



Учредитель и издатель журнала:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал включен в перечень научных специализированных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук:

- 3.1. Клиническая медицина;**
- 3.2. Профилактическая медицина;**
- 3.3. Медико-биологические науки;**
- 3.4. Фармацевтические науки**

Журнал включен в библиографическую базу данных научных публикаций РИНЦ.

Электронная версия журнала размещена на сайтах:
<https://umjusmu.ru;>
https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=25202

Адрес учредителя и издателя: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
E-mail: umjusmu@yandex.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-79345 от 02.11.2020 г.

Территория распространения: Российская Федерация

Язык: русский

Издается шесть раз в год

Цена – свободная

Индекс для подписки по каталогу E18014.

Оригинал-макет изготовлен в типографии ИП Копыльцов П.И.

394052, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Маршала Неделина, д. 27, кв. 56.

Тел.: 8-950-765-69-59. E-mail: Kopyltsow_Pavel@mail.ru

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 22

№ 6

2023

URAL MEDICAL JOURNAL

Главный редактор

Ковтун О.П., Екатеринбург, Россия

Editor-in-chief

Kovtun O.P., Ekaterinburg, Russia

Заместитель главного редактора

Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия

Deputy Editor-in-chief

Vakhlova I.V., Ekaterinburg, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Базарный В.В., Екатеринбург, Россия
Борзунов Д.Ю., Екатеринбург, Россия
Волкова Л.И., Екатеринбург, Россия
Казачков Е.Л., Челябинск, Россия
Изможерова Н.В., Екатеринбург, Россия
Лещенко И.В., Екатеринбург, Россия
Максимов Д.М., Екатеринбург, Россия
Обоскалова Т.А., Екатеринбург, Россия
Руднов В.А., Екатеринбург, Россия
Смоленская О.Г., Екатеринбург, Россия
Уфимцева М.А., Екатеринбург, Россия

EDITORIAL BOARD

Bazarnyi V.V., Ekaterinburg, Russia
Borzunov D.Yu., Ekaterinburg, Russia
Volkova L.I., Ekaterinburg, Russia
Kazachkov E.L., Chelyabinsk, Russia
Izmozherova N.V., Ekaterinburg, Russia
Leshchenko I.V., Ekaterinburg, Russia
Maksimov D.M., Ekaterinburg, Russia
Oboskalova T.A., Ekaterinburg, Russia
Rudnov V.A., Ekaterinburg, Russia
Smolenskaya O.G., Ekaterinburg, Russia
Ufimtseva M.A., Ekaterinburg, Russia

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баранов А.А., Москва, Россия
Важенин А.В., Челябинск, Россия
Владими́рофф Ю.В., Кембридж,
Великобритания
Голухова Е.З., Москва, Россия
Драпкина О.М., Москва, Россия
Кутепов С.М., Екатеринбург, Россия
Москалев А.А., Сыктывкар, Россия
Намазова-Баранова Л.С., Москва, Россия
Олесен Дж., Копенгаген, Дания
Стародубов В.И., Москва, Россия
Усачев Д.Ю., Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

Baranov A.A., Moscow, Russia
Vazhenin A.V., Chelyabinsk, Russia
Wladimiroff Ju.W., Cambridge,
United Kingdom
Golukhova E.Z., Moscow, Russia
Drapkina O.M., Moscow, Russia
Kutepov S.M., Ekaterinburg, Russia
Moskalev A.A., Syktyvkar, Russia
Namazova-Baranova L.S., Moscow, Russia
Olesen Jes, Copenhagen, Denmark
Starodubov V.I., Moscow, Russia
Usachev D.Yu., Moscow, Russia

Подписано в печать: 20.12.2023. Дата выхода: 25.12.2023.
Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 7,9.
Тираж 50 экз. Заказ № 3080. Свободная цена.
Адрес редакции «Уральского медицинского журнала»
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

Отпечатано в типографии ИП Копыльцов П.И.
394052, Воронежская область, г. Воронеж,
ул. Маршала Неделина, д. 27, кв. 56.
Тел.: 89507656959.
E-mail: Kopyltsov_Pavel@mail.ru

Екатеринбург

СОДЕРЖАНИЕ

Роль кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии в организации и развитии службы по лечению острых отравлений Свердловской области	5
Возможность применения неинвазивных режимов респираторной поддержки на этапах межгоспитальной транспортировки новорождённых	10
<i>Мухаметшин Р.Ф., Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Ступин М.А.</i>	
Прогнозирование необходимости в предтранспортированной коррекции интенсивной терапии новорожденных в зависимости от уровня исходной медицинской организации	20
<i>Мухаметшин Р.Ф., Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Курганский А.А.</i>	
Оценка изменений структуры возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях реанимации и интенсивной терапии в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)	31
<i>Малкова О. Г., Машаева О. Г., Собетова Г. В., Орлов А. В., Рахимов Р. Т., Втюрина Г. В., Кистанкина М. В., Маркина О. А., Джапакова А. В., Юрьева И. С., Первушин А. В.</i>	
Антитоксическая активность экстракта шишек ели обыкновенной при остром отравлении ацетатом свинца в эксперименте	43
<i>Гуляев Д.К., Терехин Г.А., Семакин Д.О., Белоногова В.Д.</i>	
Разработка методики количественного определения ритонавира и лопинавира в плазме крови	50
<i>Манаков П.М., Колесов О.П., Тихонова И.Л., Питерский М.В.</i>	
Сравнительный анализ влияния реамберина и метадоксила на течение острого тяжелого отравления этанолом	59
<i>Саватеева-Любимова Т.Н., Александров А.Г., Казакова С.Б., Стосман К.И.</i>	
Терапевтическая эффективность S-аденозилметионина при хронической интоксикации ураном у крыс	68
<i>Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н., Калинина Е.Ю., Рассоха Т.А., 2023</i>	
Отдаленные последствия острой токсической пренатальной гипоксии, индуцированной нитритом натрия, в экспериментах на крысах	77
<i>Саватеева-Любимова Т. Н., Сивак К. В., Александров А. Г., Стосман К. И.</i>	
Макрофаги печени как ключевые регуляторы тканевого гомеостаза в органе	85
<i>Соколова К. В., Данилова И. Г.</i>	
Механизмы развития послеоперационного болевого синдрома у пациенток гинекологического профиля	94
<i>Попов М. О., Кинжалова С. В., Давыдова Н. С., Сиденкова А. П.</i>	
Влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ВИЧ-инфекцией	104
<i>Горячева О. Г., Терехина Н. А., Терехин Г. А.</i>	
Фебрильные судороги в педиатрической практике: факторы риска, клинические проявления, интенсивная терапия	113
<i>Быков Ю. В., Обедин А. Н., Фишер В. В., Волков Е. В., Яцук И. В.</i>	
Результаты оценки нейрометаболической и реабилитационной терапии винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом	124
<i>Корякина О. В., Ковтун О. П., Фечина Л. Г., Базарный В. В., Резайкин А. В.</i>	
Научно-методическая основа обеспечения качества судебно-медицинской экспертизы механической травмы	136
<i>Долгова О. Б., Ромодановский П. О.</i>	

CONTENTS

The role of the Department of anesthesiology, intensive care and toxicology in the organization and development of acute poisoning treatment services in the Sverdlovsk region	5
Possibility of using non-invasive modes of respiratory support at the stages of interhospital transportation of newborns.....	10
<i>Mukhametshin R.F., Kovtun O.P., Davydova N.S., Stupin M.A.</i>	
Predicting the need for pre-transport adjustments in neonatal intensive care depending on the level of initial medical organization	20
<i>Mukhametshin R.F., Kovtun O.P., Davydova N.S., Kurganski A.A.</i>	
Assessing changes in the pattern of healthcare-associated infectious agents in intensive care units during a novel coronavirus infection pandemic (COVID-19).....	31
<i>Malkova O. G., Mashaeva O. G., Sobetova G. V., Orlov A. V., Rakhimov R. T., Vtyurina G. V., Kistankina M. V., Markina O. A., Dzhapakova A. V., Yuryeva I. S., Pervushin A. V.</i>	
Antitoxic activity of spruce cone extract in acute lead acetate poisoning in experiment	43
<i>Guljaev D.K., Terehin G.A., Semakin D.O., Belonogova V.D.</i>	
Development of a method for the quantitative determination of ritonavir and lopinavir in blood plasma.....	50
<i>Manakov P.M., Kolesov O.P., Tikhonova I.L., Piterkiy M.V.</i>	
Comparative analysis of the effect of Reamberin and Methadoxyl on the course of acute severe ethanol poisoning.....	59
<i>Savateeva-Lyubimova T.N., Aleksandrov A.G., Kazakova S.B., Stosman K.I.</i>	
Therapeutic efficacy of S-adenosylmethionine in chronic uranium intoxication in rats	68
<i>Sivak K.V., Stosman K.I., Savateeva-Lyubimova T.N., Kalinina E.Y., Rassokha T.A.</i>	
Long-term consequences of acute toxic prenatal hypoxia induced by sodium nitrite in rat experiments.....	77
<i>Savateeva-Lyubimova T. N., Sivak K. V., Aleksandrov A. G., Stosman K. I.</i>	
Liver macrophages as the key regulators of tissue homeostasis in organ.....	85
<i>Sokolova K. V., Danilova I. G.</i>	
Mechanisms of development of postoperative pain syndrome in gynecological patients.....	94
<i>Popov M. O., Kinzhalova S. V., Davydova N. S., Sidenkova A. P.</i>	
The influence of alcohol dependence on the course of chronic heart failure in patients with HIV infection	104
<i>Goryacheva O. G., Terekhina N. A., Terekhin G. A.</i>	
Febrile seizures in pediatric practice: Risk factors, clinical manifestations, and intensive therapy	113
<i>Bykov Yu. V., Obedin A. N., Fischer V. V., Volkov E. V., Yatsuk I. V.</i>	
Results of evaluation of neurometabolic and rehabilitation therapy for vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia.....	124
<i>Koryakina O. V., Kovtun O. P., Fechina L. G., Bazarny V. V., Rezaikin A. V.</i>	
Scientific and methodological basis for ensuring the quality of forensic medical examination of mechanical injury	136
<i>Dolgova O. B., Romodanovsky P. O.</i>	

Роль кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии в организации и развитии службы по лечению острых отравлений Свердловской области

The role of the Department of anesthesiology, intensive care and toxicology in the organization and development of acute poisoning treatment services in the Sverdlovsk region

В своем развитии служба по лечению острых отравлений в России неоднократно подвергалась реорганизации и прошла путь от линейной бригады скорой медицинской помощи до специализированного токсикологического центра. В 1961 г. была организована выездная токсикологическая бригада при станции скорой медицинской помощи Москвы, а в 1962 г. было организовано токсикологическое отделение в Институте скорой медицинской помощи имени Н. В. Склифосовского под руководством профессора П. Л. Сухина, а затем профессора Е. А. Лужникова. Опыт работы первого в России специализированного токсикологического отделения позволил подготовить два важных документа: решение коллегии Министерства здравоохранения СССР от 10 апреля 1968 г. «О состоянии и мерах по дальнейшему развитию токсикологической службы»; приказ Минздрава РСФСР от 26 марта 1970 г. № 70 «О мерах по дальнейшему улучшению токсикологической службы органов здравоохранения РФ». Согласно приказу Минздрава РФ № 70, было предписано организовать 14 межобластных центров по лечению острых отравлений в крупных городах России, в т. ч. в Свердловске. Становление токсикологической службы Свердловской области связано с историей больницы скорой медицинской помощи. Новую больницу возглавил Ю. Л. Мартынов — главный врач центральной городской больницы. Изменение профиля больницы, потребовало и оптимизации работы отделения анестезиологии и реанимации.

Организацию блока интенсивной терапии (отделение анестезиологии и реанимации) в больнице было поручено доценту кафедры госпитальной хирургии Эдуарду Константиновичу Николаеву. Предстояло провести реконструкцию помещений первого этажа здания и развернуть реанимационно-анестезиологическое отделение (РАО) с экспресс-лабораторией, отделение гипербарической оксигенации, отделение токсикологии, отделение по лечению острой почечной недостаточности. Обстоятельства сложились так, что реконструкции помещений пришлось начать с нового отделения токсикологии с химико-токсикологической лабораторией и отделением по лечению острой почечной недостаточности. Приказ об организации токсикологического отделения был подписан 5 мая 1973 г., а в конце сентября отделение приняло первых больных. В 1974 г. организуется кафедра анестезиологии и реаниматологии Свердловского государственного медицинского института (СГМИ) и отделение токсикологии, отделения по лечению ОПН становятся клинической базой кафедры. Э. К. Николаев проводил утренние обходы в палате интенсивной терапии, ассистенты кафедры Н. П. Бабаева, Н. С. Давыдова, Н. В. Савушкин дежурили в отделении.

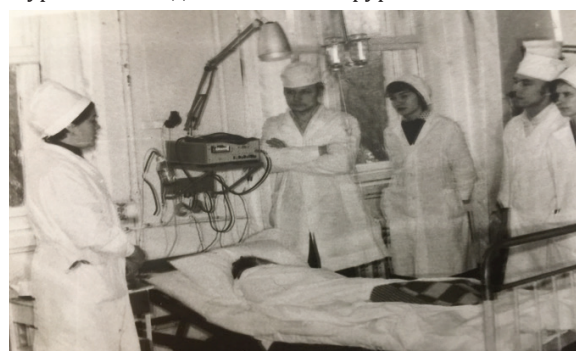


Профессор Э. К. Николаев

Большой интерес к новому отделению проявил и ректор института, заведующий кафедрой госпитальной хирургии профессор В. Н. Климов. Прежде всего это хирургическая тактика при химических ожогах пищевода и желудка, синдроме длительного раздавливания и позиционного сдавления, острой почечной и печеночной недостаточностью с применением методов хирургической детоксикации. В короткий срок были внедрены методики ФГДС при химических ожогах ЖКТ. Врачом В. А. Бровкиным была разработана методика люминесцентной лапароскопии и защищена кандидатская диссертация «Диагностическая лапароскопия в urgentной абдоминальной хирургии».

1970-е гг. были периодом поиска и учебы. Основу детоксикационных мероприятий в эти годы представляли методы очищения желудочно-кишечного тракта, форсированный диурез и антидотная терапия.

Совместными усилиями с хирургами были разработаны и внедрены методики дренирования грудного лимфатического протока, бужирования пупочной вены. В течение первых пяти лет в отделении внедрены современные методы интенсивной терапии и химико-токсикологической диагностики острых отравлений. Большое внимание уделено освоению и внедрению в клиническую практику методов детоксикации в программах интенсивной терапии острых отравлений. Благодаря поддержке коллег из Республиканского центра по лечению отравлений внедряются методы активной детоксикации: перитонеальный диализ и гемодиализ. В 1979 г. внедряется метод детоксикационной гемосорбции. Некоторые показатели работы отделения приведены в таблице.



Обход в отделении проводит ассистент Н. П. Бабаева

Таблица

Некоторые показатели работы отделения токсикологии в период 1974–1978 гг.

Год	Число больных	Оборот койки	Средний к/д	Летальность
1974	380	28	9,2	14,7
1975	395	29	10,2	11,1
1976	572	29	8,6	10,2
1977	766	39	8,9	8,6
1978	1 040	42	7,1	6,6

За первые 5 лет работы число госпитализированных больных увеличилось в 2,7 раза, а летальность снизилась с 14,7 % до 6,6 %.

В 1979 г. отделение стало одной из площадок по подготовке приказа Минздрава СССР от 6 мая 1980 г. № 475 «Об улучшении стационарной специализированной медицинской помощи при острых отравлениях». Группой сотрудников ВНИИ социальной гигиены и организации здравоохранения имени Н. А. Семашко (профессор М. А. Роговой и канд. мед. наук В. А. Пискунов), НИИ скорой медицинской помощи имени Н. В. Склифосовского (профессор Е. А. Лужников, канд. мед. наук В. Н. Александровский), Свердловского государственного медицинского института (профессор Э. К. Николаев — заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии) на базе отделения отработываются организационные принципы работы городского центра по лечению отравлений, структура и штатное расписание токсикологического отделения. Приказ Минздрава СССР «Об улучшении стационарной специализированной медицинской помощи при острых отравлениях» стал основным нормативным документом при организации токсикологических отделений в России.

В 1980–1989 гг. в областном центре по лечению острых отравлений ГКБ СМП пролечено 9 426 пациентов, из них с острыми отравлениями 8 979 (95,3 %), с терапевтической, неврологической и прочими патологиями — 447 (4,7 %).оборот койки и средний к/день составили 37,6 и 7,2 соответственно. Летальность снизилась с 8,7 % до 5,7 %.

Под руководством Э. К. Николаева проводятся первые исследования в области клинической токсикологии, которые были представлены: на Всесоюзной учредительной конференции по токсикологии (Москва, 1980); II Всероссийском съезде анестезиологов и реаниматологов (Красноярск, 1981); Всесоюзной конференции «Сорбционные методы детоксикации иммунокоррекции в медицине» (Харьков, 1982); IV съезде анестезиологов и реаниматологов УССР (Днепропетровск, 1984); IV съезде анестезиологов и реаниматологов РСФСР (Ростов на Дону, 1988); V съезде анестезиологов и реаниматологов Украины (Ворошиловград, 1988). Под руководством профессора Н. П. Стереховой и доцента Н. В. Савушкина в 1987 г. успешно защищается кандидатская диссертация В. Г. Сенцовым на тему «Центральная гемодинамика и сократительная способность миокарда у больных с острыми отравлениями фосфорорганическими инсектицидами при различных методах хирургической детоксикации».



Профессор В. М. Егоров

В целом эпидемическая ситуация в Свердловской области складывалась неблагоприятно. Распространенность отравлений в период с 1973 до 1989 гг. увеличилась с 0,97 на 1 тыс. человек до 1,34 на 1 тыс. человек. Обращаемость на станцию скорой медицинской помощи увеличилась в Первоуральске на 27,9 %; Талице — 31,3 %; Асбесте — 41,1 %; Богдановиче — 68,8 %. Увеличилась не только обращаемость, но и госпитализация больных в лечебно-профилактические учреждения области: в Первоуральске на 19,8 %; Талице — 53,3 %; Асбесте — 82,7 %; Богдановиче — 87,6 %. В целом по области количество госпитализированных больных увеличилось в этот период на 33,1 %. При общей летальности в области 4,5–5,2 % летальность в некоторых лечебно-профилактических учреждениях области достигала 10–15 %. Так, в 1989 г. летальность при острых отравлениях в Ревде составила 9,3 %; Артемовском — 10,5 %; Пышме — 16,6 %; Туринской Слободе — 12,1 %; Сухом Логе — 25 %. Фактически отделение ГКБ СМП работало на город, число госпитализированных из области снизилось до 10 %. Возможность увеличить число коек в отделении не представлялось возможным. Организаторов здравоохранения тревожила и ситуация с нарастающим числом больных с передозировкой наркотическими препаратами. Ситуация требовала новых решений.

В 1987 г. в институте открывается кафедра анестезиологии, реаниматологии ФПК и ПП. Кафедру возглавил профессор В. М. Егоров, в течение многих лет работавший в ГКБ СМП и хорошо понимающий проблемы клинической токсикологии. Работая проректором по лечебной работе института, главным внештатным анестезиологом-реаниматологом города, В. М. Егоров был глубоко убежден в необходимости подготовки анестезиологов и реаниматологов по клинической токсикологии. Точку зрения профессора В. М. Егорова организовать преподавание на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП поддержал и главный токсиколог Минздрава СССР, заведующий кафедрой клинической токсикологии ЦИУВ профессор Е. А. Лужников. Формируя новое научное направление, необходимо было организовать клиническую базу для проведения учебного процесса и научных исследований. Инициативу В. М. Егорова поддержал главный врач областной наркологической больницы, главный нарколог Свердловской области Руслан Альбертович Хальфин и предложил организовать палату интенсивной терапии во вновь открывшемся отделении по лечению зависимости. Организация палаты интенсивной терапии было возложено на ассистента кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП канд. мед. наук В. Г. Сенцова, имеющего опыт работы в токсикологическом отделении ГКБ СМП. Активное участие в работе отделения приняли: ассистент И. Д. Медвинский, очный аспирант А. В. Куликов, клинический ординатор О. В. Новикова.



Главный врач ОКПБ № 1
Р. А. Хальфин

Учитывая сложную ситуацию в Свердловской области с ростом числа острых отравлений, увеличением случаев передозировок у лиц, страдающих зависимостью, тяжелых форм алкогольного делирия, В. М. Егоров и Р. А. Хальфин видели перспективу открытия токсикологического отделения на имеющейся базе. Однако изменение статуса отделения нужно было обосновать, а для этого изучить эпидемиологическую ситуацию в регионе при острых отравлениях и наркомании, определить потоки больных в городе и области. Под руководством В. Г. Сенцова изучением этого вопроса была организована рабочая группа в составе А. В. Кустовского (заведующего ПИТ отделения по лечению зависимости), Н. В. Ножкиной (доцента кафедры организации здравоохранения), С. И. Богданова (врача одного из наркологических отделений).

