной железы и уровни ПРЛ непременно у обоих партнеров с целью выявления АИТ и вторичной ГПРЛ. Все пациенты с гипотирозом и ГПРЛ нуждаются в постоянной комплексной терапии адекватными дозами левотироксина и агонистов дофамина. Профилактика ГПРЛ и, в частности, бесплодия должна начинаться с ранней диагностики АИТ, его исхода – гипотироза и терапии тиреоидными гормонами (левотироксином). Лечение женщин с бесплодием при АИТ адекватными дозами тиреоидных гормонов в сочетании с агонистами дофамина (достинекс, бромокриптин и др.) позволяет в значительном числе случаев добиться наступления и пролонгирования беременности (в наших наблюдениях – у 42,3% пациенток). При адекватной патогенетической их терапии репродуктивный прогноз достаточно благоприятен: разорвав порочный круг АИТ и ГПРЛ с помощью тироксинотерапии, врач останавливает важный механизм прогрессирования АИТ и формирования бесплодия.

Библиографический список

1. Али Н., Каледина Е.А. Анализ магнитно-резонансной картины гипофиза при тиреоидите Хасимото с гиперпролактинемией / XX Международная медикобиологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», 22 апреля 2017 года. – СПб.: СПбГУ, 2017. – С. 33–34.

2. Балахонов А. Б., Заморина С. А., Раев М. Б., Черешнев В. А., Чурилов Л.П. «Беременитет»: иммунологические аспекты оплодотворения и раннего развития у человека – по канонам мечниковского физиологического воспаления // Клиническая патофизиология. – 2016. – № 22(3). – С. 38–59.

3. Максимова А. В., Пинигина Ю. И., Строев Ю. И., Чжао Вэньлун, Чурилов Л. П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотироз, пролактин и женская репродуктивная система // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011 – № 2 (24). – С.122–130.

4. Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунное бесплодие: роль гиперпролактинемии / Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шенфельда, П. Л. Мерони, Л. П. Чурилова. Пер. с англ, Л.П. Чурилова. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ», 2017. – С. 339–351.

5. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Случай бесплодного брака, связанный с аутоиммунным тироидитом и клинически бессимптомной макроаденомой гипофиза (пролактиномой) // Клиническая патофизиология. – 2016. – № 22(1). – С. 72–79.

6. Artini P. G., Uccelli A., Papini F. et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity // Gynecol. Endocrinol. – 2013. – V. 29 (1). – Pp. 36–41.

7. Twig G., Shina A., Amital H., Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity // Journal of Autoimmunity. – 2012. – V. 38 (2–3). – Pp. 275–281.

А.А. Осмоналиева, Ю.И. Строев

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

О КОМОРБИДНОСТИ АУТОИММУННЫХ ДЕРМАТИТОВ (АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ВИТИЛИГО, ПСОРИАЗ) С ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото коморбиден с широким спектром различной аутоиммунной патологии. Одним из органов, который лучше всего демонстрирует этот спектр клинических признаков, является кожа [3]. АИТ регулярно ассоциируется с различными дерматозами, а именно: с псориазом, хронической крапивницей, витилиго, атопическим дерматитом [1, 2]. Однако литературные данные о такой ассоциации достаточно противоречивы. К тому же такие аутоиммунные заболевания кожи, как псориаз, витилиго и атопический дерматит с точки зрения их лечения и прогноза до настоящего времени являются камнем преткновения медицины и заслуживают пристального внимания исследователей [4].

Изучены распространенность и клиника аутоиммунной дерматологической патологии (псориаза, витилиго и атопического дерматита) в популяции Санкт-Петербурга, страдающей АИТ Хасимото. В сплошное ретроспективное исследование из 8400 лиц с АИТ было включено 315 пациентов (247 женщин и 81 мужчина) с указанными выше дерматозами. Средний возраст пациентов с АИТ и псориазом составил $46,9 \pm 1,3$ года, с витилиго – $38,39 \pm 2,97$ года, с атопическим дерматитом – $31,87 \pm 1,11$ года. Контрольную группу составил 101 пациент с АИТ (78 женщин и 23 мужчин), но без дерматологического статуса в возрасте от 19 до 76 лет (средний возраст – $44,7 \pm 0,79$ года). Проводился их общий осмотр с антропометрией и определением ИМТ.

Изучены клинический анализ крови, уровни тиротропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. Т3), свободного тетраiodтиронина (св. Т4), титры антител к тироглобулину (АТ-ТГ) и к тиропероксидазе (АТ-ТПО), пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ), инсулина, глюкозы, мочевой кислоты, липидограммы, показатели индекса инсулинорезистентности (НОМА-теста).

Распространенность аутоиммунных кожных дерматозов – псориаза, витилиго и атопического дерматита (Рис. 1) – среди жителей Санкт-Петербурга, страдающих АИТ Хасимото, составила: атопического дерматита – у 2,04%, псориаза – 1,26%, витилиго – 0,98%, что фактически не превышает их показатели в общей популяции.