В апреле 1991 г. на заседании коллегии главного управления здравоохранения Свердловской области был за-

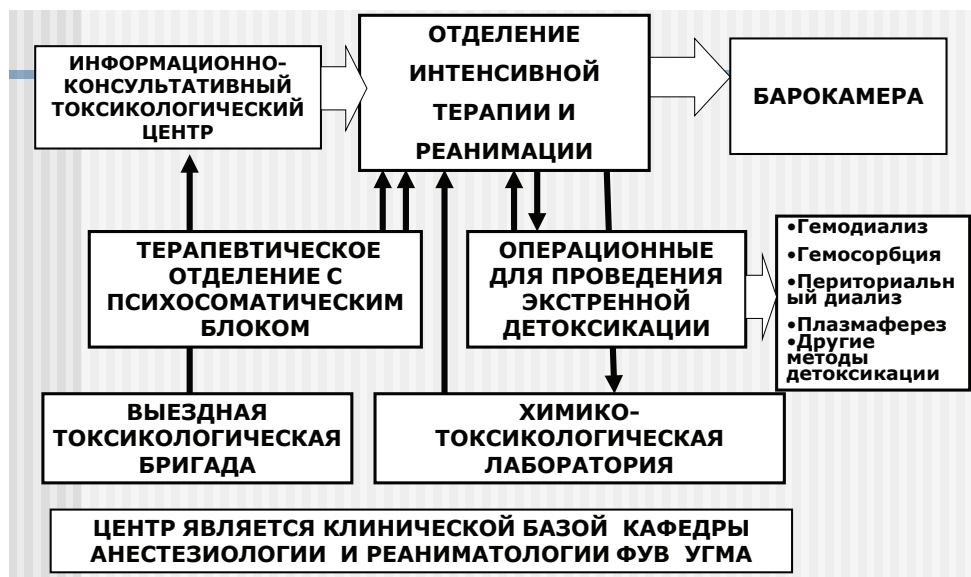
слушан и обсужден вопрос о состоянии эпидемиологической ситуации в области и организации помощи больным с острыми отравлениями. Обсуждение доклада В. Г. Сенцова вызвало бурную дискуссию, в которой приняли участие: главный врач ГKB СМП В. С. Чеснов, главный врач ОКПБ № 1 Р. А. Хальфин, профессор кафедры анестезиологии СГМИ Э. К. Николаев, профессор кафедры анестезиологии реаниматологии ФПК и ПП В. М. Егоров, заведующий токсикологическим отделением ГKB СМП В. В. Клебанова, члены коллегии.

По результатам обсуждения издан приказ главного управления здравоохранения Свердловской области от 9 апреля 1991 г. № 86-п «О дальнейшем совершенствовании токсикологической помощи в области». В условиях сложной эпидемиологической и социально-экономической ситуации было признано целесообразным организовать областной центр по лечению острых отравлений на базе областного объединения «Психиатрия», а токсикологическое отделение ГKB СМП преобразовать в Свердловский городской токсикологический центр. В структуре областного центра по лечению острых отравлений предусматривались реанимационно-консультативный токсикологический центр, выездная токсикологическая бригада, кабинет ГБО, токсико-химическая лаборатория. Организационно-методическое и научное руководство службой по оказанию медицинской помощи больным с острыми отравлениями в области было возложено на кафедру анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Свердловского государственного медицинского института. В. Г. Сенцов был назначен главным внештатным токсикологом Свердловской области. Этим же приказом было закреплено решение об организации межрайонных токсикологических центров в четырех крупных промышленных городах области: Краснотурьинске, Нижнем Тагиле, Каменске-Уральском, Первоуральске.

Ниже представлена структура центра по лечению острых отравлений, развернутая в Свердловской областной клинической психиатрической больнице. Процесс организации центра по лечению отравлений проходил в сложный период социально-экономических реформ и дефицита финансирования здравоохранения. Тем не менее отделение переводится во вновь открытый лечебный корпус, где развертывается отделение интенсивной терапии и реанимации, операционная, терапевтическое токсикологическое отделение, кабинет ГБО, химико-токсикологическая лаборатория. Департамент здравоохранения области, администрация объединения «Психиатрия» уделяли большое внимание финансированию технологий интенсивной терапии (ИВЛ, ГБО, гемодиализ и другие методы детоксикации), лабораторной и функциональной диагностики острых отравлений.

Особое внимание было уделено организации химико-токсикологической лаборатории и информационно-консультативного центра. Для обеспечения на должном уровне диагностического процесса в объединении «Психиатрия» внедряются электрофизиологические методы исследования (импедансная электрокардиография, чреспищеводная диагностическая электрокардиография), эндоскопические методы исследования (эзофагогастродуоденоскопия, бронхоскопия), ультразвуковая диагностика органов брюшной полости, эхокардиография. Кадровый состав отделения, современное оборудование РАО позволили организовать лечение больных психиатрического и наркологического профилей при различных критических состояниях (острые нарушения ритма и проводимости, отек легких, тяжелые пневмонии, гипо- и гипергликемические состояния, эпилептический синдром и многие другие). В отделении были отработаны алгоритмы диагностики и лечения тяжелых форм алкогольного делирия, абстинентного синдрома при наркоманиях, фебрильной (гипертоксической) формы шизофрении, нейрорепитического синдрома.

Структура областного центра по лечению острых отравлений



Таким образом, на базе областного центра по лечению острых отравлений создается база для проведения научных исследований. В период с 1987 по 1995 г. в отделении пролечено 13 299 больных, из них 57,6 % составили пациенты с острыми отравлениями и 42,4 % с наркотической зависимостью. На базе Свердловского областного центра по лечению отравлений практическими врачами были выполнены и успешно защищены 3 кандидатских диссертации: А. В. Назаров — «Стабилизация крови цитратом натрия при экстракорпоральной гемосорбции»; А. В. Кустовский — «Нарушения кардио- и гемодинамики у больных с острыми отравлениями клофелином и их фармакологическая коррекция»; В. Ю. Меледин — «Нарушения сердечной деятельности у больных с острыми отравлениями».

амитриптином и оптимизация компонентов интенсивной терапии». В 1995 г. докторскую диссертацию на тему «Острые отравления клофелином. Клиника, диагностика и лечение» защитил и научный руководитель отделения В. Г. Сенцов. В сентябре 1995 г. приказом ректора кафедры профессиональных болезней реорганизована в кафедру профессиональных болезней и токсикологии, заведующий кафедрой д-р мед. наук В. Г. Сенцов.

Период 1995–2000 гг. оказался непростым для Свердловского центра по лечению отравлений. Несмотря на сложную финансовую ситуацию в стране, укрепляется материально-техническая база отделения: приобретаются новые аппараты для детоксикации (гемодиализа АК10 и Drawiloc 1500, центрифуга РС-6, аппарат для непрямого электрохимического окисления крови ЭДО-3М, ультрафиолетового облучения крови, озонатор), респираторы (РО-6, Фаза, Puritan Bennett-7200), диагностическое оборудование (УЗ-сканер Sonoace 4800, мониторинговая система МХ-01, реоанализатор РА5-01, электрокардиографы) и многое другое.

В клиническую практику внедряются методы экстракорпоральной детоксикации (гемосорбции, гемодиализа, плазмафереза), продолжаются научные исследования. В отделении было пролечено 9 216 пациентов, из них больных с отравлениями лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами (Т36–Т50) 4 733 (51,4 %) и пострадавших с отравлениями веществами, преимущественно немедицинского назначения (Т51–Т65), — 2 297 (48,6 %).

Сотрудники отделения и кафедры занимаются не только лечебной и научной работой, но проводят большую организационно-методическую работу. Проводится ряд областных научно-практических конференций: «Интенсивная терапия острых отравлений» (1993); «Острые отравления и эндогенные интоксикации» (1998); «Состояние и перспективы организации неотложной специализированной медицинской помощи в Екатеринбурге и Свердловской области» (1999); «Интенсивная терапия неотложных состояний» (2000); «Проблемы наркоманий и гемоконтактных инфекций в Екатеринбурге и Свердловской области» (2000). Врачи отделения К. М. Брусин (1995), С. Р. Рокин (1998) завершили свои научные исследования и успешно защитили кандидатские диссертации.

Итогом большой работы по изучению эпидемиологии острых отравлений и организации токсикологической службы явилась монография Р. А. Хальфина, В. Г. Сенцова «Эпидемиология острых отравлений и некоторые медико-демографические аспекты организации специализированной токсикологической помощи в Свердловской области» (1999). Это была первая монография в России, посвященная эпидемиологии острых отравлений и организации токсикологической службы в субъекте Федерации.

В период с 2001 по 2010 г. в отделении совершенствуется работа по диагностике и лечению острых отравлений. Существенно улучшилась материально-техническая база отделения. Началась замена респираторов РО-5, РО-6, Фаза-5 на более современные и надежные респираторы фирмы Puritan Bennett, Pulmonetic Systems. Приобретение системы для подготовки воды, искусственные почки фирмы «Фрезериус» F 4008 S и аппарат multiFiltrate (Gambro), система экстракорпорального очищения крови MARS monitor 1TC существенно позволили повысить качество оказания помощи больным с острыми отравлениями.

Администрация объединения «Психиатрия» и кафедра уделяли большое внимание совершенствованию структуры областного центра по лечению отравлений, отработывалась система взаимодействия с территориальным центром медицины катастроф, станцией СМП, ЛПУ области и города. Результатом общего труда явился региональный стандарт токсикологической службы Свердловской области. Разработанный стандарт (приказ Минздрава Свердловской области № 370-п от 10 августа 2002 г.) содержал как общие требования существующих документов федерального и областного уровня, так и особые дополнительные условия, касающиеся специфики организационной структуры, уровня материально-технического обеспечения, медицинских технологий, требований к квалификации персонала, режима работы токсикологических отделений, критериев оценки качества оказания помощи. В документе были представлены разработанные медико-технические стандарты, а также протоколы диагностики и лечения.

В январе 2002 г. вышел приказ № 9 Минздрава России «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению Российской Федерации». В подготовке этого приказа приняли участие профессор В. Г. Сенцов и доцент Н. В. Ножкина. В целях повышения эффективности, качества и доступности специализированной токсикологической помощи населению, коллегией Минздрава Свердловской области было решено провести реорганизацию штатной структуры токсико-реанимационного отделения СОКПБ. На коллегии с докладом выступил главный внештатный токсиколог области профессор В. Г. Сенцов. На основании рекомендации приказа № 9 Минздрава России и утвержденного стандарта токсикологической службы области был подготовлен и утвержден приказ Минздрава Свердловской области № 895-п от 10 декабря 2003 г. «Об организации Свердловского областного центра острых отравлений». Приказ утвердил «Положение об областном центре острых отравлений Свердловской областной клинической психиатрической больницы», «Положение об отделении реанимации и интенсивной терапии», «Положение об отделении острых отравлений с соматопсихиатрическим блоком и информационно-консультативной службой». В течение многих лет этот приказ являлся основным документом, регламентирующим оказание помощи больным с острыми отравлениями в Свердловской области.

В отделении было пролечено 13 800 человек, из них 7 864 пациентов (56,9 %) с отравлением различными медикаментозными препаратами (Т36–Т50) и 5 012 больных (43,1 %) с отравлением ядами немедицинского назначения.

Коллектив отделения успешно справился с оказанием помощи при массовых отравлениях плавиковой кислотой и окислами азота в Верхней Салде (2004), полигексаметилгуанидин гидрохлоридом (ПМГМ) в Верхотурье (2004), других городах Свердловской области (2007).

По инициативе главного внештатного токсиколога Свердловской области профессора В. Г. Сенцова, поддержанной департаментом организации и развития медицинской помощи населению Министерства здравоохранения РФ, в сентябре 2002 г. в Екатеринбурге проводится Российская научно-практическая конференция «О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острыми отравлениями». На конференции были обсуждены вопросы оказания помощи больным с острыми отравлениями в России и определены задачи развития и совершенствования токсикологической службы в стране. Это была первая попытка проведения большой научно-практической конференции, в которой приняли участие не только токсикологи России, но специалисты других стран СНГ. Это послу-

жило началом, и на протяжении многих лет Екатеринбург становится площадкой, где традиционно стали собираться токсикологи России, Азербайджана, Белоруссии, Грузии, Казахстана. Наиболее значимые конференции, которые были организованы кафедрой на базе отделения: «Проблемы взаимодействия до- и госпитального этапов СМП и их решение в крупном городе» (2003); «Клиника, диагностика и интенсивная терапия острых отравлений» (2005); «Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействии» (2008).

Успешно защищают кандидатские диссертации врачи отделения: Н. В. Дружинин (2000), О. В. Новикова (2000), С. И. Богданов (2002), А. В. Кириченко (2003), С. В. Воронцов (2004), Н. И. Вениченко (2004), А. Д. Теряев (2005), Т. Х. Уразаев (2004), Н. А. Лорченко (2006). Под руководством В. Г. Сенцова на базе отделения были подготовлены и защищены докторские диссертации: К. М. Брусин (2003), И. Н. Лейдерман (2003), Н. В. Ножкина (2004), А. В. Назаров (2005), С. И. Спектор (2008).

В период с 2011 по 2020 г. в отделении улучшается материально-техническая база центра, большое внимание уделяется переоснащению химико-токсикологической лаборатории, совершенствуются методы диагностики и лечения острых отравлений. В соответствии с приказом Минздрава России № 925 от 15 октября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями» и приказом Минздрава Свердловской области «Об организации оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями в Свердловской области» центр проводит большую организационную и методическую работу в регионе.

В период с 2011 по 2019 г. в центре пролечено 14 224 пациентов с острыми отравлениями, из них 6 026 пострадавших (42,4 %) с отравлениями медикаментами и 8 198 больных (57,6 %) с токсикантами немедицинского назначения (Т51–Т65). Кроме того, реанимационное отделение центра оказывает неотложную помощь больным психиатрических и наркологических отделений объединения «Психиатрия» при развитии критических состояний.

12 ноября 2020 г. областной центр по лечению отравлений был перепрофилирован для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, осложненной с развитием острого почечного поражения. В период с ноября 2020 г. по август 2023 г. в центре пролечено 2 215 пациентов в интенсивной терапии, у которых проведено 5 892 операций гемодиализа. Параллельно в 2020–2021 гг. токсикологическое отделение (городской центр) ГКБ № 14 работает в структуре инфекционного госпиталя, развернутого на базе терапевтического корпуса ГАУЗ СО в составе ОРИТ на 15 коек (ОРИТ 1 + ОРИТ 2). В этот период осуществляют лечение больных с отравлениями + COVID и больных COVID + почечная недостаточность.

Накопленный клинический опыт и научный потенциал токсикологической службы области позволили на высоком уровне провести научно-практические конференции по токсикологии Уральского федерального округа: «Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на региональном уровне» (2011); «Эффективность состояния и организация токсикологической службы Уральского федерального округа в совершенствовании оказания помощи больным с острыми отравлениями» (2013); «Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями в Российской Федерации и перспектива его применения в Уральском федеральном округе. Некоторые актуальные вопросы клинической токсикологии» (2015). Четвертая научно-практическая конференция «Острые отравления. Токсикологические, наркологические и судебно-медицинские аспекты» Уральского федерального округа была посвящена памяти академика РАН Евгения Алексеевича Лужникова (2018). Межрегиональная научно-практическая конференция «Острые отравления в токсикологии, наркологии и судебной медицине» (ноябрь 2023).

Становление токсикологической службы Свердловской области, организация областного токсикологического центра в объединении «Психиатрия» проходили по инициативе и непосредственному участию кафедр анестезиологии реаниматологии Свердловского государственного медицинского института, академии, университета, что способствовало постоянному развитию и совершенствованию научной, клинической и практической составляющей этого тандема и сыграло огромную роль в развитии токсикологической службы Свердловской области. Сегодня Научная школа токсикологов Урала представлена семью докторами медицинских наук и целой гвардией кандидатов медицинских наук. Выпускники этой школы признаны и работают по всему миру.

Сегодня Свердловский областной центр лечения острых отравлений — это важное звено в структуре химической безопасности области. Центр представлен прекрасно оснащенным реанимационным отделением на 12 коек с операционной для проведения экстренной детоксикации и выездной бригадой гемодиализа, терапевтическим токсикологическим отделением с психосоматическим блоком на 47 коек, химико-токсикологической лабораторией. Для обеспечения доступности высококвалифицированной медицинской помощи при острых отравлениях для районов области, не имеющих на своей территории специализированных токсикологических центров, руководствуясь концепцией Федеральной системы информационно-консультативного обеспечения проблемы острых отравлений, на базе областного центра по лечению острых отравлений организован информационно-консультативный токсикологический центр.

Ольга Петровна Ковтун,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор УГМУ,
главный редактор «Уральского медицинского журнала»

Надежда Степановна Давыдова,

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии УГМУ

Владимир Михайлович Егоров,

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии УГМУ

Александр Вениаминович Куликов,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и токсикологии УГМУ

Валентин Геннадьевич Сенцов,

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии УГМУ

Возможность применения неинвазивных режимов респираторной поддержки на этапах межгоспитальной транспортировки новорождённыхРустам Фаридович Мухаметшин^{1✉}, Ольга Петровна Ковтун²,
Надежда Степановна Давыдова³, Максим Алексеевич Ступин⁴¹ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия¹⁻⁴ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия✉ rustamFM@yandex.ru**Аннотация**

Введение. Проведение респираторной поддержки остается наиболее частой манипуляцией, выполняемой специалистами неонатальных транспортных бригад. Неинвазивная вентиляция является весьма распространенным методом респираторной поддержки новорожденных, позволяющим снизить частоту развития хронических заболеваний легких. Однако вопросы безопасности и эффективности проведения данного вида поддержки во время транспортировки по-прежнему остаются дискуссионными. **Цель работы** – определить современное состояние проблемы проведения неинвазивной респираторной поддержки у новорождённых в исходной медицинской организации, на этапе предтранспортировочной подготовки и во время транспортировки. **Материалы и методы.** Поиск и отбор литературных источников осуществляли в системе PubMed и eLibrary. Для поиска применялись следующие запросы: nasal continuous positive airway pressure, non invasive ventilation, neonate, newborn, patient transportation, transport, transfer. Типы исследований, принимаемых во внимание: ретроспективные обсервационные исследования, проспективные исследования (рандомизированные, квазирандомизированные, нерандомизированные), систематические обзоры, мета-анализы, клинические протоколы. Глубина поиска – 20 лет. Общее количество публикаций, включенных в обзор, составило 61, в том числе 29 исследований, непосредственно касающихся применения неинвазивной вентиляции при осуществлении межгоспитальной транспортировки новорожденных. **Результаты и обсуждение.** Неинвазивная респираторная поддержка является одним из приоритетных и активно используемых методов терапии дыхательных нарушений различного генеза в неонатологии. Назальный СРАР применяется как самостоятельно, так и совместно с различными способами введения сурфактанта, обеспечивая снижение риска возникновения комбинированного исхода «смерть или хронические заболевания легких». Рекомендуются как в качестве метода стартовой респираторной поддержки, так и в качестве промежуточного варианта, повышающего вероятность успешной экстубации. Опыт применения неинвазивной респираторной поддержки на этапах межгоспитальной транспортировки новорождённых является ограниченным. Имеющиеся исследования свидетельствуют, что при рациональном подборе пациентов и применении разумных критериев проведения nCPAP в дороге этот метод респираторной поддержки является безопасным, эффективным, позволяет сохранить преимущества спонтанного дыхания и сократить длительность интенсивной терапии. Малое количество и низкое качество дизайна исследований в этом направлении не позволяют на данном этапе сформировать рекомендации, основанные на доказательствах. **Заключение.** Осуществление медицинской эвакуации новорожденных из учреждений 1–2 уровней в организации 3 уровня на фоне проводимого nCPAP безопасно и имеет ряд потенциальных преимуществ. Существующие рекомендации являются эмпирическими, а работ, оценивающих валидность таких рекомендаций, исключительно мало.

Ключевые слова: новорожденный, неинвазивная вентиляция, неонатология, интубация, транспортировка пациента, интенсивная терапия новорожденных

Для цитирования: Мухаметшин Р.Ф., Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Ступин М.А. Возможность применения неинвазивных режимов респираторной поддержки на этапах межгоспитальной транспортировки новорождённых. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):10–19. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-10-19>

Possibility of using non-invasive modes of respiratory support at the stages of interhospital transportation of newborns

Rustam F. Mukhametshin^{1✉}, Olga P. Kovtun², Nadezhda S. Davydova³, Maksim A. Stupin⁴

¹ Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

¹⁻⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ rustamFM@yandex.ru

Abstract

Introduction Respiratory support remains the most common procedure performed by neonatal transport team specialists. Non-invasive ventilation is a very common method of respiratory support for newborns, reducing the incidence of chronic lung disease. However, the safety and efficacy of this type of support during transportation remain controversial. **The aim of the work** is to determine the current state of the problem of non-invasive respiratory support in newborns in the initial medical organization, at the stage of pre-transport preparation and during transportation. **Materials and methods** Literature sources were searched and selected in PubMed and eLibrary. The following queries were used for the search: nasal continuous positive airway pressure, non invasive ventilation, neonate, newborn, patient transportation, transport, transfer. Types of studies considered: retrospective observational studies, prospective studies (randomized, quasi-randomized, non-randomized), systematic reviews, meta-analyses, clinical protocols. Depth of search – 20 years. The total number of publications included in the review was 61, including 29 studies directly related to the use of noninvasive ventilation in interhospital neonatal transport. **Results and discussion** Non-invasive respiratory support is one of the priority and actively used methods of therapy of respiratory disorders of various genesis in neonatology. Nasal CPAP is used both independently and in conjunction with various methods of surfactant administration, reducing the risk of a combined outcome “death or chronic lung disease”. It is recommended both as a method of starting respiratory support and as an intermediate option to increase the probability of successful extubation. There is limited experience with non-invasive respiratory support during interhospital transport of neonates. The available studies suggest that when patients are selected rationally and reasonable criteria are applied to administer nCPAP en route, this method of respiratory support is safe, effective, maintains the benefits of spontaneous breathing, and reduces the duration of intensive care. The small number and poor design quality of studies in this direction do not allow at this stage to form evidence-based recommendations. **Conclusion** Medical evacuation of newborns from 1–2 level institutions to level 3 organization with nCPAP is safe and has a number of potential benefits. Existing recommendations are empirical, and there are exceptionally few studies evaluating the validity of such recommendations.

Keywords: newborn, noninvasive ventilation, neonatology, intubation, patient transfer, neonatal intensive care

For citation:

Mukhametshin RF, Kovtun OP, Davydova NS, Stupin MA. Possibility of using non-invasive modes of respiratory support at the stages of interhospital transportation of newborns. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):10–19. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-10-19>

ВВЕДЕНИЕ

Пренатальная маршрутизация не всегда обеспечивает госпитализацию недоношенного *in utero* в учреждение целевого уровня помощи [1]. Новорожденные нередко нуждаются в переводе из учреждений родовспоможения 1 и 2 уровней для оказания специализированной помощи, а транспортировка остается ключевым компонентом перинатальной помощи [2]. Медицинская эвакуация новорожденного в критическом состоянии из организаций 1–2 уровней в стационар, обеспечивающий повышение уровня медицинской помощи, снижает риск смерти в данной категории реанима-

ционных пациентов [3]. Дыхательная недостаточность остается основной составляющей полиорганной дисфункции у новорожденных и главным поводом для обращения в реанимационно-консультативный центр с целью эвакуации пациента. Проведение респираторной поддержки является наиболее частой манипуляцией транспортной бригады [4, 5]. При этом неинвазивная вентиляция на данный момент – достаточно распространенный метод респираторной поддержки новорожденных [6], ее применение в сравнении с традиционной ИВЛ снижает риск развития хронических заболеваний легких [7, 8]. Вместе с тем, вопросы безопас-

ности и эффективности проведения данного вида поддержки во время транспортировки по-прежнему остаются дискуссионными [9].

Цель работы – определить современное состояние проблемы проведения неинвазивной респираторной поддержки у новорожденных в исходной медицинской организации, на этапе предтранспортирной подготовки и во время транспортировки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и отбор литературных источников осуществляли в системе PubMed и электронной библиотеке eLibrary. Для поиска применялись следующие запросы: nasal continuous positive airway pressure, non invasive ventilation, neonate, newborn, patient transportation, transport, transfer; неинвазивная вентиляция новорожденных, транспортировка новорожденных. Типы исследований, принимаемых во внимание: ретроспективные обсервационные исследования, проспективные исследования (рандомизированные, квазирандомизированные, нерандомизированные), систематические обзоры, мета-анализы, клинические протоколы. Глубина поиска составляла 20 лет. Общее количество публикаций, включенных в обзор, составило 61, в том числе 29 исследований, непосредственно касающихся применения неинвазивной вентиляции при осуществлении межгоспитальной транспортировки новорожденных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Адекватная респираторная поддержка является неотъемлемым элементом терапии новорожденных с дыхательными нарушениями различного генеза, способствует безопасному транзиту от внутриутробного развития к внеутробным условиям жизни и позволяет уменьшить тяжесть дистресса при рождении [10–12]. Характер респираторной патологии, ее тяжесть и течение, а также тип применяемой респираторной поддержки нередко определяют и другие клинические решения, связанные с маршрутизацией [13], введением препаратов сурфактанта и использованием кортикостероидов [14, 15]. У недоношенных детей с гестационным возрастом менее 28 нед. доступность проведения различных вариантов респираторной поддержки является условием выживания и последующего качества жизни [16–18]. Потребность в длительной респираторной поддержке – ключевой индикатор развития хронического заболевания легких у новорожденного, а проведение инвазивной ИВЛ ассоциировано с развитием этой патологии [19, 20]. Наиболее широко изученный вариант неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных детей – это спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением в дыхательных путях, создаваемым в носовых канюлях (nasal continuous positive airway pressure, nCPAP), который был исследован в качестве первичной формы респираторной поддержки и продолжающейся поддержки после экстубации. Создаваемое

давление обеспечивает стабильность дыхательных путей и поддержание функциональной остаточной емкости [21, 22]. Описаны различные механизмы действия, включая улучшение активности диафрагмы, повышение эластичности легких и снижение сопротивления дыхательных путей. Конечным результатом является уменьшение работы дыхания, снижение частоты апноэ и сохранение сурфактанта на альвеолярной поверхности [22, 23]. Терапия РДС остается ключевым компонентом интенсивной терапии новорожденных. Европейские данные за период с 2014 по 2016 гг. свидетельствуют, что около 50 % всех детей, родившихся в возрасте от 22 до 32 нед., получают сурфактант, и, следовательно, требуют проведения того или иного варианта респираторной поддержки [24]. М. Norman с соавт. провели анализ применяемых типов респираторной поддержки в зависимости от гестационного возраста. Искусственная вентиляция легких была линейно и обратно пропорционально связана с гестационным возрастом. В первые часы жизни доля новорожденных, потребовавших проведения ИВЛ, варьировала от 5,8 % на 31 нед. до 100 % среди выживших новорожденных, родившихся на 22 нед. На 27-ой день жизни пациенты находились на ИВЛ в 0,2 % и 88 %, со сроком гестации 31 и 22 нед. соответственно. Наибольшая доля младенцев на ИВЛ наблюдалась в первые сутки жизни (940/3,209, 29 %) со снижением до 462/3,117 (15 %) на шестой день и до 262/2,728 (9,6 %) на 27-ой день. В неонатальном периоде большинство младенцев, которым проводили неинвазивную поддержку, имели гестационный возраст 26–27 нед. [6]. Неинвазивная респираторная поддержка является обязательным элементом различных технологий введения сурфактанта. Методика INSURE (intubation – surfactant – extubation), включающая стартовый nCPAP, интубацию трахеи, болюсное введение сурфактанта с последующей кратковременной вентиляцией легких и быстрой экстубацией на nCPAP, сокращает потребность в дальнейшей респираторной поддержке и уменьшает повреждение легких [25, 26]. Наиболее эффективный метод эндотрахеального введения сурфактанта через тонкий катетер позволяет исключить эпизод принудительного дыхания через интубационную трубку, обеспечивая поддержку спонтанного дыхания с помощью nCPAP, при постепенном введении сурфактанта. Этот метод, известный как малоинвазивное введение сурфактанта (Less Invasive Surfactant Administration, LISA), или минимально инвазивное введение сурфактанта, приводит к уменьшению потребности в ИВЛ и снижению комбинированного исхода смерти или БЛД (бронхолегочной дисплазии) [7, 27, 28]. Проведение стартового nCPAP в родильном зале у спонтанно дышащих недоношенных новорожденных ассоциировано со снижением риска повреждения легких и частоты развития БЛД [8]. Таким образом,

nCPAP рекомендуется как в качестве метода стартовой респираторной поддержки, так и в качестве промежуточного варианта, увеличивающего вероятность успешной экстубации [29–31].

Широкое использование nCPAP для респираторной поддержки новорожденных потребовало изучения возможности проведения неинвазивной поддержки при транспортировке новорожденного [32]. В литературе имеются данные о том, что неинвазивная респираторная поддержка может эффективно применяться не только в учреждениях 3 уровня, но и в стационарах более низкого уровня при условии соответствующей подготовки медицинского персонала [33]. A.G. Buckmaster с соавт. сообщают, что из 151 новорожденного в группе неинвазивной поддержки 35 были либо переведены, либо их лечение оказалось безуспешным, в контрольной группе из 149 детей переведены или продемонстрировали неуспешность проводимой терапии 60 пациентов. При этом между группами не наблюдалось статистически значимых различий по летальности и частоте значимых осложнений [34].

Успешное проведение nCPAP в исходной медицинской организации может потенциально снизить потребность в эвакуации пациентов в стационары 3 уровня, в том числе детей с очень низкой массой тела при рождении [35]. H.R. Patterson с соавт. при сравнении пациентов, рожденных в учреждениях 3 уровня ($n = 601$), и пациентов, родившихся в организациях более низкого уровня помощи ($n = 484$), обнаружили, что проведение nCPAP в организациях 1 и 2 уровней не ассоциировано с ухудшением исходов среди новорожденных со сроком гестации ≥ 32 нед. Авторы указывают на потенциальную возможность сокращения количества транспортировок таких пациентов в случае, когда неинвазивная поддержка начата в исходной медицинской организации, и проведение ее успешно. Данное обстоятельство, по мнению авторов, позволяет пересмотреть условия постнатальной маршрутизации доношенных и почти доношенных новорожденных, снизив нагрузку на службу межгоспитальной транспортировки, оптимизировав работу учреждений 3 уровня [36]. H. Zein с соавт. указывают на экономическую эффективность такой модели [37]. Исследование N. Ide с соавт. подтверждает, что неинвазивная респираторная поддержка для новорожденных и детей безопасна при транспортировке и может улучшить результаты лечения пациентов. Однако необходимы дополнительные исследования для разработки протоколов отбора пациентов и обоснования применяемых параметров и условий [38]. D. Trevisanuto с соавт., выполняя анализ 3 337 случаев проведения интенсивной терапии новорожденным в исходных медицинских организациях 1 и 2 уровней с 2000 по 2019 гг. (гестационный возраст – 36 (32–39), масса при рождении 2 570 г (1760–3246)) констатируют,

что использование назального постоянного положительного давления в дыхательных путях (9,72 %) и назальной высокопоточной канюли (58,51 %) в исходных медицинских организациях, а также случаев применения nCPAP (13,87 %) и nIPPV (32,46 %) во время транспортировки увеличилось. При этом доля пациентов на ИВЛ снизилась (10,77 %) [39].

Безопасность проведения неинвазивной поддержки становится основным вопросом на этапе оценки новорожденного перед трансфером [32]. Транспортная респираторная техника имеет возможность проведения неинвазивной вентиляции с использованием различных типов канюль. При этом в литературе нет данных о преимуществе того или иного устройства или технического решения [9]. Поскольку проведение респираторной поддержки в форме назального CPAP требует от пациента выполнения работы дыхания, всегда остается риск критического нарастания дыхательных нарушений. G. Rocha с соавт. в рамках мультицентрового исследования, включившего данные 131 недоношенного новорожденного, указывают, что потребность в FiO_2 более 0,30 на этапе родильного зала, потребность в давлении CPAP в дыхательных путях ($6,4 \pm 1,2$) см вод. ст., потребность в FiO_2 на уровне 0,40 в первые 4 ч. жизни и клинические проявления дистресса, являющиеся показаниями для введения сурфактанта, указывают на высокий риск неэффективности неинвазивной поддержки [40]. Весьма ценными представляются данные S. Chawla с соавт. относительно предикторов неудачности неинвазивной поддержки и ее потенциальных последствий. Из 1 316 младенцев, участвовавших в исследовании SUPPORT, 1 071 соответствовал критериям, у 926 младенцев имелись данные о статусе экстубации, 538 были успешными, а 388 – неудачными. Частота успешной экстубации составила 50 % (188/374) в группе с постоянным положительным давлением в дыхательных путях и 63 % (350/552) в группе с сурфактантом. Успешная экстубация была связана с более высокой оценкой по шкале Апгар на 5 минуте и pH до экстубации, более низкой фракцией кислорода в течение первых 24 ч. жизни и до экстубации, более низким парциальным давлением углекислого газа до экстубации. Пациенты, у которых экстубация оказалась неуспешной, имели более высокое отношение шансов смерти (OR 2,89), бронхолегочной дисплазии (OR 3,06) и смертности / бронхолегочной дисплазии (OR 3,27) [41]. По данным P.A. Dargaville с соавт. в когорте из 19 103 младенцев 11 684 были взяты на nCPAP. Неэффективность nCPAP отмечена у 863 (43 %) из 1 989 младенцев, начавших получать CPAP в возрасте 25–28 нед., и 2 061 (21 %) из 9 695 – на сроке 29–32 нед. В целом 45,9 % пациентов не потребовали проведения ИВЛ и получали лишь nCPAP [42]. В работе M.L. Siew с соавт. были изучены предикторы неудачности

nCPAP. Новорожденные, потребовавшие перевода на nCPAP, чаще формировали меньший дыхательный объем при спонтанном дыхании (6,3 [4,4–6,9] – группа неудачного nCPAP и 7,5 [5,3–16,4] – группа успешного nCPAP, $p < 0.05$), требовали большей фракции кислорода во вдыхаемой смеси (группа неудачного nCPAP – $(0,31 \pm 0,03)$, группа успешного nCPAP – $(0,21 \pm 0,01)$, $p < 0.05$) [43]. Таким образом, при проведении неинвазивной респираторной поддержки существует риск нарастания дыхательных нарушений и перевода на ИВЛ. Важно, что пациенты, потребовавшие проведения ИВЛ после nCPAP, демонстрируют худшие респираторные исходы. В этой связи риски, имеющиеся при проведении nCPAP во время транспортировки, являются вполне реальными и значительными.

Несмотря на большое количество фактических данных, подтверждающих использование nCPAP в родильном зале и отделении интенсивной терапии, существует недостаточно данных об его использовании во время транспортировки [32]. В ранних работах сообщается о технической и клинической возможностях осуществления транспортировки пациента на nCPAP из учреждения 1 и 2 уровней в медицинские организации 3 уровня. J.H. Simpson с соавт. сообщили о семи трансферах пациентов на nCPAP со средним гестационным возрастом 29 нед. (26–32) и средним возрастом при переводе 23 дня (от 5 ч. до 91 дн.). В это число входили дети с пороками развития. Среднее время транспортировки составило 45 мин. (30–60). Во время трансфера не возникло никаких серьезных проблем. Авторы указывают, что в небольшой и тщательно отобранной когорте младенцев транспортировка на nCPAP осуществима и безопасна. Для развития этой технологии требуется решение технических вопросов проведения неинвазивной вентиляции и дальнейшие исследования у пациентов с респираторным дистресс-синдромом, которые стабильны на nCPAP и интубированы только из-за необходимости транспортировки. Однако на тот момент авторы высказывали разумные опасения относительно возможности широкого применения технологии при осуществлении транспортировки новорожденных [44]. R.K. Vomont с соавт. сообщают о сравнительно небольшой, но стабильной потребности в осуществлении межгоспитальной транспортировки на nCPAP, из 1 175 обращений 163 (13,8 %) составили пациенты на неинвазивной респираторной поддержке, 84 ребенка были эвакуированы на nCPAP [45]. B.N. Ofoegbu с соавт. при анализе возможности применения nCPAP во время транспортировки используют данные исторического контроля и указывают на безопасность процедуры. В течение 48 ч. после поступления не зарегистрировано потребности в переводе на ИВЛ пациентов, транспортированных на nCPAP. Авторы подчеркивают, что, несмотря на использование исторической группы сравнения, можно говорить

о некоторой потенциальной пользе такого варианта транспортировки. Хотя дети, транспортированные на nCPAP, были менее зрелыми и имели меньшую массу, они провели в отделении интенсивной терапии в среднем на 10 дней меньше, чем пациенты группы сравнения [46].

P.G. Murray с соавт. провели ретроспективный анализ данных межгоспитальных транспортировок в период с 1 января 2004 г. по 1 ноября 2005 г. Средний гестационный возраст составил 34 нед. (23–40), средний возраст при транспортировке – 1 день (0–175), средняя масса – 2 746 г (670–6 100). В общей сложности 220 младенцев, из которых 50 % были недоношенными, находились на nCPAP, из них 13 младенцев (6 %) были интубированы перед транспортировкой, 207 пациентов транспортированы на неинвазивной респираторной поддержке с давлением дыхательных путей 7 см рт. ст. Ни одному пациенту во время транспортировки не требовалась интубация или вентиляция тем или иным способом. Двадцати восьми детям (13 %) потребовалась интубация в течение 24 ч. после прибытия в стационар, 4 пациента (2 %) были интубированы спустя 24 ч. после прибытия, у 11 новорожденных (5 %) была необходимость в интубации для проведения хирургического вмешательства, и 164 ребенка (73 %) никогда не подвергались интубации. Авторы указывают, что фракция кислорода при проведении nCPAP может быть предиктором потребности в интубации трахеи в течение суток после поступления [47].

S. Resnick с соавт. сообщают, что в период с февраля 2002 г. по декабрь 2004 г. отмечался значительный рост применения nCPAP: с 33 % в 2002 г. до 59 % в 2004 г. Всего доступны данные 369 новорожденных, из них вентиляция потребовалась 108 (29 %) пациентам, nCPAP – 166 (45 %) пациентам. Впоследствии двадцати двум (13 %) новорожденным в группе nCPAP потребовалась искусственная вентиляция легких в течение 24 ч.: первоначальная потребность в кислороде у этих детей была выше, чем у тех, кого успешно транспортировали на nCPAP. Авторы делают вывод о возможности и успешности проведения nCPAP во время транспортировки новорожденных, указывая, что потребность в кислороде при проведении неинвазивной поддержки свидетельствует о высокой вероятности последующей интубации трахеи [48]. P. Jani с соавт. в рамках ретроспективного когортного исследования оценили возможность применения nCPAP на этапах межгоспитальной транспортировки новорожденных. Двадцать семь младенцев находились на nCPAP до прибытия транспортной бригады, и 23 ребенка взяты на nCPAP после прибытия бригады. Шесть младенцев (12 %) интубированы в дороге, два пациента (4,5 %) в течение менее чем 24 ч., и пять детей (11,3 %) взяты на ИВЛ в течение 24 ч. – 7 дн. после поступления. Летальных исходов, дополнительной заболеваемо-

сти, синдрома утечки воздуха в группе пациентов, транспортированных на нСРАР, не зафиксировано. Авторы подчеркивают, что кислородная зависимость является фактором, указывающим на риск неудачи при проведении нСРАР. В качестве критериев интубации трахеи перед осуществлением транспортировки авторы рекомендуют давление СРАР > 6, H_2O , $\text{FiO}_2 > 0,3$, $\text{PCO}_2 > 55$ или частые эпизоды апноэ [49].

D.Jr. Null с соавт. в обзоре, опубликованном в 2016 г., указывают на то, что, несмотря на известные преимущества неинвазивной респираторной поддержки, она не всегда может быть безопасна в дороге. Персонал, осуществляющий оценку, подготовку и собственно межгоспитальную транспортировку новорожденного, должен уметь быстро и корректно оценить пациента и выявить признаки нарастания дыхательных нарушений, выполнение интубации трахеи во время трансфера может быть непростой процедурой, сопряженной с дополнительными рисками. Авторы подчеркивают, что неинвазивные варианты респираторной поддержки не являются приемлемыми для всех пациентов, к проведению нСРАР в дороге следует относиться осторожно, считая безопасность пациента основным приоритетом [50]. Н.А. Sheffield с соавт. подтверждают возможность проведения неинвазивной поддержки, в том числе и при осуществлении трансфера авиатранспортом [51]. В. Muniyappa с соавт. сообщают о возможности проведения неинвазивной респираторной поддержки в форме высокопоточных назальных канюль (nHFC) у новорожденных при осуществлении межгоспитальной транспортировки. В исследование были включены данные 195 пациентов, 87 % новорожденных (170/195) были эффективно транспортированы с помощью nHFC. Пациенты, нуждающиеся в увеличении параметров поддержки nHFC, имели значительно более высокий FiO_2 до транспортировки (медиана = 0,60 [межквартильный диапазон, 0,36–1,00] против 0,36 [0,23–0,56]; $P < 0,05$) и более длительное время стабилизации на земле (56 против 39 мин., $P < 0,05$). Авторы резюмируют, что высокопоточные канюли являются эффективным и безопасным вариантом неинвазивной респираторной поддержки при осуществлении межгоспитальной транспортировки новорожденных, а соотношение $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ перед транспортировкой является предиктором потребности коррекции параметров поддержки [52].

В. Cheema с соавт. при осуществлении поиска исследований по возможности применения нСРАР во время транспортировки обнаружили 1 287 работ, при этом рандомизированных или квазирандомизированных контролируемых исследований обнаружено не было, было включено восемь обсервационных исследований с участием 858 пациентов (дети, в том числе новорожденные). Режимом неинвазивной вентиляции легких во время

транспортировки было постоянное положительное давление в дыхательных путях в семи исследованиях (708 пациентов) и высокоточная назальная канюля в одном исследовании (150 пациентов). Во время транспортировки на неинвазивной вентиляции легких трем из 858 пациентов (0,4 %) потребовалась либо интубация, либо ужесточение параметров неинвазивной поддержки. В течение 24 ч. после перевода 63 из 650 детей (10 %) были интубированы. Незначительные побочные эффекты наблюдались в 1–4 % случаев неинвазивной вентиляции легких. Авторы отмечают высокую потребность в проведении рандомизированных исследований, что в свою очередь требует значительной стандартизации подходов к проведению неинвазивной респираторной поддержки при осуществлении межгоспитальной транспортировки [53].

R.M.R. de la Cuesta с соавт. в ретроспективном исследовании обсуждают возможность и безопасность проведения нСРАР при среднем уровне давления 7 см H_2O (межквартильный диапазон 6–7). Ни одному пациенту не потребовалась эндотрахеальная интубация во время транспортировки [54]. S. Holbird с соавт. указывают на возможность безопасного проведения нСРАР в группе педиатрических пациентов при осуществлении межгоспитальной транспортировки [55]. При этом в некоторых публикациях проведение неинвазивной поддержки дыхания во время транспортировки не рекомендуется, оценивается как потенциально опасная стратегия, однако достаточных аргументов не приводится [56].