Рис.1. Псориаз, витилиго и атопический дерматит у пациентов с АИТ Хасимото. (Собственные наблюдения)

Самый высокий ИМТ ($28,6 \pm 0,9$) оказался у лиц с АИТ и псориазом, уровень холестерина составил у них $5,7 \pm 0,2$ мм/л, а коэффициент атерогенности А.Н. Климова – $3 \pm 0,2$. Меньшие цифры ИМТ ($23,9 \pm 1,3$) и коэффициента атерогенности ($2,03 \pm 0,3$) были у лиц с витилиго.

Семейный сахарный диабет 2-го типа чаще выявлялся при псориазе (46,2%) и атопическом дерматите (48,3%). У них также были повы-

шены цифры инсулина, глюкозы и НОМА-теста (соответственно: $16,2 \pm 4,5$ мкЕД/мл, $6,0 \pm 0,7$ мм/л, $4,32 \pm 1,9$ при псориазе и $17,2 \pm 3,42$ мкЕД/мл, $5,3 \pm 0,1$ мм/л, $4,3 \pm 1,1$ – при атопическом дерматите).

Наибольший уровень ТТГ имели лица с витилиго ($3,6 \pm 0,66$ мкМЕ/мл), наименьший (не отличавшийся от контроля) – лица с псориазом ($2,9 \pm 0,4$ мкМЕ/мл) и атопическим дерматитом ($2,9 \pm 0,56$ мкМЕ/мл). Самый высокий титр АТ к ТГ ($191,8 \pm 32,04$, в контроле – $65,0 \pm 20$ МЕ/мл) отмечен при псориазе, а самый высокий титр АТ к ТПО ($289,9 \pm 70$, в контроле – $103,6 \pm 30,4$ МЕ/мл) – витилиго. Самый низкий титр АТ к ТГ и АТ к ТПО ($36,4 \pm 13,33$ и $107,6,39 \pm 27,2$ МЕ/мл соответственно) имели лица с атопическим дерматитом (Рис.2).

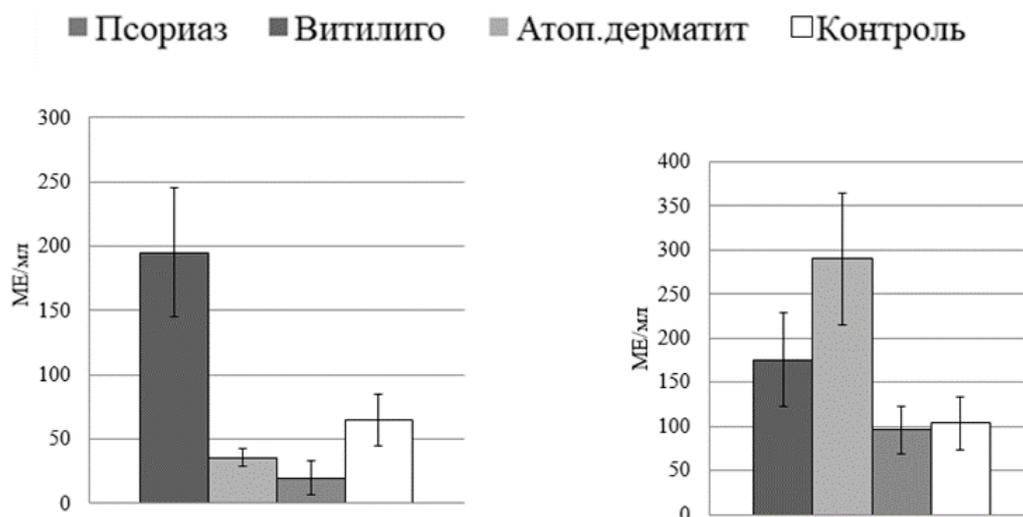


Рис. 2. Титр АТ к ТГ (слева) и АТ к ТПО (справа) у лиц с АИТ и дерматозами

Самый высокий уровень ПРЛ обнаружен при атопическом дерматите – $370,7 \pm 32,7$ мЕд/л, в контроле он составил $314,3 \pm 29,9$, при псориазе – $303 \pm 21,8$, при витилиго – $345,9 \pm 52,8$. Уровень КЗ в контроле составил $368,7 \pm 25,07$, при псориазе – $398,7 \pm 37,7$, при витилиго – $401,9 \pm 148,87$, а при атопическом дерматите – $398,4 \pm 24,4$ нМ/л. Статистически значимых различий уровня КЗ между этими дерматозами не выявлено.

Своевременная терапия пациентов с АИТ оптимальными дозами тиреоидных гормонов (эутирокса или левотироксина) в ряде случаев улучшала течение и оптимизировала прогноз коморбидных с АИТ аутоиммунных дерматозов (Рис. 3).

Заключение. Распространенность псориаза, витилиго и атопического дерматита среди лиц Санкт-Петербурга, страдающей АИТ Хасимото, не превышала её показатели в общей популяции Санкт-Петербурга. Выявить существенной взаимосвязи между АИТ Хасимото и исследованными дер-

матозами (псориазом, витилиго и атопическим дерматитом) у пациентов не удалось, но в ходе анализа их клинико-лабораторных данных между этими тремя группами и контрольной группой больных были выявлены статистически значимые различия по индексу массы тела, уровням АТ к ТПО, АТ к ТГ и пролактина.