В рекомендациях по осуществлению межгоспитальной транспортировки новорожденных в основном упоминается о возможности проведения нСРАР, но не детализируются требования и условия применения [57–59]. Рекомендации носят эмпирический характер, не опираясь на достаточный массив данных и исследования хорошего качества. В частности, R.J. Lucas с соавт. в руководстве по неонатальной транспортировке указывают на возможность проведения неинвазивной респираторной поддержки как в режиме в режиме NIPPV, так и нСРАР, которая применима в дороге при следующих условиях: СРАР < 8 см H_2O , $\text{FiO}_2 < 0,5$ или снижается, $\text{PaCO}_2 < 60$ мм рт.ст. и стабильный, $\text{pH} > 7,3$, пациент стабилен [59]. C.D. Anderson с соавт. в ретроспективном когортном исследовании провели анализ результатов внедрения протокола неинвазивной респираторной поддержке новорожденных (гестационный возраст – 22–41 нед.), транспортированных в региональный центр неонатальной интенсивной терапии до ($n = 529$) и после ($n = 540$) внедрения протоколов. После начала применения протоколов независимо от способа транспортировки (наземный или авиатранспорт) снизилась потребность в проведении искусственной вентиляции легких (361 (68 %) в группе 2015–2017 гг.

и 290 (54 %) в группе 2017–2019 гг.), статистически значимо большая доля пациентов находилась на пСРАР во время транспортировки (164 (32 %) в группе 2015–2017 гг. и 250 (46 %) в группе 2017–2019 гг.). Внедрение протокола не увеличило потребность в выполнении интубации трахеи в дороге или после поступления, не отмечено роста числа осложнений [60]. Анализ возможных рисков, связанных с проведением неинвазивной респираторной поддержкой во время транспортировки, указывает на отсутствие дополнительного вреда. При отсутствии исследований требуемого методологического качества остается предположить, что безопасность равна пользе. Каким бы ограниченным такое мнение ни казалось, его нельзя считать необоснованным. Помимо возможности избежать инвазивной вентиляции легких, транспортировка детей на неинвазивной поддержке может снизить риск, связанный с интубацией и проведением инвазивной вентиляции, сократить длительность интенсивной терапии [61].

Таким образом, неинвазивные формы респираторной поддержки активно используются в неонатальной интенсивной терапии с первых минут жизни, во многом определяя дальнейшее течение респираторного дистресс-синдрома новорожденных, вероятность развития хронических заболеваний легких и исходы. Методика пСРАР хорошо изучена, ее эффективность не вызывает сомнений, хорошо известны предикторы неэффективности неинвазивной поддержки. Зависимость от допол-

нительного кислорода при проведении пСРАР, отношение SpO_2/FiO_2 и способность новорожденного формировать требуемый дыхательный объем спонтанным дыханием на фоне пСРАР – известные факторы, позволяющие прогнозировать неэффективность пСРАР и необходимость перевода на ИВЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществление межгоспитальной транспортировки новорожденного из учреждений 1–2 уровня в организацию 3 уровня на фоне проводимого пСРАР безопасно и имеет ряд потенциальных преимуществ, не увеличивая рисков осложнений. На сегодня отсутствуют исследования с хорошим дизайном, позволяющие однозначно определить целевую группу пациентов для проведения пСРАР в дороге или условия и параметры проведения неинвазивной респираторной поддержки во время транспортировки. Малое количество исследований, носящих в основном описательный характер, не позволяет сформировать единые и аргументированные практические рекомендации. Существующие рекомендации являются эмпирическими. Описание опыта отдельных транспортных бригад, оценка и сопоставление параметров пСРАР и потребности в интубации во время транспортировки и после поступления, изучение предикторов интубации в дороге, а также проведение хорошо спланированных исследований необходимы для накопления данных о возможности применения пСРАР при транспортировке новорожденных и дальнейшего развития неонатальной интенсивной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не применима.

Информированное согласие не требуется.

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not applicable.

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Marlow N, Bennett C, Draper ES et al. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(3):F181–188. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305555>.
2. Fenton AC, Leslie A, Skeoch CH. Optimising neonatal transfer. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(3):F215–219. <https://doi.org/10.1136/adc.2002.019711>.
3. Hossain S, Shah PS, Ye XY et al. Australian and New Zealand Neonatal Network. Outborns or Inborns: Where are the differences? A comparison study of very preterm neonatal intensive care unit infants cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology.* 2016;109(1):76–84. <https://doi.org/10.1159/000441272>.
4. Александрович Ю.С., Нурмагамбетова Б.К., Пшенисннов К.В., Паршин Е.В. Особенности течения синдрома полиорганной недостаточности у доношенных и недоношенных новорожденных. Вопросы практической педиатрии. 2009;4(1):14–16.
Aleksandrovich YuS, Nurmagambetova BK, Pshenisnov KV, Parshin EV. Specific features of the course of multiple organ dysfunction syndrome in the full-term and premature neonate. *Practical Pediatrics Issues.* 2009;4(1):14–16. (In Russ.).
5. Мухаметшин Р.Ф., Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Курганский А.А. Прогнозирование необходимости в коррекции интенсивной терапии на этапе предтранспортировки новорожденных, нуждающихся в медицинской эвакуации. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1):32–40. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-32-40>.
Mukhametshin RF, Kovtun OP, Davydova NS, Kurganski AA. Predicting the need for intensive care correction during pre-

- transport stabilization of newborns, requiring medical evacuation. *Ural Medical Journal*. 2023;22(1):32-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-32-40>
6. Norman M, Jonsson B, Söderling J. et al. Patterns of Respiratory Support by Gestational Age in Very Preterm Infants. *Neonatology*. 2023;120(1):142–152. <https://doi.org/10.1159/000527641>.
 7. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI et al. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD011672. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011672.pub2>.
 8. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic or very early initiation of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10):CD001243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001243.pub4>.
 9. Baird JS, Ravindranath TM. Out-of-hospital noninvasive ventilation: epidemiology, technology and equipment. *Pediatr Rep*. 2012;4(2):e17. <https://doi.org/10.4081/pr.2012.e17>.
 10. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008;358(7):700–708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072788>.
 11. Welsford M, Nishiyama C, Shortt C et al. Initial oxygen use for preterm newborn resuscitation: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20181828. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1828>.
 12. Madar J, Roeher CC, Ainsworth S et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation*. 2021;161:291–326. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.014>.
 13. Kelly LE, Shah PS, Hakansson S et al. Perinatal health services organization for preterm births: a multinational comparison. *J Perinatol*. 2017;37(7):762–768 <https://doi.org/10.1038/jp.2017.45>.
 14. Polin RA, Carlo WA, Papile LA et al. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133(1):156–163. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3443>.
 15. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2019 update. *Neonatology*. 2019;115(4):432–50 <https://doi.org/10.1159/000499361>.
 16. Norman M, Jonsson B, Wallström L, Sindelar R. Respiratory support of infants born at 22–24 weeks of gestational age. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022;27(2):101328. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2022.101328>.
 17. Patel RM, Kandeler S, Walsh MC et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med*. 2015;372(4):331–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403489>.
 18. Jordan BK, McEvoy CT. Trajectories of Lung Function in Infants and Children: Setting a Course for Lifelong Lung Health. *Pediatrics*. 2020;146(4):e20200417. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0417>.
 19. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary dysplasia: can we agree on a definition? *Am J Perinatol*. 2018;35(06):537–540. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1637761>.
 20. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751–759. <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2348OC>.
 21. Boel L, Hixson T, Brown L et al. Non-invasive respiratory support in preterm infants. *Paediatr Respir Rev*. 2022;43:53–59. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2022.04.002>.
 22. Martherus T, Kuypers KLAM, Böhringer S et al. Feasibility and Effect of Physiological-Based CPAP in Preterm Infants at Birth. *Front Pediatr*. 2021;9:777614. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.777614>.
 23. Gupta S, Donn SM. Continuous positive airway pressure: Physiology and comparison of devices. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(3):204–211. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.02.009>.
 24. Haumont D, Modi N, Saugstad OD et al. Evaluating preterm care across Europe using the eNewborn European Network database. *Pediatr Res*. 2020;88(3):484–495. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0769-x>.
 25. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation versus selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(4):CD003063.
 26. Fortas F, Loi B, Centorrino R et al. Enhanced INSURE (ENSURE): an updated and standardised reference for surfactant administration. *Eur J Pediatr*. 2021;4:1–7. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04301-x>.
 27. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(1):F17–F23. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310299>.
 28. Lau CSM, Chamberlain RS, Sun S. Less invasive surfactant administration reduces the need for mechanical ventilation in preterm infants: a meta-analysis. *Glob Pediatr Health*. 2017;4:2333794X17696683. <https://doi.org/10.1177/2333794X17696683>.
 29. Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD002271. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002271.pub3>.
 30. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;14(6):CD001243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001243.pub3>.
 31. Owen LS, Manley BJ, Davis PG, Doyle LW. The evolution of modern respiratory care for preterm infants. *Lancet*. 2017;389(10079):1649–1659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30312-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30312-4).
 32. Goldsmith JP, Karotkin EH, Keszler M, Suresh G. Assisted Ventilation of the Neonate (Sixth Edition). Philadelphia, PA : Elsevier. 2017. 500 p.

33. Buckmaster A. Nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress in non-tertiary care centres: what is needed and where to from here? *J Paediatr Child Health*. 2012;48(9):747–752. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02537.x>.
34. Buckmaster AG, Arnolda G, Wright IM et al. Continuous positive airway pressure therapy for infants with respiratory distress in non tertiary care centers: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007;120(3):509–518. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0775>.
35. Kiran S, Murki S, Pratap OT et al. Nasal continuous positive airway pressure therapy in a non-tertiary neonatal unit: reduced need for up-transfers. *Indian J Pediatr*. 2015;82(2):126–130. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1484-6>.
36. Patterson HR, Pollock W. A comparison of moderate to late preterm neonates receiving nasal continuous positive airway pressure in australian tertiary and nontertiary centers. *Neonatal Netw*. 2020;39(4):189–199. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.39.4.189>.
37. Zein H, Yusuf K, Paul R et al. Elective transfers of preterm neonates to regional centres on non-invasive respiratory support is cost effective and increases tertiary care bed capacity. *Acta Paediatr*. 2018;107(1):52–56. <https://doi.org/10.1111/apa.14059>.
38. Ide N, Allen G, Ashworth HC, Dada S. Critical breaths in transit: a review of non-invasive ventilation (NIV) for neonatal and pediatric patients during transportation. *Front Pediatr*. 2021;9:667404. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.667404>.
39. Trevisanuto D, Cavallin F, Loddo C et al. Trends in neonatal emergency transport in the last two decades. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):635–641. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03908-w>.
40. Rocha G, Flôr-de-Lima F, Proença E et al. Failure of early nasal continuous positive airway pressure in preterm infants of 26 to 30 weeks gestation. *J Perinatol*. 2013;33(4):297–301. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.110>.
41. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S et al. Markers of successful extubation in extremely preterm infants, and morbidity after failed extubation. *J Pediatr*. 2017;189:113–119.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.050>.
42. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20153985. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3985>.
43. Siew ML, van Vonderen JJ, Hooper SB, te Pas AB. Very preterm infants failing cpap show signs of fatigue immediately after birth. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129592>.
44. Simpson JH, Ahmed I, McLaren J, Skeoch CH. Use of nasal continuous positive airway pressure during neonatal transfer. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(4):F374–F375. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.033159>.
45. Bomont RK, Cheema IU. Use of nasal continuous positive airway pressure during neonatal transfers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(2):F85–F89. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.078022>.
46. Ofoegbu BN, Clarke P, Robinson MJ. Nasal continuous positive airway pressure for neonatal back transfer. *Acta Paediatr*. 2006;95(6):752–753. <https://doi.org/10.1080/08035250500482263>.
47. Murray PG, Stewart MJ. Use of nasal continuous positive airway pressure during retrieval of neonates with acute respiratory distress. *Pediatrics*. 2008;121(4):e754–758. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0251>.
48. Resnick S, Sokol J. Impact of introducing binasal continuous positive airway pressure for acute respiratory distress in newborns during retrieval: experience from Western Australia. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(12):754–759. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01834.x>.
49. Jani P, Luig M, Wall M, Berry A. Transport of very preterm infants with respiratory distress syndrome using nasal continuous positive airway pressure. *J Neonatal Perinatal Med*. 2014 1;7(3):165–172. <https://doi.org/10.3233/NPM-1473913>.
50. Null DJr, Crezee K, Bleak T. Noninvasive Respiratory Support During Transportation. *Clin Perinatol*. 2016;43(4):741–754. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.07.009>.
51. Sheffield HA, Sheffield CA. Nasal CPAP on paediatric air transport in the Canadian Arctic: a case series. *Paediatr Child Health*. 2019;24(2):e94–e97. <https://doi.org/10.1093/pch/pxy088>.
52. Muniyappa B, Honey G, Yoder BA. Efficacy and safety of nasal high-flow therapy for neonatal transport. *Air Med J*. 2019;38(4):298–301. <https://doi.org/10.1016/j.amj.2019.04.005>.
53. Cheema B, Welzel T, Rossouw B. Noninvasive ventilation during pediatric and neonatal critical care transport: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(1):9–18. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001781>.
54. Manso Ruiz de la Cuesta R, Del Villar Guerra P, Medina Villanueva A et al. CPAP vs oxygen therapy in infants being transported due to acute respiratory failure. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;93(3):152–160. (In Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.07.011>.
55. Holbird S, Holt T, Shaw A, Hansen G. Noninvasive ventilation for pediatric interfacility transports: a retrospective study. *World J Pediatr*. 2020;16(4):422–425. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00363-3>.
56. Шмаков А.Н., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. и соавт. Оказание реанимационной помощи детям, нуждающимся в межгоспитальной транспортировке (проект клинических рекомендаций). Альманах клинической медицины. 2018;46(2):94–108.
- Shmakov AN, Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV et al. Intensive care of children who require interhospital transport (a clinical guideline draft). *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):94–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-94-108>.
57. Task Force on Interhospital Transport, American Academy of Pediatrics. Guidelines for Air and Ground Transport of Neonatal and Pediatric Patients, 4th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2013
58. Narli N, Kırımı E, Uslu S. Turkish Neonatal Society guideline on the safe transport of newborn. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S18–S31. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2018.01804>.
59. Jordán LR, Boix H, Sánchez García L et al. Recommendations on the skills profile and standards of the

neonatal transport system in Spain. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;94(6):420.e1–420.e11. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2021.02.006>.

60. Anderson CD, Webb E, Lampe GE et al. Interhospital transport of infants on bubble continuous positive airway pressure via ground and air. *Air Med J*. 2020;39(6):458–463. <https://doi.org/10.1016/j.amj.2020.09.001>.

61. Oberender F. Transporting children on noninvasive ventilation: doing no harm or doing good? *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(1):81–82. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001792>.

Сведения об авторах

Р.Ф. Мухаметшин

кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии, rustamFM@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4030-5338>

О.П. Ковтун

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Н.С. Давыдова

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии, davidovaeka@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

М.А. Ступин

клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии, maxim-stypin@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0001-7685-3435>

Статья поступила в редакцию 29.05.2023; одобрена после рецензирования 13.06.2023; принята к публикации 08.09.2023.

Information about the authors

R.F. Mukhametshin

Ph.D. (Medicine), Anaesthesiologist and Resuscitator, Head of the Department for Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Care of Newborns and Premature Babies, Assistant Professor in the Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Toxicology, rustamFM@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4030-5338>

O.P. Kovtun

Doctor of Science (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

N.S. Davydova

Doctor of Science (Medicine), Professor in the Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Toxicology, davidovaeka@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

M.A. Stupin

Clinical Resident in the Department of Hospital Pediatrics, maxim-stypin@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0001-7685-3435>

The article was submitted 29.05.2023; approved after reviewing 13.06.2023; accepted for publication 08.09.2023.

Научная статья

УДК 616-053.3:614.882

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-20-30>

Прогнозирование необходимости в предтранспортированной коррекции интенсивной терапии новорожденных в зависимости от уровня исходной медицинской организации

Рустам Фаридович Мухаметшин^{1✉}, Ольга Петровна Ковтун², Надежда Степановна Давыдова³, Андрей Андреевич Курганский⁴

¹ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

¹⁻³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁴ Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

✉ rustamFM@yandex.ru

Аннотация

Введение. Необходимость осуществления коррекции интенсивной терапии силами транспортной бригады в исходной медицинской организации остается важным элементом предтранспортированной подготовки, являясь косвенным индикатором несоответствия уровня помощи потребностям пациента. **Цель работы** – определить факторы, ассоциированные с необходимостью коррекции терапии в зависимости от уровня исходной медицинской организации. **Материалы и методы.** В одномоментное, кросс-секционное исследование включены данные выездов неонатальной транспортной бригады реанимационно-консультативного центра Областной детской клинической больницы (Екатеринбург) в период 01.07.2014–31.12.2018 ($n = 2029$). Выборка разделена на группы: первая группа – пациенты из организаций 1 уровня (22,8 %, $n = 462$), вторая группа – пациенты из организаций 2 уровня, не имеющих педиатрических реанимационных отделений (34,9 %, $n = 709$), третья группа – пациенты из организаций 2 уровня с педиатрическими реанимационными отделениями (32,5 %, $n = 659$), четвертая группа – пациенты из учреждений 3 уровня (9,8 %, $n = 199$). **Результаты.** Потребность в коррекции терапии в исходной медицинской организации находилась в зависимости от уровня учреждения, с максимумом – в организациях 1 уровня, минимумом – в организациях 3 уровня. Отношение шансов необходимости коррекции терапии для организаций 1 уровня в сравнении с организациями 2 уровня, имеющими детские реанимационные отделения, составила 1,4, 95%ДИ [1,2–1,7], $p = 0,002$, и в сравнении с организациями 3 уровня – 1,6, 95%ДИ [1,2–2,3], $p = 0,003$. При проведении многофакторного анализа выявлены следующие факторы, ассоциированные с потребностью корректировать проводимую в исходной медицинской организации терапию: для учреждений 1 уровня – это проведение респираторной поддержки, применение дофамина; для учреждений 2 уровня, не имеющих педиатрических реанимационных отделений, – проведение респираторной поддержки, инфузия дофамина и эпинефрина, проведение седации; для учреждений 2 уровня с педиатрическими реанимационными отделениями – респираторная поддержка, инфузия дофамина; для учреждений 3 уровня – проведение ИВЛ, масса тела при рождении менее 750 грамм, применение эпинефрина. **Обсуждение.** Необходимость респираторной поддержки и введение катехоламинов являются индикаторами тяжести состояния пациента. Пациентам, находящимся в медицинских организациях с низким уровнем помощи, требуется повышение уровня помощи, независимо от массы тела и гестационного возраста новорожденного. **Заключение.** При проведении анализа логистической регрессии выявлены факторы, ассоциированные с необходимостью коррекции терапии у пациентов в исходных медицинских организациях в зависимости от их уровня. Статистически значимую роль играли: проведение респираторной поддержки, седация, внутривенная инфузия катехоламинов, масса пациента.

Ключевые слова: новорожденный, внутривенные катехоламины, межгоспитальная транспортировка, искусственная вентиляция легких, масса при рождении

Для цитирования: Мухаметшин Р.Ф., Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Курганский А.А. Прогнозирование необходимости в предтранспортированной коррекции интенсивной терапии новорожденных в зависимости от уровня исходной медицинской организации. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):20–30. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-20-30>

Predicting the need for pre-transport adjustments in neonatal intensive care depending on the level of initial medical organization

Rustam F. Mukhametshin^{1✉}, Olga P. Kovtun², Nadezhda S. Davydova³, Andrew A. Kurganski⁴

¹ Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

¹⁻³ Ural state medical university, Ekaterinburg, Russia

⁴ B.N. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia

✉ rustamFM@yandex.ru

Abstract

Introduction The need for intensive care adjustments to be made by the transport team at the originating medical organization remains an important element of pre-transport preparation, being an indirect indicator that the level of care does not match the needs of the patient. **The aim of the study** is to identify factors associated with the need for therapy adjustments depending on the level of initial medical organization. **Materials and methods** The one-stage, cross-sectional study included the data of visits of the neonatal transport team of the resuscitation and consultative centre of the Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg) in the period 01.07.2014–31.12.2018 ($n = 2029$). The sample was divided into groups: the first group – patients from level 1 organizations (22.8 %, $n = 462$), the second group – patients from level 2 organizations without paediatric intensive care units (34.9 %, $n = 709$), the third group – patients from level 2 organizations with paediatric intensive care units (32.5 %, $n = 659$), the fourth group – patients from level 3 institutions (9.8 %, $n = 199$). **Results** The need for therapy adjustment at baseline was dependent on the level of the institution, with a maximum in level 1 organizations and a minimum in level 3 organizations. The odds ratio of need for therapy correction for level 1 organizations compared to level 2 organizations with paediatric intensive care units was 1.4, 95 % CI [1.2–1.7], $p = 0.002$, and compared to level 3 organizations was 1.6, 95 % CI [1.2–2.3], $p = 0.003$. Multivariate analysis identified the following factors associated with the need to adjust therapy at the original facility: for level 1 facilities, respiratory support, dopamine administration; for level 2 facilities without paediatric intensive care units, respiratory support, dopamine and epinephrine infusion, sedation; for level 2 facilities with paediatric intensive care units, respiratory support, dopamine infusion; for level 2 facilities with paediatric intensive care units, respiratory support, dopamine infusion; for level 2 facilities with paediatric intensive care units, respiratory support, dopamine infusion; for level 2 facilities with paediatric intensive care units, respiratory support, dopamine infusion; and for level 3 facilities with paediatric intensive care units, respiratory support, dopamine infusion. **Discussion** The need for respiratory support and administration of catecholamines are indicators of the severity of the patient's condition. Patients in low-acuity healthcare organizations require an increased level of care, regardless of the birth weight and gestational age of the newborn. **Conclusion** Logistic regression analysis revealed factors associated with the need for therapy correction in patients in the initial medical organizations depending on their level. The following factors played a statistically significant role: respiratory support, sedation, intravenous infusion of catecholamines, patient weight.

Keywords: newborn, gestational age, apgar score, intravenous catecholamines, birth weight

For citation:

Mukhametshin RF, Kovtun OP, Davydova NS, Kurganski AA. Predicting the need for pre-transport adjustments in neonatal intensive care depending on the level of initial medical organization. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):20–30. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-20-30>

ВВЕДЕНИЕ

Развитие системы перинатальной регионализации позволяет свести к минимуму вероятность рождения ребенка, требующего проведения интенсивной терапии, в учреждении с низким уровнем помощи [1]. Однако, даже при соблюдении принципов перинатальной маршрутизации, может возникнуть потребность в проведении реанимации и интенсивной терапии новорожденного в организациях 1 и 2 уровней [2]. Медицинская эва-

куация новорожденного в критическом состоянии из учреждений с низким уровнем медицинской помощи в стационар, обладающий возможностью проведения интенсивной терапии, снижает риск смерти [3]. Но даже ранняя эвакуация не позволяет избежать риска ухудшения состояния, связанного с неполными и неоптимальными действиями в исходной медицинской организации [4]. Медицинские организации разных уровней, оказывающие помощь новорождённым, существенно отличаются

ся по доступности технологий и опыту персонала, следовательно, и по возможности проведения интенсивной терапии новорожденному [5]. Учреждения с низким уровнем помощи не предназначены для проведения длительной интенсивной терапии, что связано с невозможностью реализации требуемых технологий, техническим оснащением и малым количеством пациентов, требующих проведения интенсивной терапии [6]. Значительную роль в определении исходов среди неонатальных пациентов медицинской организации играют технологические и технические возможности учреждения, а также профессиональный опыт и подготовка медицинского персонала [7, 8]. Потребность в проведении предтранспортировки и ее объем ассоциированы с ухудшением состояния пациента в дороге и в принимающем стационаре [9]. Необходимость коррекции терапии на этапе предтранспортировки в меньшей степени обусловлена оснащением медицинской организации, основная проблема и причина «низкого уровня помощи» – отсутствие опыта у персонала и, соответственно, неполный объем терапии. По этой причине потребность в осуществлении коррекции интенсивной терапии новорожденного в исходной медицинской организации силами неонатальной транспортной бригады является косвенным индикатором несоответствия уровня получаемой помощи потребностям пациента. В свою очередь, потребность в коррекции проводимой терапии является аргументом в пользу эвакуационного выезда транспортной бригады к пациенту [10]. Доступные рекомендации по деятельности неонатальной транспортной службы, в частности, критерии обращения за консультативной помощью и критерии выезда транспортной бригады, как правило, сформулированы эмпирически и не учитывают степень несоответствия медицинской помощи требуемому уровню [11–14]. Кроме того, изучение актуальных, полных и структурированных данных об объеме корректирующих вмешательств транспортной бригады является важным направлением дальнейших исследований неонатального трансфера [15]. Поиск критериев, позволяющих выявить пациентов, нуждающихся в повышении уровня помощи, в зависимости от уровня исходной медицинской организации, остается актуальной задачей неотложной неонатологии.

Цель работы – определить факторы, ассоциированные с необходимостью коррекции терапии в зависимости от уровня помощи исходной медицинской организации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное, кросс-секционное исследование включены данные выездов неонатальной транспортной бригады реанимационно-консультативного центра Областной детской клинической больницы (Екатеринбург) в период с 1 июля 2014 г. по 31 декабря 2018 г. ($n = 2029$). Медиана массы

при рождении составила 2360 г [1500–3200], медиана гестационного возраста – 35 недель [32–38]. В 24,7 % случаев выезда транспортная бригада выполняла коррекцию терапии при проведении предтранспортировки. Выборка разделена на группы в зависимости от уровня исходной медицинской организации:

первая группа – пациенты из медицинских организаций 1 уровня (22,8 %, $n = 462$);

вторая группа – пациенты из медицинских организаций 2 уровня, не имеющих неонатальных или педиатрических реанимационных отделений (34,9 %, $n = 709$);

третья группа – пациенты из медицинских организаций 2 уровня с педиатрическими реанимационными отделениями (32,5 %, $n = 659$);

четвертая группа – пациенты из учреждений 3 уровня (9,8 %, $n = 199$).

Классифицирование медицинских организаций на уровни является общепринятым в перинатальной медицине и науке. Учреждения 1 уровня обеспечивают ребенку экстренную и неотложную медицинскую помощь и не рассчитаны на длительное проведение интенсивной терапии, в них не предусмотрено круглосуточное дежурство неонатолога. В организациях 2 уровня имеется круглосуточный пост врача неонатолога, есть возможность проведения интенсивной терапии стабильным детям, и возможно наличие неонатального реанимационного отделения. Организации 3 уровня обладают максимально широкими диагностическими и терапевтическими возможностями для длительного оказания реанимационной помощи новорожденным, в том числе детям с экстремально низкой массой тела, в них функционирует отделение реанимации новорожденных, может быть доступна хирургическая помощь. Критерии и условия деятельности неонатальной транспортной бригады регламентированы соответствующими региональными приказами (Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 18.03.2011 N 255-п, Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 07.07.2015 N 957-п, Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 04.10.2017 N 1687-п) и внутренними нормативными актами Областной детской клинической больницы.

Источником данных была первичная медицинская документация. Проанализированы клинико-демографические характеристики исследуемой выборки, тактические решения транспортной бригады, объем интенсивной терапии. В качестве исхода исследованы необходимость коррекции терапии силами транспортной бригады на этапе предтранспортировки и доля пациентов, которым она выполнена. Корректирующими действиями считали следующие: сердечно-легочная реанимация, организация сосудистого доступа, назначение инфузии или дополнительная воле-

мическая нагрузка, назначение эпинефрина / допамина / добутамина или увеличение их дозы, торакоцентез, лапароцентез, коррекция параметров респираторной поддержки, перевод на нСРАР, интубация или переинтубация трахеи, переливание компонентов и препаратов крови, начало процедуры гипотермии, введение препаратов сурфактанта. Всего 502 пациентам (24,7 %) выполнено 713 корректирующих действий.

Методы описательной статистики: медиана и межквартильный интервал, доля. Гипотеза о нормальности распределения выборки проверялась методом Шапиро – Уилка. При анализе бинарных данных трех и более независимых групп применен критерий хи-квадрат, при анализе количественных данных трех и более независимых групп применен критерий Краскела – Уолеса. С целью выяв-

ления факторов, ассоциированных с потребностью в коррекции интенсивной терапии в исходной медицинской организации, проведен многофакторный анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Программные средства – BioStat Pro 7.0.1.0. (AnalystSoft Inc. USA) и Matlab R2017a. (The MathWorks, Inc. USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сопоставлении данных анамнеза наблюдали статистически значимые различия по возрасту обращения и возрасту эвакуации пациентов первой и второй групп от пациентов третьей и четвертой групп. При сравнении исследуемых групп наблюдали статистически значимые различия по массе при рождении и гестационному возрасту между четвертой группой и остальными группами (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Параметр	Медиана и межквартильный интервал Me [IQR]			
	Первая группа, $n = 462$	Вторая группа, $n = 709$	Третья группа, $n = 659$	Четвертая группа, $n = 199$
Возраст обращения в РКЦН, ч	16 [12–36]	18 [13,5–39]	40 [17–111]	162 [40–372]
Возраст эвакуации, ч	37 [16–43]	38 [33–61]	63 [37–139]	170 [40–418]
Масса, г	2477,5 [1740–3300]	2500 [1650–3200]	2470 [1490–3200]	1260 [850–2360]
Гестационный возраст, нед.	36 [33–39]	36 [32–38]	36 [32–8]	30 [26–5]
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, баллы	6 [4–7]	6 [4–7]	6 [4–7]	5 [3–6]
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте, баллы	7 [5,5–8]	7 [6–8]	7 [5–8]	6 [6–7]

При изучении распределения пациентов по массе тела при рождении наблюдали статистически значимую неравномерность распределения пациентов в группах: в первой группе 49,1 % соста-

вили пациенты с массой при рождении более 2500 грамм, в то время как в четвертой группе 55,8 % пациентов составили дети с массой при рождении менее 1500 грамм (табл. 2).

Таблица 2

Распределение в группах по массе при рождении

Масса при рождении, г	Доля, %			
	Первая группа, $n = 462$	Вторая группа, $n = 709$	Третья группа, $n = 659$	Четвертая группа, $n = 199$
Менее 750	1,3	2,4	4,6	17,6
750–999	2,8	3,9	6,2	20,1
1000–1499	10,8	13,4	14,7	18,1
1500–2499	35,9	29,6	25,0	20,1
2500–3499	31,2	35,1	33,5	15,6
Более 3500	17,9	15,5	15,9	8,5

При сравнении тактических решений, принятых транспортной бригадой, отмечали статистически значимое различие по доле нетранспортабельных пациентов между группами: максимальная доля нетранспортабельных пациентов отмечена в

третьей и четвертой группах, минимальная в первой и второй группах, при этом в третьей группе наблюдали максимальную долю пациентов, оставленных на месте в связи с отсутствием необходимости в повышении уровня помощи (табл. 3).

Таблица 3

Тактические решения транспортной бригады

Параметр	Доля, %			
	Первая группа, $n = 462$	Вторая группа, $n = 709$	Третья группа, $n = 659$	Четвертая группа, $n = 199$
Нетранспортабельность	6,1	6,3	15,1	14,1
Оставлены на месте с улучшением	3,9	7,0	20,8	2,5
Эвакуированы	90,0	86,6	64,0	83,4

При сравнении объема терапии, проводимого пациентам в исходных медицинских организациях, наблюдали статистически значимое различие по частоте применения неинвазивной вентиляции (нСРАР, nasal continuous positive airway pressure), высокочастотной искусственной вентиляции (ВЧИВЛ),

эпинефрина, добутамина. Максимальную долю неинвазивной вентиляции наблюдали в третьей группе, минимальную – в четвертой группе, напротив, ВЧИВЛ проводили пациентам третьей и четвертой группы, что обусловлено различиями в оснащении учреждений в зависимости от уровня (табл. 4).

Таблица 4

Интенсивная терапия в исходной медицинской организации

Параметр	Доля, %			
	Первая группа, <i>n</i> = 462	Вторая группа, <i>n</i> = 709	Третья группа, <i>n</i> = 659	Четвертая группа, <i>n</i> = 199
Неинвазивная вентиляция (нСРАР)	11,0	14,5	5,3	2,5
ИВЛ	56,1	55,3	55,5	50,3
ВЧИВЛ	0,0	0,0	3,0	2,0
Допамин	11,5	11,6	14,3	17,6
Эпинефрин	0,0	0,9	2,1	3,0
Добутамин	0,0	0,0	0,9	1,5
Простагландины Е (PGE)	2,6	2,1	7,6	2,0
Медикаментозная седация	7,4	5,6	5,0	4,5
Миоплегия	0,4	1,1	0,3	1,0

При сравнении требуемого объема предтранспортировки отмечали статистически значимое различие по потребности в организации сосудистого доступа, коррекции параметров ИВЛ, потребности в интубации и переинтубации трахеи между группами с максимумом в первой группе и минимумом в четвертой группе, гемотрансфузии чаще выполнялись в учреждениях 3 уровня (статистически значимые различия с первой и второй группами). В целом, потребность в коррекции терапии, проводившейся в исходной медицинской

организации, находилась в зависимости от уровня учреждения, с максимумом в организациях 1 уровня и минимумом в организациях 3 уровня, при этом основной объем коррекции – коррекция режима или параметров респираторной поддержки (табл. 5). Отношение шансов необходимости коррекции терапии для организаций 1 уровня в сравнении с организациями 2 уровня, имеющими детские реанимационные отделения, составила 1,4, 95 %ДИ [1,2–1,7], $p = 0,002$, и в сравнении с 3 уровнем – 1,6, 95 %ДИ [1,2–2,3], $p = 0,003$.

Таблица 5

Объем предтранспортировки в исходной медицинской организации

Параметр	Доля, %				<i>p</i>
	Первая группа, <i>n</i> = 462	Вторая группа, <i>n</i> = 709	Третья группа, <i>n</i> = 659	Четвертая группа, <i>n</i> = 199	
Сердечно-легочная реанимация	0,0	0,3	0,9	0,0	0,083
Организация сосудистого доступа	1,3	0,1	0,0	0,0	0,002 1:3
Назначение инфузии или дополнительной волеической нагрузки	3,3	2,7	3,2	3,0	0,935
Назначение эпинефрина/допамина/добутамина или увеличение их дозы	4,1	3,2	4,1	5,0	0,626
Торакцентез	0,2	0,4	0,2	0,5	0,71
Лапароцентез	0,0	0,0	0,0	2,5	< 0,001 1:4, 2:4, 3:4
Коррекция параметров респираторной поддержки	26,2	22,0	18,9	11,6	< 0,001 1:3, 1:4, 2:4
Перевод на нСРАР	1,3	0,4	0,5	0,0	0,155
Интубация или переинтубация трахеи	6,9	5,8	1,8	0,5	< 0,0001 1:3, 2:3, 1:4, 2:4
Переливание компонентов и препаратов крови	0,2	0,0	0,5	3,0	< 0,0001 1:4, 2:4
Начало процедуры гипотермии	0,2	0,7	0,0	0,0	0,107
Введение препаратов сурфактанта	0,7	0,7	0,0	0,0	0,144

Параметр	Доля, %				p
	Первая группа, n = 462	Вторая группа, n = 709	Третья группа, n = 659	Четвертая группа, n = 199	
Все действия, направленные на коррекцию респираторной функции	28,6	23,4	19,6	11,6	< 0,0001 1:3, 1:4, 2:4, 3:4
Все действия, направленные на коррекцию нарушений гемодинамики	5,6	4,8	5,3	6,5	0,765
Все действия	30,5	25,8	21,6	18,1	< 0,001 1:3, 1:4,

При сравнении параметров искусственной вентиляции легких пациентов наблюдали статистически значимые различия между группами по потребности в FiO_2 (максимум в четвертой группе), требуемому среднему давлению в дыхательных путях (максимум в 1 группе, минимум в 4 группе), однако сатурационный индекс оксигенации имел максимальное значение в четвертой группе, мини-

мальное значение в третьей группе, статистически значимые различия по длительности времени вдоха определяются различиями в структуре гестационного возраста пациентов групп. При этом параметры нСРАР между группами статистически значимо не различались (табл. 6). Дозы катехоламинов статистически значимо не различались между группами.

Таблица 6

Параметры респираторной поддержки в исходной организации

Параметр	Медиана и межквартильный интервал Me [IQR]			
	Первая группа, n = 462	Вторая группа, n = 709	Третья группа, n = 659	Четвертая группа, n = 199
Кислород во вдыхаемой смеси (FiO_2) у пациентов на ИВЛ, %	30 [21–40]	30 [21–40]	30 [21–40]	37,5 [30–50]
Пиковое давление вдоха (P _{ip}), см вод.ст.	20 [18–20]	18 [17–20]	18 [18–20]	18 [17–20]
Положительное давление конце выдоха (PEEP), см вод.ст.	5 [5–5]	5 [5–5]	5 [5–5]	5 [5–5]
Среднее давление в дыхательных путях (MAP), см вод.ст.	9,0 [8,2–10,1]	8,6 [7,8–9,7]	8,6 [7,7–9,9]	8,5 [7,6–9,4]
Сатурационный индекс оксигенации	2,8 [2,1–4,0]	2,6 [1,8–3,8]	2,5 [1,8–3,8]	3,2 [2,3–4,5]
Время вдоха (t _i), сек	0,34 [0,3–0,36]	0,34 [0,3–0,36]	0,34 [0,3–0,37]	0,3 [0,28–0,33]
Постоянное положительное давление (CPAP), см вод.ст.	6 [5–6]	6 [5–6]	6 [5–6]	5 [4–5]
Кислород во вдыхаемой смеси (FiO_2) у пациентов на нСРАР, %	30 [21–35]	21 [21–30]	30 [21–30]	30 [30–30]

При исследовании показателей мониторинга витальных функций наблюдали статистически значимые различия между группами, при этом значения параметров соответствовали референсным для мас-

сы и срока гестации пациентов групп. Обращает на себя внимание статистически значимое различие по значению соотношения $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, минимальное значение наблюдается четвертой группе (табл. 7).

Таблица 7

Параметры мониторинга на этапе исходной медицинской организации

Параметр	Медиана и межквартильный интервал Me [IQR]			
	Первая группа, n = 462	Вторая группа, n = 709	Третья группа, n = 659	Четвертая группа, n = 199
Частоты дыханий, в мин.	50 [45–60]	50 [45–52]	50 [40–50]	50 [40–50]
Частота сердечных сокращений, в мин.	140 [130–145]	140 [130–145]	140 [130–146]	142 [132–150]
Систолическое давление, мм рт.ст.	62 [58–70]	61 [55–68]	62 [58–70]	60 [53–67,5]
Диастолическое давление мм рт.ст.	38 [34–40]	38 [33–40]	38 [34–41]	38 [32–40]
Температура, С	36,6 [36,6–36,7]	36,6 [36,6–36,7]	36,6 [36,6–36,7]	36,6 [36,6–36,7]
SpO_2	96 [94–97]	96 [95–97]	95 [94–97]	95 [94–97]
$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$	316,7 [225,0–438,1]	320,0 [237,5–452,4]	316,7 [230,0–447,6]	245,0 [189,0–316,7]

При проведении анализа логрегрессии потребности коррекции терапии в учреждениях 1 уровня наблюдали статистически значимое влияние потребности в применении дополнительного кислорода (рост шансов потребности в коррекции терапии), проведении нСРАР, ИВЛ, медикаментозной седации, а также применения дофамина на момент осмотра ребенка

реаниматологом транспортной бригады (табл. 8).

Таблица 8

Факторы, ассоциированные с потребностью в коррекции терапии в учреждении 1 уровня

Параметр	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	p
нСРАР	13,9 (4,4–43,8)	< 0,0001

Параметр	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
ИВЛ	11,8 (4,1–33,6)	< 0,0001
Дотация дополнительного кислорода	7,5 (2,3–24,7)	< 0,0001
Дофамин	2,6 (1,4–4,9)	0,003
Седация	2,4 (1,2–5,3)	0,02

При анализе логрессии потребности в коррекции терапии в медицинских организациях 2 уровня, не имеющих неонатальных или педиатрических реанимационных отделений, статистически значимыми предикторами оказались: применение дополнительного кислорода (рост шансов потребности в коррекции терапии), проведение нСРАР и ИВЛ, инфузия дофамина и эпинефрина, а также проведение седации на момент осмотра ребенка реаниматологом транспортной бригады (табл. 9).

Таблица 9

Факторы, ассоциированные с потребностью в коррекции терапии в медицинских организациях 2 уровня, не имеющих неонатальных или педиатрических реанимационных отделений

Параметр	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
нСРАР	16,1 (6,0–42,9)	< 0,0001
ИВЛ	11,6 (4,6–29,3)	< 0,0001
Дотация дополнительного кислорода	10,8 (3,6–32,2)	< 0,0001
Эпинефрин	9,8 (1,2–96,0)	0,032
Седация	2,8 (1,4–5,6)	0,003
Допамин	1,9 (1,2–3,3)	0,01

При проведении многофакторного анализа параметров, ассоциированных с необходимостью коррекции терапии у пациентов в медицинских организациях 2 уровня с педиатрическими реанимационными отделениями, статистически значимую роль играли: потребность в дополнительном кислороде (рост шансов потребности в коррекции терапии), нСРАР, ИВЛ, дофамин и эпинефрин на момент осмотра ребенка реаниматологом транспортной бригады (табл. 10).

Таблица 10

Факторы, ассоциированные с потребностью в коррекции терапии в медицинских организациях 2 уровня с педиатрическими реанимационными отделениями

Параметр	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Эпинефрин	13,3 (4,0–44,5)	< 0,0001
нСРАР	6,1 (2,5–14,8)	< 0,0001
Допамин	4,3 (2,6–7,0)	< 0,0001
Дотация дополнительного кислорода	3,4 (1,5–7,7)	0,004
ИВЛ	3,1 (1,7–5,6)	< 0,0001

Для учреждений 3 уровня анализ логистической регрессии указал на достоверные предикто-

ры потребности в коррекции терапии: проведение ИВЛ (рост шансов потребности в коррекции терапии), масса тела при рождении менее 750 грамм, а также применение эпинефрина на момент осмотра ребенка реаниматологом транспортной бригады (табл. 11).

Таблица 11

Факторы, ассоциированные с потребностью в коррекции терапии в учреждениях 3 уровня

Параметр	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Эпинефрин	29,8 (2,9–312,3)	0,004
ИВЛ	5,5 (1,9–15,8)	0,001
Масса при рождении менее 750 грамм	3,1 (1,3–7,5)	0,013

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень медицинской помощи стационара является фактором, статистически значимо влияющим на исходы при различных заболеваниях и состояниях. Возможность поддерживать требуемый уровень медицинской помощи находится в прямой зависимости от «потока пациентов» в учреждении [10–16]. Рождение недоношенного новорожденного в организации несоответствующего уровня медицинской помощи увеличивает риск смерти даже в случае последующей эвакуации ребенка [4–6]. Несмотря на различия в техническом оснащении учреждений родовспоможения разных уровней, порядком оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология»») предполагается техническая возможность начать интенсивную терапию новорожденному ребенку в любом учреждении. Ключевым моментом, определяющим уровень оказываемой помощи и ее результат, является количество пациентов, которым проводится интенсивная терапия в учреждении, компетенции и опыт персонала [7, 8]. Различия возможностей интенсивной терапии учреждений разных уровней очевидны, однако для практических целей количественно выраженные различия в необходимости коррекции терапии между организациями разного уровня важны, поскольку от этого потенциально зависят тактические решения, последовательность выездов. Такого рода данные в литературе отсутствуют. Потенциально потребность в коррекции терапии силами транспортной бригады может быть рассмотрена в качестве инструмента мониторинга деятельности конкретных учреждений, что, в свою очередь, может стать дополнительным аналитическим инструментом реанимационно-консультативного центра, количественно выраженным описанием требуемого повышения уровня помощи конкретной медицинской организации. В исследуемой выборке наблю-

дали статистически значимые различия потребности коррекции терапии в учреждениях разного уровня. Важно заметить, что только для организаций 3 уровня масса тела при рождении менее 750 грамм оказалась статистически значимым предиктором потребности коррекции проводимой терапии (ОШ=3,1 95 %ДИ[1,3–7,5], $p = 0,013$). Пациенты с экстремально низкой массой тела имеют максимальную в сравнении с другими новорожденными заболеваемость и смертность [17, 18]. В организациях первого уровня, независимо от массы тела и гестационного возраста новорожденного, наблюдается максимальная потребность в коррекции проводимой интенсивной терапии, то есть в повышении уровня помощи.