Рис. 3. Случай эффекта левотироксина у 6-летней девочки с АИТ и псориазом, резистентным к прочей терапии. Слева – до лечения левотироксином, справа – спустя 2 месяца приема левотироксина (собственное наблюдение)

У всех пациентов с аутоиммунной дерматологической патологией, в частности, при псориазе, витилиго и атопическом дерматите необходимо обязательно исследовать функцию ЩЖ, липидный и углеводный обмен в целях раннего выявления АИТ Хасимото, группы риска по метаболическому синдрому и своевременной терапии синтетическими тиреоидными гормонами.

Библиографический список

1. Муджикова О. М., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2009. – №. 2.
2. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004.
3. Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Кожа и щитовидная железа /Актуальные вопросы современной косметологии. Материалы научной конференции «Косметологические чтения в Институте Красоты на Гореховой» под ред. А.П. Щербо. – СПб., 2012. – С. 142-165.
4. Churilov L.P., Stroeve Y.u. I., Mudzhikova O.M. Ageing, thyroid and autoallergy: new insight into pathogenesis and treatment// Wiener Klinische Wochenschrift (Springer). – 2009. – Bd. 121. -Hf.7-8. – S. 70-71.

В.А. Рябкова^{1,2}, Н.Ю. Гаврилова¹, А.А. Полетаева³, Л.П. Чурилов^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет;

² ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург;

³МИЦ «Иммункулус», Москва;

⁴ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ,
Санкт-Петербург; Россия

СПЕКТР И НАПРЯЖЕННОСТЬ ЕСТЕСТВЕННОГО АУТОИММУНИТЕТА ПРИ ФИБРОМИАЛГИИ И СИНДРОМЕ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ КЛЮЧ К ТЕРАПИИ?

Введение: Миалгический энцефаломиелит или синдром хронической усталости (МЭ/СХУ) – это хроническое приобретенное заболевание, характеризующееся патологической усталостью, общим недомоганием, усугублением усталости вплоть до изнеможения после физического или умственного усилия, продолжающимся иногда более 24 часов (т.н. постэксерциональное истощение), неосвежающим сном, когнитивными и нейроэндокринными нарушениями, болевыми синдромами, дисфункцией иммунной вегетативной нервной систем (дизавтономией)[1]. Данное состояние нередко сочетается с хронической диффузной мышечно-скелетной болью, в ряде случаев соответствующей диагностическим критериям фибромиалгии. В последние годы появляются работы, указывающие на вовлечение в патогенез фибромиалгии аутоантител (ауто-АТ) к клеткам спинномозговых ганглиев[2], а в патогенез МЭ/СХУ – ауто-АТ к адренергическим и мускариновым рецепторам[3]. В то же время, последние относятся к естественным ауто-АТ, в некотором количестве присутствующим и в сыворотке крови здоровых лиц. На наш взгляд необходимо более глубокое изучение естественного аутоиммунитета при МЭ/СХУ и фибромиалгии. Даже в случае отсутствия прямого повреждающего воздействия естественных ауто-АТ при данных заболеваниях, спектр естественного аутоиммунитета может рассматриваться как «иммунологическое зеркало», отражающее интенсивность гибели или функционального напряжения специализированных клеток организма на донологических этапах развития болезни [4].

Материалы и методы: В исследование вошло 29 пациентов, из которых 26 соответствовали всем трем наиболее распространенным в мире наборам диагностических критериев МЭ/СХУ (критерии Fukuda 1994, Канадского консенсуса 2003, и Института медицины США 2015); 18 соответствовали диагностическим критериям фибромиалгии Американской коллегии ревматологов 2016. В группу сравнения вошли 9 условно здоровых лиц. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови участников исследо-

вания были определены относительные уровни 33 специфических ауто-АТ с помощью панелей ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 и ЭЛИ-Н-Тест-12, разработанных медицинским исследовательским центром «Иммункулус» (Москва). Референтными для данных показателей являются уровни от -20 до +10%. Значения, выходящие за указанные пределы, рассматриваются как аномальные. Для оценки статистической значимости различий при сравнении групп по качественному признаку применяли точный критерий Фишера.

Результаты: У 12 пациентов в группе МЭ/СХУ (46%) и у 8 пациентов в группе фибромиалгии (44%) были выявлены аномальные значения уровня ауто-АТ к рецепторам гаммоаминомасляной кислоты (ГАМК), что было статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, где значения ауто-АТ к указанному антигену в 100% случаев находились в пределах референтных значений (точный критерий Фишера = 0.01). В то же время отклонения уровня ауто-АТ к рецепторам ГАМК у пациентов не превышали +24% от индивидуальных средних уровней иммунной реактивности; среднее значение отклонений среди пациентов с измененным уровнем данных ауто-АТ составило +15,9%. Статистически достоверной разницы по другим ауто-АТ выявлено не было.