Терапевтическая активность транспортной бригады на этапе предтранспортировки очень скудно освещена в литературе. J.B. Kronick et al. указывают на большой объем предтранспортировки силами транспортной бригады, обращая внимание на тот факт, что неонатальные пациенты по сравнению с педиатрическими требуют большего числа вмешательств. В 40 % случаев требовалась организация сосудистого доступа, в 20 % случаев выполняли введение дополнительного объема физраствора для коррекции гемодинамических нарушений. В среднем на одного неонатального пациента транспортной бригадой выполнено 3,56 действия, направленного на стабилизацию пациента [19]. M.G. Abdul Wahab et al. указывают, что 70 % пациентов потребовали дополнительных терапевтических вмешательств на этапе подготовки к трансферу [20]. В 78,2 % случаев потребовалось установить периферический сосудистый доступ, 40,4 % пациентов была выполнена интубация трахеи, 14,1 % пациентов эндотрахеально введен сурфактант, в 17,9 % случаев потребовались действия, направленные на стабилизацию гемодинамики (дополнительная волемическая нагрузка, назначение катехоламинов) [20].

Имеющиеся в литературе данные о сроках и составе предтранспортировки существенно отличаются по объему и структуре действий от наблюдаемых в исследуемой выборке. Сравнительно низкая потребность в корректирующих действиях транспортной бригады может быть связана с высоким уровнем стандартизации действий в исходной медицинской организации, а также с активным дистанционным консультированием, которое осуществляется с момента первого обращения специалиста исходной медицинской организации. Ни в одной работе не приведен анализ активности предтранспортировки в зависимости от уровня исходной медицинской организации. Известно, что активное дистанционное консультирование, включая телемедицинские технологии, позволяет статистически значимо улучшить клинические результаты в учреждении 2 уровня [21]. Имеется указание на тот факт, что уровень подго-

товки персонала исходных медицинских организаций демонстрирует обратную связь с потребностью в коррекции терапии, проводимой силами транспортной бригады [22].

Медикаментозную коррекцию гемодинамических нарушений нередко применяют в неонатальной интенсивной терапии. Сохраняется значительная вариабельность в определении показаний к началу терапии, доз и длительности терапии [23]. При этом успешность терапии шока является время-зависимой [24], а диагностические инструменты очень неоднозначны в своей точности [25]. По этой причине своевременность и адекватность терапии гемодинамических нарушений в учреждениях с низким уровнем помощи не всегда достижимы. Назначение катехоламинов для стабилизации гемодинамики на этапе предтранспортировки и во время транспортировки является нередким событием [26]. K.K.Y. Leung et al. указывают, что проведение постоянной инфузии катехоламинов при осуществлении межгоспитальной транспортировки новорожденных ассоциировано с развитием осложнений во время трансфера или в течение часа после его завершения с отношением рисков 2,51 [27]. В исследуемой нами выборке анализ логрегрессии показал, что потребность в медикаментозном управлении гемодинамикой является предиктором необходимости коррекции терапии в исходной медицинской организации, то есть индикатором необходимости повышения уровня помощи. С одной стороны, это может быть связано с отсутствием наиболее точных методов оценки гемодинамики [28] в учреждениях с низким уровнем помощи, с другой стороны – с объективными сложностями определения показаний к назначению гемодинамической поддержки и оценке эффективности проводимой терапии у новорожденных в отсутствии большого числа таких пациентов в небольшом учреждении [29].

Проведение того или иного варианта респираторной поддержки, а также коррекция ее параметров остаются важнейшими элементами предтранспортировки новорожденного [10]. Тяжесть респираторных нарушений и возможность их коррекции может быть оценена при помощи ряда измеряемых и расчетных показателей: среднее давление в дыхательных путях, сатурационный индекс оксигенации, отношение SpO_2/FiO_2 . Данные параметры применимы на этапе предтранспортировки и транспортировки новорожденных, обладают предиктивной ценностью в отношении значимых исходов [30–33]. В исследуемой нами выборке наблюдали статистически значимые различия между пациентами, находившимися в медицинских организациях разных уровней, по фракции применяемого кислорода, уровню пикового и среднего давления в дыхательных путях, сатурационному индексу оксигенации, отношению SpO_2/FiO_2 . Однако сфор-

мированная модель логистической регрессии не продемонстрировала предиктивной ценности этих параметров в отношении коррекции терапии в исходной медицинской организации различных уровней. Для учреждений 3 уровня статистически значимым предиктором потребности коррекции терапии стало проведение ИВЛ, для остальных медицинских организаций – проведение любого вида респираторной поддержки, включая дотацию дополнительного кислорода. Для специалиста медицинской организации с небольшим потоком пациентов проведение любого вида респираторной поддержки связано с трудностями адекватной оценки тяжести дыхательных нарушений и меньшей успешностью связанных с этим мануальных навыков [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объем интенсивной терапии, проводимой в исходной медицинской организации на момент прибытия транспортной бригады, может рассматриваться как фактор, ассоциированный с необходимостью коррекции терапии в рамках предтранспортировки, следовательно, указывает на возможную необходимость повышения уровня медицинской помощи. Выявлена ассоциация объема интенсивной терапии и потребности ее коррекции для медицин-

ских организаций различного уровня помощи:

1. Для учреждений 1 уровня проведение любого варианта респираторной поддержки, медикаментозная седация и проведение инфузии дофамина являются факторами, ассоциированным с необходимостью корректировать терапию в исходной медицинской организации.

2. Для медицинских организаций 2 уровня, не имеющих педиатрического (неонатального) реанимационного отделения, проведение любого варианта респираторной поддержки, медикаментозная седация и применение эпинефрина или дофамина ассоциированы с потребностью в коррекции терапии в исходной организации.

3. Для медицинских организаций 2 уровня, имеющих педиатрическое (неонатальное) реанимационное отделение, проведение любого варианта респираторной поддержки и применение дофамина или эпинефрина ассоциированы с потребностью в коррекции терапии, проводимой в исходной организации терапии.

4. Для учреждений 3 уровня проведение ИВЛ, масса при рождении менее 750 грамм, назначение эпинефрина ассоциированы с потребностью в коррекции терапии на этапе предтранспортировки.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Источник финансирования не заявлен.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не применимо.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding source is not stated.

Ethical review is not required.

Informed consent is not applicable.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Helenius K, Gissler M, Lehtonen L. Trends in centralization of very preterm deliveries and neonatal survival in Finland in 1987–2017. *Transl Pediatr.* 2019;8(3):227–232. <http://doi.org/10.21037/tp.2019.07.05>.
- Marlow N, Bennett C, Draper ES et al. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(3):F181–F188. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305555>.
- Hossain S, Shah PS, Ye XY et al. Canadian neonatal network; Australian and New Zealand neonatal network. outborns or inborns: Where are the differences? A comparison study of very preterm neonatal intensive care unit infants cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology.* 2016;109(1):76–84. <http://doi.org/10.1159/000441272>.
- Helenius K, Longford N, Lehtonen L et al. Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching. *BMJ.* 2019;367:l5678. <http://doi.org/10.1136/bmj.l5678>.
- Bartels DB, Wypij D, Wenzlaff P et al. Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(6):2206–2214. <http://doi.org/10.1542/peds.2005-1624>.
- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus And Newborn. Levels of neonatal care. *Pediatrics.* 2012;130(3):587–597. <http://doi.org/10.1542/peds.2012-1999>.
- Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB et al. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2007;356(21):2165–2175. <http://doi.org/10.1056/NEJMsa065029>.
- Chung JH, Phibbs CS, Boscardin WJ et al. The effect of neonatal intensive care level and hospital volume on mortality of very low birth weight infants. *Med Care.* 2010;48(7):635–644. <http://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3181d8e887>.
- Musialik-Swietlińska E, Bober K, Swietliński J et al. Evaluation of sick neonates' medical interventions in maternity units before transport to reference centres. *Med Wieku Rozwoj.* 2011;15(1):84–90. (In Polish).
- Мухаметшин Р.Ф., Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Курганский А.А. Прогнозирование необходимости в коррекции интенсивной терапии на этапе предтранспортировки новорожденных, нуждающихся в медицинской эвакуации. *Уральский медицинский журнал.* 2023;22(1):32–40. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-32-40>.
- Mukhametshin RF, Kovtun OP, Davydova NS, Kurganski AA. Predicting the need for intensive care correction during pre-

- transport stabilization of newborns, requiring medical evacuation. *Ural medical journal*. 2023;22(1):32–40. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-32-40>.
11. Шмаков А.Н., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. и соавт. Оказание реанимационной помощи детям, нуждающимся в межгоспитальной транспортировке (проект клинических рекомендаций). Альманах клинической медицины. 2018;46(2):94–108. <http://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-94-108>.
- Shmakov AN, Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV et al. Intensive care of children who require interhospital transport (a clinical guideline draft). *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):94–108. (In Russ.). <http://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-94-108>.
12. Морозова И.А., Якиревич А.С., Попов Н.Я. и соавт. Санитарно-авиационная скорая медицинская помощь новорожденным. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017;15(1):39–46.
- Morozova IA, Yakirevich AS, Popov NYa et al. Sanitary aviation emergency medical care for children in the neonatal period. *Neonatology: news, opinions, training*. 2017;15(1):39–46. (In Russ.).
13. Gould JB, Danielsen BH, Bollman L et al. Estimating the quality of neonatal transport in California. *J Perinatol*. 2013;33(12):964–970. <http://doi.org/10.1038/jp.2013.57>.
14. Jordán Lucas R, Boix H, Sánchez García L et al. Recommendations on the skills profile and standards of the neonatal transport system in Spain. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;94(6):420.e1–420.e11. <http://doi.org/10.1016/j.anpede.2021.02.006>.
15. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(9):992–1000. <http://doi.org/10.1001/jama.2010.1226>.
16. Amato L, Fusco D, Acampora A et al. Volume and health outcomes: evidence from systematic reviews and from evaluation of Italian hospital data. *Epidemiol Prev*. 2017;41(5–6 (Suppl 2)):1–128. <http://doi.org/10.19191/EP17.5-6S2.P001.100>.
17. Lianou L, Petropoulou C, Lipsou N, Bouza H. Difference in Mortality and Morbidity Between Extremely and Very Low Birth Weight Neonates. *Neonatal Netw*. 2022;41(5):257–262. <http://doi.org/10.1891/NN-2021-0015>.
18. Miyazawa T, Arahori H, Ohnishi S et al. Mortality and morbidity of extremely low birth weight infants in Japan. 2015. *Pediatr Int*. 2023;65(1):e15493. <http://doi.org/10.1111/ped.15493>.
19. Kronick JB, Frewen TC, Kissoon N et al. Pediatric and neonatal critical care transport: a comparison of therapeutic interventions. *Pediatr Emerg Care*. 1996;12(1):23–26. <http://doi.org/10.1097/00006565-199602000-00007>.
20. Abdul Wahab MG, Thomas S, Murthy P, Anbu Chakkarapani A. Factors affecting stabilization times in neonatal transport. *Air Med J*. 2019;38(5):334–337. <http://doi.org/10.1016/j.amj.2019.06.005>.
21. Makkar A, McCoy M, Hallford G et al. Evaluation of neonatal services provided in a level II NICU utilizing hybrid telemedicine: a prospective study. *Telemed J E Health*. 2020;26(2):176–183. <http://doi.org/10.1089/tmj.2018.0262>.
22. Kronick JB, Frewen TC, Kissoon N et al. Influence of referring physicians on interventions by a pediatric and neonatal critical care transport team. *Pediatr Emerg Care*. 1996;12(2):73–77. <http://doi.org/10.1097/00006565-199604000-00001>.
23. Dempsey E, Rabe H. The use of cardiotonic drugs in neonates. *clin perinatol*. 2019;46(2):273–290. <http://doi.org/10.1016/j.clp.2019.02.010>.
24. Spaggiari V, Passini E, Crestani S et al. Neonatal septic shock, a focus on first line interventions. *Acta Biomed*. 2022;93(3):e2022141. <http://doi.org/10.23750/abm.v93i3.12577>.
25. Schwarz CE, Dempsey EM. Management of neonatal hypotension and shock. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(5):101121. <http://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101121>.
26. Delacrétaz R, Fischer Fumeaux CJ, Stadelmann C et al. Adverse Events and Associated Factors During Intrahospital Transport of Newborn Infants. *J Pediatr*. 2022;240:44–50. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.074>.
27. Leung KKY, Lee SL, Wong MSR et al. Clinical outcomes of critically ill infants requiring interhospital transport to a paediatric tertiary centre in Hong Kong. *Pediatr Respir Crit Care Med*. 2019;3:28–35. http://doi.org/10.4103/prcm.prcm_6_19.
28. de Waal K, Kluckow M. Superior vena cava flow: Role, assessment and controversies in the management of perinatal perfusion. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(5):101122. <http://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101122>.
29. Singh Y, Katheria AC, Vora F. Advances in diagnosis and management of hemodynamic instability in neonatal shock. *Front Pediatr*. 2018;6:2. <http://doi.org/10.3389/fped.2018.00002>.
30. Mhanna MJ, Iyer NP, Piraino S, Jain M. Respiratory severity score and extubation readiness in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(6):523–528. <http://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.12.006>.
31. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Паршин Е.В., Нурмагамбетова Б.К. Предикторы полиорганной недостаточности у новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке. Скорая медицинская помощь. 2008;9(4):29–34.
- Alexandrovich YS, Pshenisnov KV, Parshin EV, Nurmagambetova BK. Predictors of multisystem organ failure at the newborns requiring interhospital transportation. *Emergency medical care*. 2008;9(4):29–34. (In Russ.).
32. Carvalho EB, Leite TRS, Sacramento RFM et al. Rationale and limitations of the SpO₂/FiO₂ as a possible substitute for PaO₂/FiO₂ in different preclinical and clinical scenarios. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2022;34(1):185–196. <http://doi.org/10.5935/0103-507X.20220013-pt>.
33. Khalesi N, Choobdar FA, Khorasani M et al. Accuracy of oxygen saturation index in determining the severity of respiratory failure among preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(14):2334–2339. <http://doi.org/10.1080/14767058.2019.1666363>.
34. Leone TA, Rich W, Finer NN. Neonatal intubation: success of pediatric trainees. *J Pediatr*. 2005;146(5):638–641. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.01.029>.

Сведения об авторах

Р.Ф. Мухаметшин

кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей №2, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии, rustamFM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4030-5338>

О.П. Ковтун

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, kovtun@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Н.С. Давыдова

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии, davidovaeka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

А.А. Курганский

старший преподаватель департамента радиоэлектроники и связи ИРИТ-РТФ, k-and92@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8891-4776>

Статья поступила в редакцию 30.06.2023; одобрена после рецензирования 07.11.2023; принята к публикации 06.11.2023.

Information about the authors

R.F. Mukhametshin

PhD (Medicine), Doctor of anaesthesiology and resuscitation, Head of the Department of Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Care of Newborns and Premature Babies No. 2, Associate Professor of the Department of Anaesthesiology, Resuscitation and Toxicology, rustamFM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4030-5338>

O.P. Kovtun

Doctor of Science (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, kovtun@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

N.S. Davydova

Doctor of Science (Medicine), Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care, Toxicology, davidovaeka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

A.A. Kurganski

Senior Lecturer of the Department of Radioelectronics and Telecommunications, k-and92@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8891-4776>,

The article was submitted 30.06.2023; approved after reviewing 07.11.2023; accepted for publication 06.11.2023.

Научная статья

УДК 616.98:578.834.1

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-31-42>

Оценка изменений структуры возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях реанимации и интенсивной терапии в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

О. Г. Малкова^{1✉}, О. Г. Машаева², Г. В. Собетова³, А. В. Орлов⁴, Р. Т. Рахимов⁵, Г. В. Втюрина⁶, М. В. Кистанкина⁷, О. А. Маркина⁸, А. В. Джапакова⁹, И. С. Юрьева¹⁰, А. В. Первушин¹¹

^{1, 8, 9, 10} Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

^{2, 6} Противотуберкулезный диспансер, Екатеринбург, Россия

^{3, 11} Центральная городская больница № 1, Екатеринбург, Россия

^{4, 5, 7} Центральная городская клиническая больница № 24, Екатеринбург, Россия

✉ olga.malkova@mail.ru

Аннотация

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) обострила проблему распространения и циркуляции в стационарах бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. **Цель работы** – провести оценку изменений микробного пейзажа и структуры основных возбудителей инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находившихся в различных эпидемиологических условиях во время пандемии, в сравнении с «доковидным» периодом. **Материалы и методы.** Проведено многоцентровое ретроспективное обсервационное когортное исследование на базе ОРИТ четырех стационаров. Проанализированы длительность пребывания пациентов в ОРИТ, частота использования и продолжительности ИВЛ, реанимационная летальность, результаты микробиологического исследования мокроты. **Результаты.** Увеличение количества пациентов ОРИТ в инфекционном госпитале во время пандемии сопровождалось ростом продолжительности реанимационного койко-дня в 2,5 раза и достоверно большей частотой использования ИВЛ (более чем в 3 раза) в 2020 и 2021 гг., повышением реанимационной летальности с 40 до 67 %. В противотуберкулезном диспансере реанимационный койко-день к 2021 г. увеличился в 2,5 раза по сравнению с 2019 г. Частота использования ИВЛ за указанный период снизилась с 99 до 36 %. Реанимационная летальность возросла с 4,1 % (2020 г.) до 11,1 % (2021 г.). Аналогичные показатели в ЦГКБ № 1 и СОКБ № 1 в 2019–2021 гг. принципиально не изменились в сравнении с «доковидным» периодом. У пациентов ОРИТ «красной зоны» увеличилось число положительных результатов микробиологического исследования мокроты. **Обсуждение.** Различия в изменениях микробного пейзажа объясняются состоянием эпидемиологической и микробиологической обстановки в каждом ОРИТ до и в период пандемии. Вероятные причины роста случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: увеличение числа пациентов с тяжелой сопутствующей патологией; специфичность терапии; высокая частота необоснованного использования антибиотиков; увеличение применения различных инвазивных устройств и ИВЛ; изменение структуры и укомплектования персонала, ненадлежащая гигиена рук, употребление неподходящих средств индивидуальной защиты, отсутствие методик их обработки. **Заключение.** В мокроте у пациентов ОРИТ «зеленой зоны» выявлено умеренное достоверное снижение числа неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ) к концу пандемии. В «красной зоне» отмечалось увеличение числа документированных ИНДП. Зарегистрированы достоверное снижение числа штаммов энтеробактерий и НФГОБ и значительный достоверный рост дрожжевых и плесневых грибов к концу пандемии. В стационарах с чередованием работы в «красной» и «зеленой» зонах отмечено увеличение доли НФГОБ и появление плесневых грибов в структуре возбудителей ИНДП. В мокроте преобладали преимущественно грамотрицательные бактерии и грибы: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, дрожжевые грибы рода *Candida*.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, бактерия, ИСМП, микробный пейзаж, антибиотикорезистентность

Для цитирования: Для цитирования: Малкова О.Г., Машаева О.Г., Собетова Г.В. с соавт. Оценка изменений структуры возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях реанимации и интенсивной терапии в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):31–42. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-31-42>

© Малкова О. Г., Машаева О. Г., Собетова Г. В., Орлов А. В., Рахимов Р. Т., Втюрина Г. В., Кистанкина М. В., Маркина О. А., Джапакова А. В., Юрьева И. С., Первушин А. В., 2023

© Malkova O. G., Mashayeva O. G., Sobetova G. V., Orlov A. V., Rakhimov R. T., Vtyurina G. V., Kistankina M. V., Markina O. A., Dzhapakova A. V., Yuryeva I. S., Pervushin A. V., 2023

Assessing changes in the pattern of healthcare-associated infectious agents in intensive care units during a novel coronavirus infection pandemic (COVID-19)

O. G. Malkova¹, O. G. Mashaeva², G. V. Sobetova³, A. V. Orlov⁴, R. T. Rakhimov⁵, G. V. Vtyurina⁶,
M. V. Kistankina⁷, O. A. Markina⁸, A. V. Dzhapakova⁹, I. S. Yuryeva¹⁰, A. V. Pervushin¹¹

^{1, 8, 9, 10} Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No 1, Ekaterinburg, Russia

^{2, 6} Antituberculous dispensary, Ekaterinburg, Russia

^{3, 11} Central City Hospital No 1, Ekaterinburg, Russia

^{4, 5, 7} Central City Clinical Hospital No 24, Ekaterinburg, Russia

✉ olga.malkova@mail.ru

Abstract

Introduction The novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic has been a major challenge to the global healthcare system, affecting more than 32 million patients worldwide. Unprecedented anti-epidemic measures carried out in hospitals allowed clinicians to hope for a decrease of hospital infection, however, the pandemic exacerbated the problem of the spread and circulation of multidrug-resistant bacteria in hospitals. **The goal of study** to conduct a comparative assessment of changes in the microbial landscape and the level of antibiotic resistance of the main pathogens of lower respiratory tract infections in ICU patients who were in different epidemiological conditions during the COVID-19 pandemic in comparison with the “pre-Covid” period.

Materials and methods. A multicenter retrospective observational cohort study was conducted, which included the ICU of 4 hospitals in Yekaterinburg, which were in different epidemiological situations during the COVID-19 pandemic, as well as a comparative analysis of the length of stay of patients in the ICU, the frequency and duration of mechanical ventilation, the resuscitation mortality rate, and also the results of microbiological examination of sputum with an assessment of the structure of pathogens and the level of their antibiotic resistance. **Results.** The structure of pathogens in sputum in ICU patients of the “green zone” has not fundamentally changed. In the “red zone” there was an increase in the number of documented infections of the lower respiratory tract and blood flow, while hospitals showed differences in changes in the microbial landscape. The microbiological situation in the ICU of the “red zone” was characterized by a decrease in the number of isolated strains of Enterobacterales and non-fermenting Gram-negative bacteria by the end of the pandemic, as well as a significant increase fungi in sputum. In hospitals, where there was an alternation of periods of work in the “red” and “green” zones, there was a decrease of Enterobacterales, an increase in non-fermenting Gram-negative bacteria and a fungi. Among the microflora isolated by bacteriological methods in patients with COVID-19, gram-negative bacteria and fungi predominated, mainly Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii and fungi of the Candida spp. A significant increase in the proportion of fungi in sputum was noted in ICU patients in infectious diseases hospitals during the pandemic period. An increase in the level of antibiotic resistance of the main pathogens of lower respiratory tract infections was revealed with the appearance of multi-resistant and extremely resistant strains of Klebsiella pneumoniae and Acinetobacter baumannii. **Discussion.** Changes in the microbial landscape may indirectly reflect the features of immune damage in patients with a new coronavirus infection COVID-19, which, combined with the severity of the disease and the characteristics of its therapy, led to an increase in complications in the form of a secondary bacterial infection. The reasons for the increase in HAI cases include: an increase in the number of patients with severe comorbidities in an artificial closed ecosystem - the “red zone”; features of the methods of treatment (glucocorticosteroids, genetically engineered biological products - IL-6 inhibitors, etc.); high frequency of unreasonable use of antibacterial drugs; increase in the duration of use of various invasive devices and mechanical ventilation; changing the structure and practice of staffing hospitals, increasing the number of inexperienced medical workers and volunteers; inadequate hand hygiene, use of unsuitable individual protection means with a lack of developed methods for their processing in the new conditions. **Conclusion** The results obtained indicate the importance of the work of a multidisciplinary with a microbiologist, epidemiologist, clinical pharmacologist in order to improve the quality of care for patients, especially in a difficult epidemiological situation. Surveillance over the spread of HAI pathogens should be attributed to the most progressive form of anti-epidemic activity. Microbiological monitoring and its results can serve as the basis for making managerial decisions to combat and prevent hospital infections. It is the main method for assessing the etiology, phenotype, mechanisms of resistance to antimicrobial drugs, allows you to identify epidemiological relationships between diseases, reasonably prescribe antibiotic therapy, and conduct targeted purchases of drugs (antibiotics) for the needs of this hospital.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, bacteria, healthcare-associated infections, microbial landscape, antibiotic resistance

For citation:

Malkova OG, Mashaeva OG, Sobetova GV et al. Assessing changes in the pattern of healthcare-associated infectious agents in intensive care units during a novel coronavirus infection pandemic (COVID-19). *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):31–42. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-31-42>

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) явилась серьезным испытанием для системы здравоохранения, затронув более 32 млн пациентов во всем мире. Высокий эпидемиологический потенциал вируса показал необходимость в развертывании специально оборудованных инфекционных госпиталей для лечения пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [1]. Принципы формирования инфекционных госпиталей были основаны на разделении на «красную» (грязную) и «зеленую» (чистую) зоны, что эпидемиологически оправдано с точки зрения внутрибольничного распространения SARS-CoV-2, в первую очередь, среди медицинского персонала¹.

Беспрецедентные противоэпидемические мероприятия, проводимые в стационарах, позволили клиницистам надеяться на снижение распространения госпитальной инфекции и частоты выделения наиболее устойчивых штаммов микроорганизмов в госпиталях, однако пандемия обострила проблему распространения и циркуляции в стационарах бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Следует признать, что в таких госпиталях возникали условия для формирования искусственно созданной закрытой экосистемы, в которой находятся как пациенты, которым проводят широкий спектр лечебно-диагностических манипуляций, часто инвазивных и достаточно агрессивных, так и медицинский персонал [2]. Использование средств индивидуальной защиты персонала, применение нескольких пар медицинских перчаток, отсутствие методик обработки комбинезонов и перчаток в условиях длительного пребывания персонала в «грязной» зоне, длительность рабочей смены и существенные перегрузки в работе, связанные с нехваткой персонала, приводили к нарушению технологий профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), снижению мер профилактики и контроля госпитальных инфекций, что, в свою очередь, активировало циркуляцию возбудителей ИСМП вирусной и бактериальной природы [2, 3]. Следует признать, что уровень использования антибиотиков у пациентов с COVID-19 был значительно выше, чем частота подтвержденных вторичных инфекций [4–6].

Сложившиеся условия привели к селекции и росту резистентных штаммов возбудителей [7], особенно среди пациентов ОРИТ, поскольку общеизвестно, что частота бактериальной инфекции в таких отделениях выше, чем в палатах смешанного типа [8–11]. Как правило, респираторные вирусные инфекции сами являются фактором риска при-

соединения бактериальных ко-инфекций, которые увеличивают тяжесть заболевания и смертность. Нельзя исключать и влияние используемых при коронавирусной инфекции методов лечения: ИВЛ, применение глюкокортикостероидов, генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов интерлейкина-6 и др.), что многократно повышает риск развития вторичной инфекции [12]. Например, по данным Национальной сети безопасности здравоохранения США, в 2020 г. в сравнении с 2019 г. в стационарах отмечен значительный рост числа катетер-ассоциированных инфекций (КАИ) и вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП) при умеренном росте инфекций мочевыводящих путей (ИМВП). Среди возбудителей КАИ преобладал MRSA [13]. По данным V.D. Rosenthal et al. в странах с низким и средним уровнем дохода пандемия НКВИ ассоциировалась с увеличением КАИ (RR = 1,85, $p = 0,0006$) и ВАП (RR = 1,29, $p = 0,1$), отсутствием достоверного увеличения ИМВП (RR=1,14, $p = 0,69$), ростом продолжительности госпитализации (RR = 1,21, $p < 0,0001$) и уровня смертности (RR = 1,42, $p < 0,0001$) [14]. M. Polly et al. сообщили о росте в госпиталях Бразилии за период пандемии на 23 % ($p < 0,005$) количества ИСМП, вызванных полирезистентными патогенами. При этом отмечено увеличение ИСМП на 108 % вне ОРИТ и на 42 % в ОРИТ, что ассоциировалось с ростом карбапенем-резистентных штаммов *Acinetobacter baumannii* (+42 %, $p = 0,001$) и MRSA (+46,2 %, $p = 0,04$), а также со снижением числа карбапенем-резистентных штаммов энтеробактерий (-26,4 %, $p = 0,002$) и *Pseudomonas aeruginosa* (-44,2 %, $p = 0,003$) в условиях ОРИТ [15].

Сочетание вирусной и лекарственной иммуносупрессии, вероятно, повышает восприимчивость пациентов к вторичным инфекциям [16–19], поэтому вирусные пневмонии, вызванные SARS-CoV-2, нередко осложняются присоединением таких патогенов как *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, а также грибковых инфекций, в том числе легочного аспергиллеза [12; 20–25].

Цель работы – провести оценку изменений микробного пейзажа и структуры основных возбудителей инфекции нижних дыхательных путей у пациентов ОРИТ, которые находились в различных эпидемиологических условиях в период пандемии COVID-19, в сравнении с «доковидным» периодом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является многоцентровым ретроспективным когортным, в нем приняли участие ОРИТ четырех стационаров Екатеринбурга. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, исправленной Генеральной Ассамблеей WMA в октябре 2013 г. В исследовании применяли описательные эпидемиологические, бактериологические и статистические методы исследования. Источники

¹ МР 3.1.0229-21. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Рекомендации по организации противоэпидемических мероприятий в медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (подозрение на заболевание) в стационарных условиях). Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/573382386>

извлечения данных: годовые статистические отчеты за 2019–2021 гг.; результаты бактериологических исследований, полученные из лабораторий в обезличенном виде за 2019–2021 гг. Принимая во внимание дизайн исследования и источники получения данных, одобрения этического комитета на проведение исследования не потребовалось. Данные представлены в виде абсолютных и относительных величин (%).

Центральная городская клиническая больница № 24 (ЦГКБ № 24), которая до пандемии являлась многопрофильным стационаром с проведением круглосуточной помощи пациентам терапевтического, неврологического, хирургического и травматологического профиля, на протяжении всего периода пандемии оказывала помощь пациентам, инфицированным SARS-CoV-2, находясь в «красной зоне» и являясь инфекционным госпиталем. Свердловская областная клиническая больница № 1 (СОКБ № 1) находилась в «зеленой зоне», оказывая плановую и круглосуточную неотложную помощь пациентам терапевтического, неврологического, хирургического и травматологического профиля без признаков инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Противоэпидемические меры по предотвращению инфицирования работников стационара и пациентов были приняты в соответствии с новыми условиями и методическими рекомендациями². В стационаре были выделены помещения («красная зона»), где находились пациенты с подозрением или с подтвержденной НКВИ до момента перевода их в инфекционный госпиталь.

Два стационара, Центральная городская клиническая больница № 1 (ЦГКБ № 1) и Противотуберкулезный диспансер (ПТД), в течение периода пандемии были перепрофилированы в «красную зону» дважды в условиях нарастания эпидемической волны и увеличения количества пациентов, инфицированных COVID-19. В период отсутствия необходимости в разворачивании дополнительных инфекционных коек ОРИТ ЦГКБ № 1 оказывал круглосуточную медицинскую помощь пациентам хирургического, неврологического и терапевтического профиля, а ОРИТ ПТД – плановую помощь пациентам хирургического (торакального) профиля.

Количество пациентов в ОРИТ (РАО) ЦГКБ № 24 увеличилось на 10 % в 2020 г. и на 33 % в 2021 г. (табл. 1). В СОКБ № 1 количество реанимационных пациентов снизилось на 36 % в 2020 г., вернувшись в 2021 г. к «доковидным» показателям за счет увеличения потока неотложных пациентов из Екатеринбурга и сохранения объемов оказания плановой помощи населению Свердловской области. В стационарах ПТД и ЦГКБ № 1 зафиксировано снижение общего количества пациентов и пациентов, прошедших через реанимационные койки в период пандемии COVID-19, в сравнении с «доковидным» периодом.

² Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/573382386>

Таблица 1

Количество пациентов, госпитализированных в ОРИТ стационаров Екатеринбурга в период 2019–2021 гг.

Год	Красная зона	«Красная зона» ↔ «Зеленая зона»		Зеленая зона
	ЦГКБ № 24	ПТД	ЦГКБ № 1	СОКБ № 1
До пандемии COVID-19				
2019	1720	699	3162	7676
В период пандемии COVID-19				
2020	1920	346	256	4884
2021	2583	505	298	7070

Проведен анализ продолжительности пребывания пациентов в ОРИТ, частоты и продолжительности использования ИВЛ, показателя реанимационной летальности, а также результатов микробиологического исследования мокроты с оценкой изменений структуры возбудителей инфекций нижних дыхательных путей в «доковидный» период (2019 г.) и на момент окончания основного этапа пандемии в Екатеринбурге (2021 г.).

Сбор биоматериала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж) осуществляли у пациентов ОРИТ в одноразовые стерильные контейнеры и доставляли его в микробиологическую лабораторию не позднее 2 ч. с момента сбора. Посев на питательные среды и все исследования по выделению и идентификации проводили с использованием общепринятых бактериологических методик. Для идентификации применяли разрешенные к применению в РФ питательные среды, тест-системы, а также одноразовые карты автоматической системы Vitec 2 Compaq для видовой идентификации клинически значимых бактерий, дрожжевых грибов и дрожжеподобных микроорганизмов.

Статистический анализ в нашей работе имеет ряд ограничений в виду того, что включенные данные по продолжительности пребывания пациентов в ОРИТ и длительности ИВЛ извлечены из годовых отчетов в виде средних величин, а показатель реанимационной летальности в виде относительной величины (%), поэтому эти показатели статистической обработке не подвергались. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2010 и Google Colab (Python 3.0 и пакет статистических инструментов Scipy.Stats). Сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Увеличение количества пациентов ОРИТ, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, в ЦГКБ № 24 сопровождалось увеличением продолжительности реанимационного койко-дня в 2,5 раза, достоверно большей частотой использования ИВЛ (более чем в 3 раза) в 2020 г. ($p = 0,001$) и в 2021 г. ($p = 0,000$) в

сравнении с «доковидным» периодом, без роста продолжительности ИВЛ, а также увеличением реанимационной летальности с 40 до 67 % (табл. 2).

В ПТД показатель реанимационного койко-дня увеличился к 2021 г. в сравнении с 2019 г. в 2,5 раза. Частота использования ИВЛ снизилась достоверно к 2021 г. с 99 % до 36 % в сравнении с 2019 г. ($p = 0,000$). Уровень реанимационной летальности составил 4,1 % в 2020 г. и 11,1 % в 2021 г. Отсутствие реанимационной летальности в «доковидный» период объясняется тем, что в данном ОРИТ находились пациенты после плановых торакальных хирургических вмешательств.

Показатели, характеризующие пациентов ОРИТ в ЦГКБ № 1 и СОКБ № 1, принципиально за период 2019–2021 гг. не изменились, за исключением снижения общего количества реанимационных пациентов в первую волну пандемии COVID-19 в 2020 году. Достоверное повышение частоты использования ИВЛ у реанимационных пациентов СОКБ № 1 на 7 % в 2020 г. ($p = 0,000$) с последующим достоверным снижением на 4 % ($p = 0,000$) в 2021 г. в сравнении с 2019 г. связано, вероятно, с ростом числа неотложных больных в 2020 г.

Таблица 2

Характеристика пациентов ОРИТ

Показатели		ЦГКБ № 24			p	ПТД			p	ЦГКБ № 1			p	СОКБ № 1			p
		2019	2020	2021		2019	2020	2021		2019	2020	2021		2019	2020	2021	
		1	2	3		1	2	3		1	2	3		1	2	3	
Общее количество больных в ОРИТ		1720	1920	2583	-	691	346	505	-	3162	2248	3215	-	7676	4884	7070	-
Количество больных на ИВЛ	абс.	204	875	1013	-	685	288	184	-	2506	1706	2649	-	2417	1886	1971	-
	%	12	46	39	$P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}=0,000$	99	83	36	$P_{1-2}=0,077$ $P_{1-3}=0,000$	79	76	82	$P_{1-2}=0,309$ $P_{1-3}=0,308$	32	39	28	$P_{1-2}=0,000$ $P_{1-3}=0,000$
Сред. к/д в ОРИТ, сут.		2,8	3,4	7,2	-	2,2	3,8	5,5	-	1,9	1,9	1,9	-	1,7	1,9	1,6	-
Сред. к/д ИВЛ, сут.		5,4	3,5	4,5	-	2,0	2,7	3,1	-	0,6	1,0	1,0	-	3,2	3,1	3,2	-
Летальность, %		40	43	67	-	0	4	11	-	18	17	18	-	5	8	9	-
		«Красная» зона				«Красная» зона ↔ «Зеленая» зона						«Зеленая» зона					

Примечание: p – достоверность изменений частоты использования ИВЛ у пациентов ОРИТ в сравнении с «доковидным» периодом.

Динамика изменений количества положительных результатов при проведении микробиологического обследования мокроты (бронхоальвеолярного лаважа) у реанимационных пациентов представлена в табл. 3. У пациентов ОРИТ «красной зоны» (ЦГКБ № 24) отмечался закономерный достоверный рост числа положительных результатов микробиологического исследования мокроты в 2020 и в 2021 гг. в сравнении с «доковидным» периодом ($p = 0,000$), что, вероятно, связано с увеличением числа пациентов с инфекцией дыхательных путей – вирусной или вирусно-бактериальной пневмонией, частотой использования ИВЛ, характером проводимой терапии.

В стационарах, которые непостоянно находи-

лись в «красной зоне» отмечена разнонаправленная динамика: у пациентов ОРИТ ПТД выявлен достоверный рост этого показателя в сравнении с «доковидным» периодом ($p = 0,000$), а в ЦГКБ № 1 – достоверное снижение частоты выделения возбудителей из мокроты в 2021 г. в сравнении с 2019 г. ($p = 0,000$).

Частота выделения патогенов из мокроты (бронхоальвеолярного лаважа) у пациентов ОРИТ СОКБ № 1 также была достоверно выше в 2020–2021 гг. в сравнении с 2019 г. ($p = 0,000$), что, возможно, связано в большей степени с изменением структуры реанимационных пациентов и увеличением доли экстренных пациентов в период пандемии.

Таблица 3

Количество положительных результатов микробиологического исследования мокроты (бронхоальвеолярного лаважа) у пациентов ОРИТ

Стационар	Общее количество больных, абс.			Количество положительных результатов						p
	2019	2020	2021	2019		2020		2021		
				1		2		3		
				абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ЦКГБ № 24	1720	1920	2583	383	22,3	569	29,9*	1835	71	$P_{1-2} = 0,000$ $P_{1-3} = 0,000$

Стационар	Общее количество больных, абс.			Количество положительных результатов						p
	2019	2020	2021	2019		2020		2021		
				1		2		3		
				абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ПТД	691	346	505	18	2,6	68	19,7	212	42	$P_{1-2} = 0,000$ $P_{1-3} = 0,000$
ЦГКБ № 1	3162	2248	3215	118	3,7	н/д	н/д	66	2,1	$P_{1-3} = 0,000$
СОКБ № 1	7676	4884	7070	858	11,2	836	17	1081	15,3	$P_{1-2} = 0,000$ $P_{1-3} = 0,000$

Примечание: *p – достоверность изменений доли положительных результатов микробиологического обследования у пациентов ОРИТ в сравнении с «доковидным» периодом.

При проведении анализа идентифицированных из мокроты бактерий, возбудителей ко-инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), было выявлено следующее. Во всех стационарах к 2021 г. отмечено снижение частоты выделения энтеробактерий из мокроты у реанимационных пациентов в период пандемии COVID-19 в сравнении с «доковидным» периодом (рис. 1). Достоверное изменение этого показателя выявлено только у пациентов ЦГКБ № 24: в 2019 г. в мокроте на долю энтеробактерий приходилось 42,3 % (162 культуры

из 383), а в 2021 г. – 22,7 % (416 штаммов из 1835), $p = 0,000$.

Среди энтеробактерий ведущим патогеном (> 60 %) во всех стационарах являлась *Klebsiella pneumoniae*. За период 2019–2021 гг. отмечали следующую динамику изменений доли *Klebsiella pneumoniae* среди представителей этой группы: с 87 % до 60 % – у пациентов ОРИТ ЦГКБ № 1 ($p = 0,710$), с 60 % до 75 % – в ЦГКБ № 24 ($p = 0,168$), с 73 % до 88 % – в СОКБ № 1 ($p = 0,146$), с 60 % до 57 % ($p = 0,727$) – у пациентов ОРИТ ПТД.

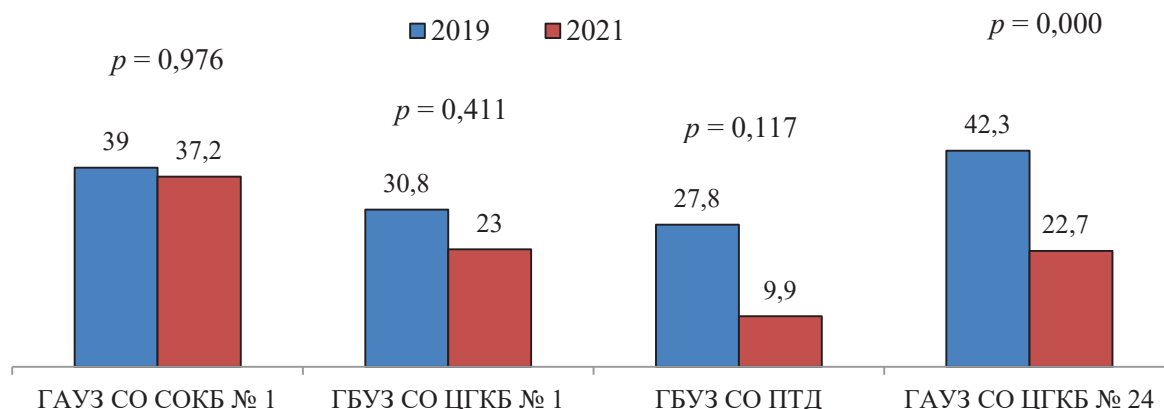


Рис. 1. Частота выделения *Enterobacteriales* (%) в мокроте у пациентов ОРИТ стационаров Екатеринбурга

У реанимационных пациентов инфекционно-го госпиталя (ЦГКБ № 24) выявлено также достоверное снижение доли неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ) в мокроте с 36,3 % (139 штаммов из 383 выделенных культур) до 17,2 % (316 штаммов из 1835 выделенных культур), $p = 0,000$ (рис. 2), среди которых на долю *Acinetobacter baumannii* приходилось 59 % в 2019 г. и 64,8 % в 2021 г., а на долю *Pseudomonas aeruginosa* – 41 % в 2019 г. и 22,8 % в 2021 г.