Обсуждение: Согласно концепции иммунохимического гомеостаза И.Е. Ковалева[5], уровни продукции естественных аутоантител регулируются по принципу обратных связей количеством/доступностью молекул соответствующих антигенов. В силу того, что уровни экспрессии, секреции и/или поступления во внеклеточное пространство любых цитоплазматических, мембранных, ядерных и других антигенов специализированных клеток мало отличаются у здоровых лиц, незначительно будут различаться и сывороточные уровни соответствующих аутоантител. Однако при развитии любой формы патологии картина меняется, отвечая на искажения естественной динамики клеточных популяций и изменение их функциональной активности.

ГАМК – основной тормозный медиатор в центральной нервной системе человека. Аутоантитела к рецепторам ГАМК известны своей ассоциацией с редким вариантом аутоиммунного энцефалита, протекающего с тяжелыми судорогами, симптомами энцефалопатии[6]. Menke et al было показано, что ауто-АТ к рецептору ГАМК-А обладают функциональной активностью в отношении соответствующих рецепторов, снижая активность ГАМК-ергической передачи в гиппокампе[7]. В то же время, у наших пациентов отмечались незначительные отклонения в уровнях ауто-АТ к рецепторам ГАМК. Этот факт позволяет предположить, что ауто-АТ в данной ситуации не являются активными участниками патогенеза заболевания, а отражают имеющийся у пациентов дисбаланс процессов возбуждения и торможения в головном мозге. Ранее нами было показано, что повышение уровня аутоиммунитета к рецепторам ГАМК отмечается при МЭ/СХУ, этиологически связанном с дис-

трессом, но не с инфекцией вирусами группы герпеса [8]. Полученные результаты могут служить аргументом в пользу новой терапевтической стратегии при МЭ/СХУ и ФМ, направленной на восстановление баланса ГАМК:глутамат в центральной нервной системе. Согласно литературным данным, подобным свойством обладают не только фармакологические препараты из группы бензодиазепинов, но и такие биологически активные вещества как омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, коэнзим Q10, компоненты экстракта ашваганды, N-ацетилцистеин, витамин B12, куркумин, магний, L-таурин и L-карнитин[8].

Библиографический список

1. Bsted AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health* 2015;30:223–49. doi:10.1515/reveh-2015-0026.
2. Goebel A, Krock E, Gentry C, Israel MR, Jurczak A, Urbina CM, et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest* 2021;131. doi:10.1172/JCI144201.
3. Freitag H, Szklarski M, Lorenz S, Sotzny F, Bauer S, Philippe A, et al. Autoantibodies to vasoregulative g-protein-coupled receptors correlate with symptom severity, autonomic dysfunction and disability in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Clin Med* 2021;10. doi:10.3390/JCM10163675/S1.
4. Poletaev AB, Churilov LP, Stroeve YI, Agapov MM. Immunophysiology versus immunopathology: Natural autoimmunity in human health and disease. *Pathophysiology*. 2012; 19(3):221-31. doi: 10.1016/j.pathophys.2012.07.003.
5. Ковалев ИЕ, Полевая ОЮ. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. Москва: Наука; 1985.
6. Quek AML, O'Toole O. Encephalitis associated with autoantibodies binding to γ -aminobutyric acid-A, γ -aminobutyric acid-B and glycine receptors: immunopathogenic mechanisms and clinical characteristics. *Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016;3:86–92. doi:10.4103/2347-8659.170633.
7. Menke AF, Ismail FS, Dornmair K, Cerina M, Meuth SG, Melzer N. GABA_A Receptor Autoantibodies Decrease GABAergic Synaptic Transmission in the Hippocampal CA3 Network. *Int J Mol Sci* 2022;23. doi:10.3390/IJMS23073707.
8. Danilenko OV, Gavrilova NY, Churilov LP. Chronic Fatigue Exhibits Heterogeneous Autoimmunity Characteristics Which Reflect Etiology. *Pathophysiology*. 2022; 29(2):187-99. doi: 10.3390/pathophysiology29020016.
9. Glassford JAG. The neuroinflammatory etiopathology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Front Physiol* 2017;8:88. doi:10.3389/FPHYS.2017.00088/BIBTEX.

ПАТОЛОГИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО И ЕЁ КОРРЕКЦИЯ

На планете неуклонно нарастает частота заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), в частности, аутоиммунного тиреоидита (АИТ) Хасимото с исходом в гипотироз. В настоящее время гипотироз в женской популяции встречается в 12—20%, а в мужской — в 6—16% случаев [1].

Гипотироз сопровождается нарушениями фосфорно-кальциево-магниевого обмена (ФКМО), что влечет за собой его обильную клиническую симптоматику со стороны различных органов и систем, так как кальций (Ca), фосфор (P) и магний (Mg) — три важнейших для организма макроэлемента, которые, совокупно с витамином D₃, участвуют практически во всех процессах метаболизма [2]. В нашей стране не столь многочисленны попытки исследования связи между патологией (ЩЖ) и околощитовидных желёз (ОЦЖ), контролирующих ФКМО [3, 4, 7].

Бессимптомные гипопаратироз и гиперпаратироз являются распространёнными клиническими формами, а данные о частоте их встречаемости отсутствуют в связи с тем, что в российской популяции таких специальных эпидемиологических исследований практически не проводилось [2, 3].

Нами проанализированы амбулаторные истории болезни 8400 пациентов с АИТ Хасимото, впервые обратившихся к эндокринологу Санкт-Петербургской «Клиники семейной медицины – БалтМед Гавань» (главный врач – А. Я. Новиков) в 1999—2021 гг. Изучен анамнез 303 пациентов женского и мужского пола в возрасте от 4,5 до 87 лет, страдавших АИТ Хасимото и патологией ОЦЖ, что составило 3,6 % от числа всех пациентов с АИТ. Женщин было 269 (88,8%, средний возраст – 50,09±0,94 г.), мужчин – 34 (11,2%, средний возраст – 37,29±3,45 г.). Преобладание женщин соответствует половым различиям частоты АИТ, как и подавляющего большинства других аутоиммунопатий.

В сыворотке крови исследовались уровни паратгормона (ПТГ), тиротропного гормона (ТТГ), гормонов щитовидной железы (св.Т₃ и св.Т₄), антитиреоидных аутоантител (АТ к ТГ, АТ к ТПО, АТ к РТТГ), кортизола (КЗ), тестостерона, витамина D₃ (холекальциферола), фосфора, ионизированного кальция, магния и неорганического фосфора.

Средний уровень ПТГ практически не имел существенных половых различий: у женщин он составил 54,61±2,17 пг/мл, а мужчин – 53,86±±7,81 пг/мл. Однако у обоих полов наблюдалась тенденция к увеличению уровня ПТГ с возрастом: в возрасте до 19 лет он составил 34,60±4,54 пг/мл, от 20 до 39 лет – 48,34±3,74 пг/мл, от 40 до 59 лет – 56,63±3,89 пг/мл, от

60 лет и старше – $61,08 \pm 3,88$ пг/мл. В общей группе средний уровень ПТГ составил $54,53 \pm 1,99$ пг/мл, что, в соответствии с современными представлениями об адекватном уровне ПТГ у здорового индивида (9,5-75 пг/мл), находилось у лиц с АИТ в пределах нормы. Самый низкий уровень ПТГ составил 10,40 пг/мл, самый высокий – 168,00 пг/мл.

Пациенты были разделены на 3 группы: в первую группу вошли обследованные с нормальными уровнем ПТГ и показателей ФКМО (201 чел.), во вторую – с пониженным значением ПТГ и/или соответствующими показателями нарушения ФКМО (47 чел.), в третью – с повышенным уровнем ПТГ и/или соответствующими показателями нарушения ФКМО (55 пациентов). У 15 из 55 пациентов с гиперпаратирозом была выявлена аденома ОЩЖ – болезнь Реклингхаузена.

У всех лиц с АИТ и пониженным уровнем ПТГ, по анамнестическим и объективным данным, были различного рода симптомы гипокальциемии: геродерма локтей и пяток, судороги, алопеция, фобии, и др. [4, 5]. При этом наибольшее количество симптомов было выявлено в возрастной группе 20–39 лет: фобии – у 20% [6], симптом Хвостека – у 30%, алопеция и судороги – у 40%, геродерма локтей и пяток – у 60%, снижение сухожильных рефлексов – у 70% пациентов.

Средний возраст пациентов с АИТ и гиперпаратирозом составил $53,61 \pm 2,52$ г. Соотношение женщин и мужчин – 18:1. В этой группе в возрасте 40–59 лет было наибольшее количество стигм гиперпаратироза: мочекаменная болезнь, типичная «утиная походка», остеоалгии [2, 3, 6]. Также отмечался ряд неспецифических симптомов: сонливость (29,5%), головные боли (20,5%), потливость (4,5%), а также, по данным денситометрии, остеопения или остеопороз. Средний уровень ПТГ в группе пациентов с гиперпаратирозом составил $118,48 \pm 35,80$ пг/мл. Средний уровень ТТГ колебался у них от $2,59 \pm 0,53$ мкЕд/мл в возрасте 40–59 лет до $7,01 \pm 4,43$ мкЕд/мл в возрасте 60 и более лет, что свидетельствовало о явном гипотирозе. У всех лиц с диагнозом ГПТ с помощью радионуклидного метода была выявлена паратироаденома (Рис. 1).

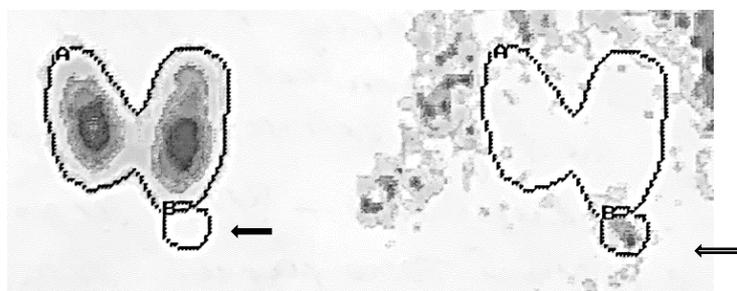


Рис. 1. Пациентка А-ва Е.А., 62 г. Слева – сцинтиграмма щитовидной железы, полученная с помощью пертехнетата, справа – паратироаденома, выявленная с помощью технетрила. (Собственное наблюдение)

У ряда лиц наблюдались типичные для болезни Реклингхаузена изменения костей (Рис. 2).

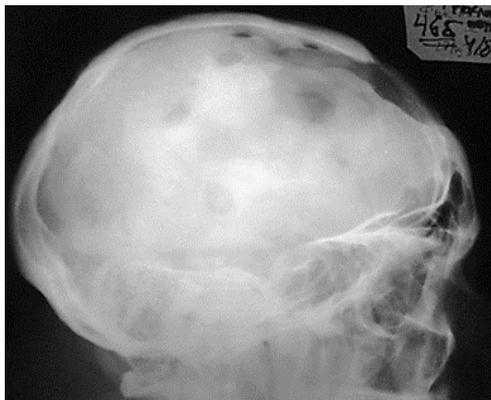


Рис. 2. Рентгенограмма костей черепа пациентки, страдающей АИТ и гиперпаратирозом. (Собственное наблюдение)

С помощью костной денситометрии нами было обследовано 39 пациентов в возрасте от 16 до 77 лет с АИТ и с жалобами на боли в костях и суставах. Несмотря на то, что клинически у всех пациентов был лёгкий гипотироз, снижение минеральной плотности костей с учётом снижения T-критерия от пиковой костной массы и Z-критерия от популяционной нормы соответствовало остеопении и даже остеопорозу (T-score $-2,5$ — $0,1$ SD и менее $-2,5$ SD соответственно), часто – с высоким риском развития переломов.

Заключение. АИТ закономерно сочетается с признаками нарушения паратиреоидной регуляции, коррелирующими с иммуноэндокринными параметрами самой болезни Хасимото и приводящими к нарушениям со стороны костей. Частота патологии околощитовидных желез у жителей Санкт-Петербурга, страдающих АИТ, составляет 3,6%. Выявляется положительная корреляция уровня паратгормона с возрастом, ТТГ, АТ к ТПО, ионизированным кальцием, отрицательная – с витамином D₃, св. Т₃, фосфат-анионом. С возрастом концентрации паратгормона в крови растут, выходя в самой старшей группе за верхнюю границу интервала нормы, а уровни витамина D₃ (холекальциферола), напротив, понижаются вплоть до его явного дефицита. Это согласуется с данными других авторов [7] и показывает необходимость отслеживания показателей кальций-фосфат-магниевых обмена у всех пациентов с АИТ, особенно – у пожилых, а также применения в терапии этого недуга витамина D₃.

Библиографический список

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013.

2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2007.
3. Котова И.В., Калинин А.П. Современные методы диагностики первичного гиперпаратиреоза (Лекция). Пробл. эндокринологии. 2003;49(6):4–50.
4. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Симакина О.В. Гипопаратироз // Эндокринная хирургия. 2012. – № 3. – С. 47–53.
5. Никонова Л.В. Гипопаратироз // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2003. —№ 1. – С. 3—8.
6. Строев Ю.И., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль гипокальциемии и витамина D3 в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 39–42.
7. Mazokopakis E., Papadomanolaki M., Skarakis S.N., Tsekouras K. Primary and secondary hyperparathyroidism among vitamin D deficient Hashimoto's thyroiditis patients and the need for a parathyroid scan. Hell J Nucl Med. 2017; 20(3):258–259.

М.Г. Норматов¹, В.И. Утехин^{1,2}, Л.П. Чурилов^{1,3}

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет;

²ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ;

³ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ВЫЯВЛЯЕТ ОБЩИЕ АНТИГЕНЫ КОРОНАВИРУСОВ И ЭНДОКРИНОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА: ВОЗМОЖНУЮ ПРЕДПОСЫЛКУ АУТОИММУННЫХ ЭНДОКРИННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Введение: Молекулярная мимикрия между человеческими протеинами и белками патогенов широко распространена, ввиду коэволюции, общего происхождения видов и стратегии патогенов, которым схожесть с антигенами организма предоставляет преимущества при отборе за счет ускользания от иммунного ответа и/или «перевода стрелок» на аутоиммунитет. Считается, что этот феномен играет некоторую роль в этиологии аутоиммунных болезней, провоцируемых экзогенными патогенами [1]. Коронавирусы, включая SARS-CoV-2, не являются исключением, будучи связаны с последующими аутоиммунными заболеваниями или их иммунопатологическими последствиями [2].

Цель: анализ иммуногенного потенциала пептидов, общих для аутоантигенов поражаемых при аутоиммунных эндокринопатиях эндокриноцитов человека и патогенетически значимых белков вируса SARS-CoV-2: шиповидного гликопротеина (S-белка), мембранного протеина (M-белка) и нуклеокапсидного протеина (N-белка) а также S-белков остальных коронавирусов человека, в том числе, провоцировавших эпидемические вспышки в прошлом: тяжелого острого респираторного синдрома 2002-3 гг. – SARS-CoV-1, ближневосточного респираторного синдрома 2012-15 гг. – MERS-CoV, а также вызывающих нетяжелые сезонные ОРВИ – HCoV-NKU-1, HCoV-OC43, HCoV-229E и HCoV-NL63.

Материал и методы: биоинформатический анализ проведен путем сопоставления минимально распознаваемых иммунной системой эпитопов: пентапептидов [3] из состава вышеназванных вирусных антигенов и 18 человеческих аутоантигенов, характерных для аутоиммунопатий щитовидной железы (3 белка), гипофиза (5 белков), коры надпочечников и гонад (2 белка), а также бета-клеток панкреатических островков (8 белков). Используются открытые базы данных UniProt Consortium [4] и National Center of Biotechnology Information [5]. Оценка иммуногенности эпитопов проведена согласно базе данных Immune Epitope Database and Analysis Resource [6]. Применена оригинальная, разработанная авторами программа для поиска общих пентапептидов «*Alignmenttaj*» [7].

Результаты: Обнаружено 14 пептидов, общих для аутоантигенов человеческих эндокриноцитов и S-белка SARS-CoV-2, 2 пептида, общих для этих аутоантигенов и M-белка и 4 таких пептида в составе N-белка SARS-CoV-2. Все выявленные общие пентапептиды относятся к иммуногенным эпитопам. Среди других коронавирусов человека больше всего общих пентапептидов с человеческими эндокриноцитами – 14 – было выявлено в S-белке вызывавшего самую тяжелую инфекцию MERS-CoV, у HCoV-NKU-1 – их было 13, у SARS-CoV-1 – 10, у остальных – от 9 до 10. Характерно, что у высокопатогенных разновидностей коронавирусов SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 и MERS-CoV большая часть выявленных общих пентапептидов мимикрировала с аутоантигенами щитовидной железы, а у малопатогенных – с аутоантигенами β -клеток островков Лангерганса. Впрочем, как тироглобулин (13 совпадений), так и PTPRN-антиген β -клеток (11 совпадений), оказавшиеся абсолютными лидерами среди аутоантигенов по мимикрии с S-белком, разделяли эпитопы с каждым из 7 известных коронавирусов человека.

Обсуждение: Многократно описаны аутоиммунные эндокринопатии на фоне и после COVID-19, а также как эпизодические нежелательные явления после антиковидных вакцинаций. Регистрировались случаи поражения эндокринных желез и прежде, после имевших место вспышек SARS и

MERS. Наиболее часто речь идет о тиреоидитах (подостром лимфоцитарном и хроническом аутоиммунном), адреналите и надпочечниковой недостаточности, гипофизите, гипогонадизме и обострениях инсулинзависимого сахарного диабета [1]. Самыми распространенными эндокринными расстройствами у постковидных пациентов служат аутоиммунные тиропатии. Более того, больные тиреоидитом Хасимото в страдают COVID-19 чаще, чем этого можно ожидать по среднепопуляционной заболеваемости [8-9]. Не удивительно, что большинство обнаруженных нами общих пентапептидов относятся к маркерным аутоантигенам аутоиммунных поражений щитовидной железы. Распространены и обострения/осложнения сахарного диабета, спровоцированные COVID-19, причем описан и дебют болезни после новой коронавирусной инфекции [10]. Наиболее важным в патогенезе тяжелого течения COVID-19 может быть аутоиммунитет против надпочечников и гипофиза, потому что их адекватный стрессорный ответ предотвращает чрезмерное системное действие медиаторов воспаления, вызывающих при COVID-19 цитокиновый шторм и гемодинамический шок [11]. Не случайно среди выявленных общих иммуногенных пептидов оказалось 6 супрареналовых и 8 гипофизарных. Однако, общность пептидов, даже принадлежащих к иммуногенным эпитопам, является не синонимом, а лишь предварительным условием для провоцирования патологического аутоиммунитета [12]. Последнее происходит у носителей определенных гаплотипов главного комплекса гистосовместимости, и только если общий пептид используется для процессинга вирусного антигена. Таким образом, подтвердить реальное наличие аутоиммунной эндокринопатии после коронавирусной инфекции можно лишь клинико-лабораторными и патоморфологическими данными.

*Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00113,
соглашение от 13.05.2022 (<https://rscf.ru/project/22-15-00113/>)*

Библиографический список

1. Churilov LP, Normatov MG, Utekhin VJ, Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and Human Endocrinocytes: A Prerequisite of Post-COVID-19 Endocrine Autoimmunity? *Pathophysiology* 2022; 29: 486–494. doi.org/10.3390/pathophysiology29030039
2. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L., Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, Alijotas-Reig J, Zinserling V., Semenova N., Amital H., et al. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19: 102597.
3. Kanduc D, Homology, similarity, and identity in peptide epitope immunodefinition. *J. Pept. Sci.* 2012; 18: 487–94.

4. UniProt Consortium. UniProt: A worldwide hub of protein knowledge. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47: D506–15.
5. National Center of Biotechnology Information (NCBI). Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (accessed on 29 September 2022)
6. Immune Epitope Database and Analysis Resource, IEDB. Available online: <https://www.iedb.org> (accessed on 29 September 2022)
7. Alignmentaj. Available online: <https://github.com/muslimb/MyProekt> (accessed 29 September 2022)
8. Tatal E, Ozaras R, Leblebicioglu H, Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2022; 47: 102314.
9. Hariyanto TI, Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diab Metab Syndr Clin Res Rev* 2020; 14: 1429–30.
10. Boddu S.K., Aurangabadkar G., Kuchay M.S. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14: 2211–7.
11. Churilov LP, Kanduc D, Ryabkova VA. COVID-19: adrenal response and molecular mimicry. *Isr Med Assoc J.* 2021; 23(10): 618-9. PMID: 34672441.
12. Kamradt T., Volkmer-Engert R. Cross-reactivity of T lymphocytes in infection and autoimmunity. *Molecular Diversity*, 2004; 8(3), 271-80.

С.С. Леонтьев, И.В. Рублевская, В.В. Данильченко, Р.Н. Геворков
ГУЗ «Тульская ГКБ скорой медицинской помощи им. Д.Я. Ваныкина»,
г. Тула

ВНЕДРЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ В ЧАСТИ РЕШЕНИЯ ВОПРОСОВ ГАСТРОПРОТЕКЦИИ В РАБОТУ РЕГИОНАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА

Фон. Проведена оценка типичной практики назначения гастропротективных лекарственных препаратов больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Выявлено, что с целью профилактики НПВП-гастропатий и/или рефлюкс-эзофагита назначается исключительно ингибитор протонного насоса (ИПН) омепразол и только в суточной дозе 40 мг. Такое двукратное превышение дозы омепразола по сравнению с указанной в инструкции по медицинскому применению предписывает нормативный документ – стандарт медицинской помощи. Это может быть объяснено воз-

возможным снижением фактической суточной дозы омепразола из-за фармакокинетического взаимодействия его с аторвастатином, также применяемым фактически облигатно. Однако данная дозировка, по сути "off label", никак не прокомментирована в действующих клинических рекомендациях. В то же время, имеются данные исследований RWD/RWE о неблагоприятных последствиях применения ИПН. Таким образом, становится актуальным вопрос о пересмотре практики "тотального" использования ИПН, возвращению к дифференцированной фармакопрофилактике гастродуоденопатий.

Цель: Разработка и внедрение протокола медикаментозной гастропротекции с учётом новых данных о безопасности фармакотерапии.

Методы: Обзор исследований RWD/RWE об отдалённых последствиях применения ингибиторов протонного насоса. Внедрение процедуры дифференцированной фармакопрофилактики гастродуоденопатии с применением с этой целью также антацидов или блокаторов H₂-рецепторов или стимуляторов образования простагландинов.

Результаты и обсуждение: С 2015 г. имеются данные популяционных исследований об ассоциировании применения ИПН с значительным увеличением частоты инсультов и инфарктов. Например, исследование *Shah N. H. et al. 2015г.* сообщает о повышении риска развития инфаркта миокарда на 16% на основании анализа 16 миллионов меддокументов 2,9 миллионов пациентов. Возможной связи приема ИПН с развитием болезни Альцгеймера, сосудистой деменции посвящены три обсервационных исследования на протяжении 2015-2017 гг., включивших данные также нескольких десятков тысяч наблюдений. Имеются данные о возможном развитии других нежелательных состояний, таких как сахарный диабет или инсульт.

Разработанный протокол применения гастропротективных средств в многопрофильном стационаре является продуктом внедрения и адаптации обязывающих процедур следования порядкам, клиническим рекомендациям и стандартам медицинской помощи.

В отделениях экстренной кардиологии и острых нарушений мозгового кровообращения внедрены процедуры фармакопрофилактики, существенно изменившие соотношения способов медикаментозной гастропротекции в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Для профилактики НПВП-гастропатий введённая процедура предписывает применение фамотидина или ребамипида или омепразола или магния гидроксида.

Внедрены также стандартные процедуры фармакотерапии и профилактики желудочно-кишечных кровотечений, НПВП-гастропатий в хирург-

гических и травматологических отделениях, существенно изменившие соотношения частоты применения средств гастропротекции.

Заключение:

Значительное количество новых данных связи применения ИПН и серьезных отдалённых неблагоприятных последствий обуславливает необходимость пересмотра сложившейся практики исключительного применения ИПН для гастропротекции. В региональном сосудистом центре внедрена процедура дифференцированной фармакопрофилактики гастродуоденопатии.

Научное издание

**РАЦИОНАЛЬНАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ
«ЗОЛОТАЯ ОСЕНЬ»**

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

**XVII Международного научного конгресса
«Рациональная фармакотерапия»**

Санкт-Петербург

13–15 октября 2022 года

*Под общей редакцией
А.К. ХАДЖИДИСА*

Подписано в печать 26.09.2022. Формат 60×84 1/16.
Усл. печ. л. 13,0. Тираж 150 экз. Заказ 756.

Издательство СПбГЭУ. 191023, Санкт-Петербург,
наб. канала Грибоедова, д. 30-32, лит. А.

Отпечатано на полиграфической базе СПбГЭУ