У пациентов ПТД в 2019 г. случаев выделения НФГОБ в мокроте не было (рис. 2). В 2021 г. на долю НФГОБ пришлось уже 13,2 % (28 штаммов из 212 выделенных культур), среди которых 8 % – *Stenotrophomonas maltophilia*, 2,4 % – *Acinetobacter baumannii* и менее 1 % – *Pseudomonas aeruginosa*.

В мокроте пациентов ОРИТ ЦГКБ № 1 доля выделенных штаммов НФГОБ в структуре возбудителей инфекции нижних дыхательных путей достоверно выросла с 9,6 % в 2019 г. (10 штаммов из 104 выделенных культур) до 35 % в 2021 г. (13 из

37), $p = 0,001$ (рис. 2). В 2019 г. доля *Acinetobacter baumannii* в структуре патогенов составила 2,9 %, *Pseudomonas aeruginosa* – 2,9 %, *Stenotrophomonas maltophilia* – 3,8 %, а в 2021 г. – 29,7 %, 5,4 % и 0 % соответственно.

У реанимационных пациентов СОКБ № 1 также выявлено достоверное умеренное снижение доли НФГОБ в структуре возбудителей ИНДП: в 2019 г. – 411 штаммов из 858, в 2021 г. – 341 из 833 выделенных культур, $p = 0,005$ (рис. 2). На долю *Acinetobacter baumannii* пришлось 53,8 % в 2019 г. и 60,9 % в 2021 г., на долю *Pseudomonas aeruginosa* – 38,9 % и 33,5 % соответственно.

Обращает на себя внимание значительное увеличение доли дрожжевых и плесневых грибов в структуре возбудителей ИНДП у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 (рис. 3). В инфекционном госпитале (ЦГКБ № 24) этот показатель достоверно увеличился с 8,1 % (31 штамм из 383 выделенных культур) до 36,4 % (668 штамма из 1835 выделенных культур), $p = 0,000$.

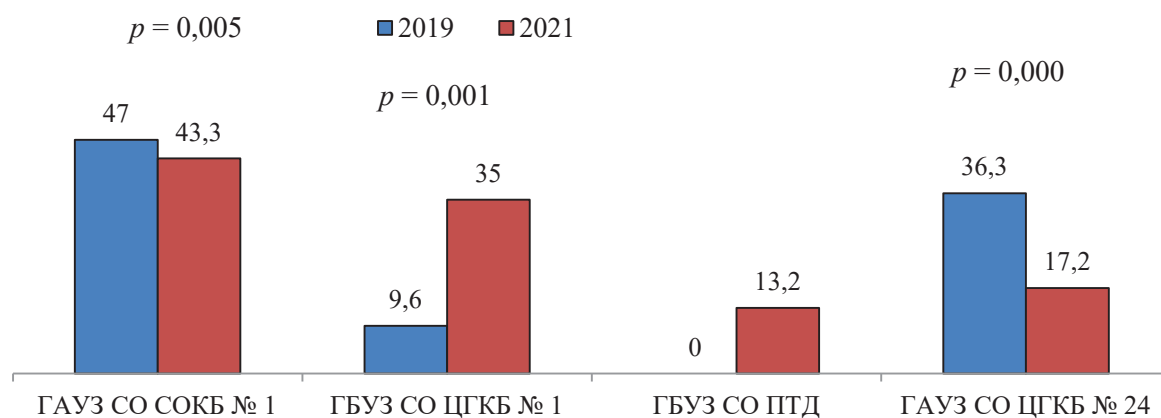


Рис. 2. Частота выделения НФГОВ (%) в мокроте у пациентов ОРИТ стационаров Екатеринбурга

У пациентов ПТД также выявлено достоверное увеличение общего числа выделенных культур грибов (5 из 14 в 2019 г. против 111 из 118 в 2021 г.) в мокроте: 27,8 % против 52,4 %, $p = 0,000$ (рис. 3).

В СОКБ № 1 и ЦГКБ № 1 достоверного роста доли грибов среди возбудителей инфекций дыхательных путей на протяжении 2019–2021 гг. не выявлено.

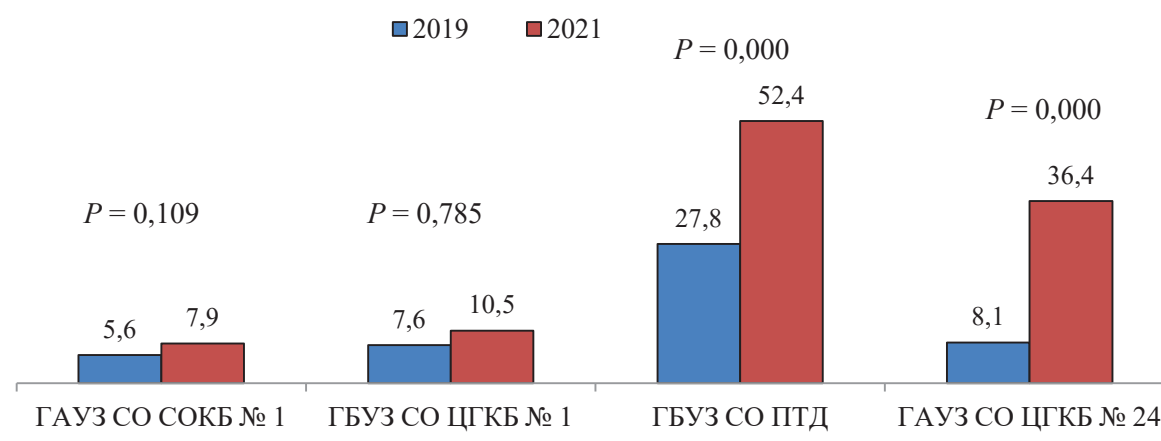


Рис. 3. Частота выделения грибов (%) в мокроте у пациентов ОРИТ стационаров Екатеринбурга

Анализ структуры возбудителей грибковых ИНДП показал преобладание грибов рода *Candida albicans*. У пациентов ОРИТ ЦГКБ № 24 отмечено за период пандемии достоверное увеличение в структуре положительных результатов микробиологического исследования мокроты дрожжевых грибов и рода *Candida albicans*, и рода *Candida non-albicans* к 2021 г. в сравнении с «доковидным» периодом (табл. 4). Кроме того у

пациентов ОРИТ ЦГКБ № 24 и ПТД в 2021 г. в мокроте были также выделены по 6 культур *Aspergillus spp.* Несмотря на рост общего числа выделенных культур грибов в мокроте у пациентов ОРИТ ПТД, достоверных изменений в структуре дрожжевых грибов не выявлено. В СОКБ № 1 отмечен умеренный достоверный рост доли *Candida albicans* в мокроте в 2020 г. ($p = 0,000$) и 2021 г. ($p = 0,031$) в сравнении с 2019 г.

Таблица 4

Структура дрожжевых грибов в мокроте пациентов ОРИТ

Стационар	Количество штаммов возбудителей грибковых инфекций													
	Candida albicans,						p	Candida non-albicans						p
	2019		2020		2021			2019		2020		2021		
	1		2		3			1		2		3		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ЦГКБ № 24	25	6,5	103	18,1	528	28,8	$P_{1-2} = 0,000$ $P_{1-3} = 0,000$	6	1,6	7	1,2	134	7,3	$P_{1-2} = 0,878$ $P_{1-3} = 0,045$

Стационар	Количество штаммов возбудителей грибковых инфекций													
	Candida albicans,						p	Candida non-albicans						p
	2019		2020		2021			2019		2020		2021		
	1		2		3			1		2		3		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ПТД	3	16,7	28	41,2	57	26,9	$P_{1-2} = 0,099$ $P_{1-3} = 0,504$	2	11,1	9	13,2	46	21,7	$P_{1-2} = 1,000$ $P_{1-3} = 0,448$
ЦГКБ № 1	н/д													
СОКБ № 1	44	5,1	98	11,7	83	7,7	$P_{1-2} = 0,000$ $P_{1-3} = 0,031$	4	0,5	2	0,2	2	0,2	$P_{1-2} = 0,706$ $P_{1-3} = 0,487$

Примечание: * p – достоверность изменений количества выделенных штаммов дрожжевых грибов в мокроте у пациентов ОРИТ в сравнении с «доковидным» периодом.

Динамика изменений структуры возбудителей ИНДП у реанимационных пациентов инфекционного госпиталя ЦГКБ № 24 в целом представлена на рис. 4. На протяжении 2019–2021 гг. доминируют грамотрицательные бактерии (энтеробактерии и НФГОБ) и грибы. В 2021 г. в сравнении с 2019 г. отмечено увеличение среди возбудителей инфекций нижних дыхательных путей представителей грам положительной бактериальной флоры – стафилококков и энтерококков.

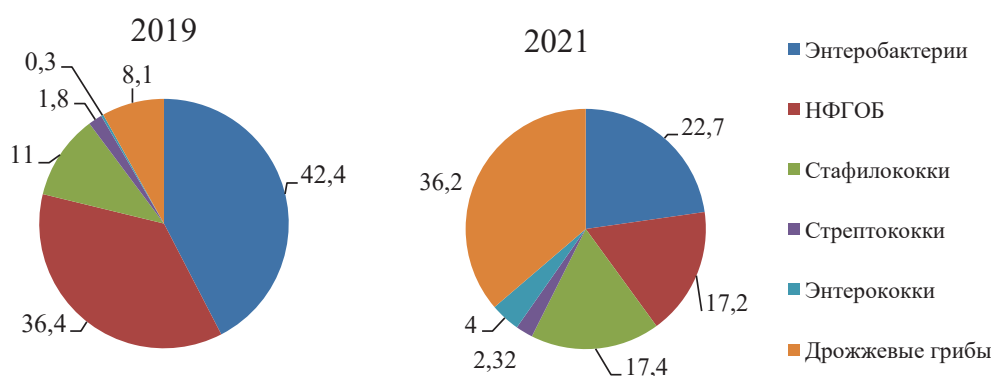


Рис. 4. Динамика изменений структуры возбудителей инфекции нижних дыхательных путей (%) у пациентов ОРИТ ЦГКБ № 24

Наибольшие изменения за период пандемии в сравнении с «доковидным» периодом в структуре микробного пейзажа мокроты выявлены у пациентов ОРИТ ПТД (рис. 5): наряду с «привычными» для данного локального микробиологи-

ческого «пейзажа» возбудителями ИСМП (стафилококки, энтеробактерии, дрожжевые грибы) в «постковидном» периоде отмечено появление стрептококков, энтерококков, НФГОБ, плесневых грибов.

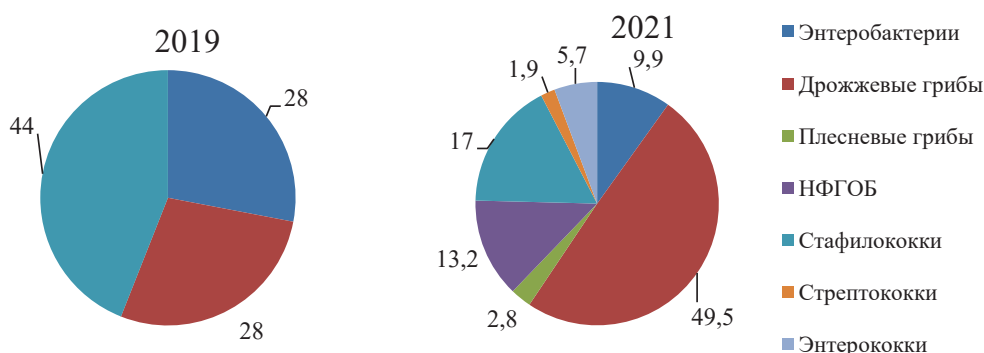


Рис. 5. Динамика изменений структуры возбудителей инфекции нижних дыхательных путей (%) у пациентов ОРИТ ПТД

Микробный пейзаж возбудителей ИНДП у пациентов ОРИТ ЦГКБ № 1 также характеризовался ростом

грамположительной флоры, а именно достоверным ростом доли НФГОБ с 9,6 % в 2019 г. до 35,1 %

в 2021 г., представленных в основном *Acinetobacter baumannii* (рис. 6). Кроме того, следует отметить уве-

личение доли стафилококков и стрептококков среди возбудителей респираторных инфекций.

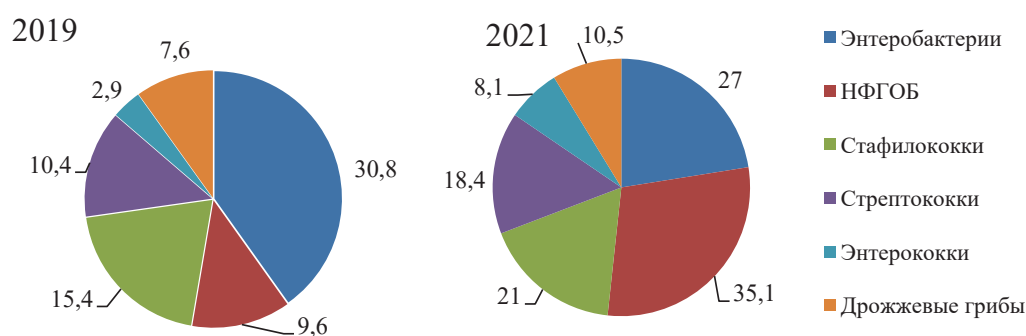


Рис. 6. Динамика изменений структуры возбудителей инфекции нижних дыхательных путей (%) у пациентов ОРИТ ЦГКБ № 1

Принципиальных изменений в микробном пейзаже возбудителей ИНДП у пациентов ОРИТ СОКБ

№ 1 выявлено не было (рис. 7), но также отмечено увеличение доли стафилококков.

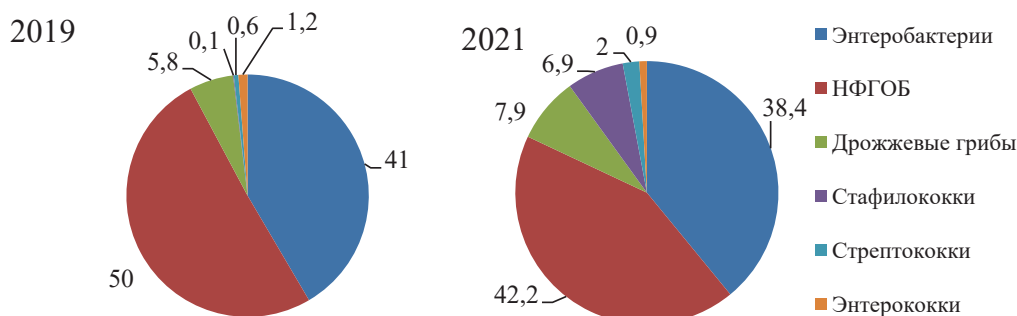


Рис. 7. Динамика изменений структуры возбудителей инфекции нижних дыхательных путей (%) у пациентов ОРИТ СОКБ № 1

Кроме того, пандемия COVID-19 ассоциировалась со снижением числа документированных инфекций кровотока у пациентов всех ОРИТ к 2021 г. в сравнении с 2019 г. (табл. 5) с достоверными от-

личиями в ЦГКБ № 24 (60 штаммов из 197 в 2019 г. против 366 положительных гемокультур из 1633 в 2021 г., $p = 0,015$) и в СОКБ № 1 (152 штамма из 928 в 2019 г. против 112 из 892 в 2020 г., $p = 0,025$).

Таблица 5

Количество положительных микробиологических результатов при исследовании гемокультуры

Стационар	Общее количество проб, абс.			Количество положительных результатов						p
	2019	2020	2021	2019		2020		2021		
				1		2		3		
				абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ЦКГБ № 24	197	390	1633	60	30,5	132	33,8	366	22,4	$P_{1-2} = 0,463$ $P_{1-3} = 0,015$
ПТД	14	4	1	2	14,3	0	0	0	0	-
ЦГКБ № 1	309	н/д	134	100	32,4	н/д	н/д	37	27,6	$P_{1-3} = 0,378$
СОКБ № 1	928	892	1301	152	16,4	112	12,6	250	19,2	$P_{1-2} = 0,025$ $P_{1-3} = 0,097$

Примечание: * p – достоверность изменений количества выделенных штаммов дрожжевых грибов в мокроте у пациентов ОРИТ в сравнении с «доковидным» периодом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях пандемии искусственно созданная замкнутая экосистема инфекционных госпиталей для лечения пациентов с COVID-19 создает условия для активной циркуляции госпитальных штаммов микроорганизмов, а также селекции среди них па-

тогенов с множественной лекарственной устойчивостью. Наши данные подтверждают аналогичные заключения отечественных и зарубежных исследователей.

Изменения микробного пейзажа косвенно могут отражать особенности повреждения иммуни-

тета у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, которое в сочетании с тяжестью заболевания и особенностями его терапии, приводит к росту осложнений в виде присоединения вторичной бактериальной инфекции, вызванной, в том числе, возбудителями ИСМП. Различия в изменениях микробного пейзажа можно объяснить исходным локальным состоянием эпидемиологической и микробиологической обстановки в каждом конкретном ОРИТ (РАО) до и в период пандемии.

К возможным причинам роста случаев ИСМП можно отнести: увеличение числа пациентов с тяжелой сопутствующей патологией в искусственной закрытой экосистеме, которой по своей сути является «красная зона»; особенности методов лечения НКВИ (ГКС, генно-инженерные биопрепараты – ингибиторы ИЛ-6 и т.п.); высокую частоту необоснованного использования антибактериальных препаратов; увеличение продолжительности использования различных инвазивных устройств и ИВЛ; изменение структуры и практики укомплектования персоналом госпиталей, ненадлежащая гигиена рук, использование неподходящих средств индивидуальной защиты с отсутствием разработанных методик их обработки в новых условиях.

Дизайн нашего исследования имеет определенные ограничения, поскольку носит наблюдательный характер и по своей доказательности уступает рандомизированным контролируемым исследованиям. Однако его результаты могут стать основанием для проведения подобных исследований с более глубокой оценкой изменений в локальной микробиологической ситуации внутри каждого отделения и всего госпиталя в целом с учетом уровня резистентности госпитальных штаммов возбудителей ИСМП для оценки эффективности инфекционного контроля.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении роли мультидисциплинарной команды с привлечением к работе клинициста, микробиолога, эпидемиолога, клинического фармаколога, особенно в условиях сложной эпидемиологической обстановки.

Надзор за распространением возбудителей ИСМП следует отнести к наиболее прогрессивной

форме противоэпидемической деятельности. Микробиологический мониторинг и его результаты могут служить основой принятия управленческих решений по лечению и профилактике госпитальных инфекций. Он является главным методом оценки этиологии, фенотипа, механизмов резистентности к антимикробным препаратам, позволяет выявлять эпидемиологические связи между заболеваниями, обоснованно назначать антибактериальную терапию, проводить целенаправленные закупки лекарственных препаратов (антибиотиков) для нужд данного стационара.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, структура возбудителей ИНДП у пациентов ОРИТ «зеленой зоны» за период пандемии COVID-19 принципиально не изменилась, однако отмечено умеренное снижение доли НФГОВ. Среди выделенной бактериологическими методами микрофлоры в мокроте преобладали грамотрицательные бактерии (энтеробактерии и НФГОВ) и грибы. В «красной зоне» отмечалось увеличение числа документированных инфекций нижних дыхательных путей и снижение инфекций кровотока. Стационары демонстрировали различия в изменениях локального микробного пейзажа. Микробиологическая ситуация в ОРИТ (РАО) «красной зоны» (ЦГКБ № 24) характеризовалась достоверным снижением числа выделенных штаммов энтеробактерий и НФГОВ к концу пандемии, а также значительным достоверным ростом доли дрожжевых и плесневых грибов в мокроте. В стационарах, где происходило чередование периодов работы в качестве инфекционного госпиталя и хирургического стационара, выявлена разнонаправленная динамика в изменениях структуры возбудителей ИНДП: появление в структуре возбудителей инфекции дыхательных путей НФГОВ и плесневых грибов рода *Aspergillus spp.* у пациентов ОРИТ противотуберкулезного диспансера, а у больных ЦГКБ № 1 – достоверный рост числа НФГОВ.

Среди грамотрицательных бактерий ведущее место занимали *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*. Среди грибов преобладали дрожжевые грибы рода *Candida*. В двух стационарах были диагностированы случаи легочного аспергиллеза у пациентов с COVID-19.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

Ethical expertise is not required.

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Egorov IA, Smirnova SS, Mishchenko VA et al. Features of viral and bacterial contamination of objects in the hospital environment of the infectious diseases hospital for the treatment of patients with COVID-19 during the pandemic. *Epidemiology and vaccination*. 2022;21(6):13–23. (In Russ.).
3. Мохов А.С., Краева Л.А., Лебедева Е.А., Гончаров А.Е. Госпитальные штаммы нозокомиальных патогенов с экстремальной устойчивостью к антибиотикам: влияние пандемии COVID-19. Вестник гематологии. 2022;XVIII(1):48. Mokhov AS, Kraeva LA, Lebedeva EA, Goncharov AE. Hospital strains of nosocomial pathogens with extreme antibiotic resistance: the impact of the COVID-19 pandemic. *Bulletin of Hematology*. 2022;XVIII(1):48. (In Russ.).
4. Du Y, Tu L, Zhu P et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372–1379. <http://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>.
5. Rothe K, Feihl S, Schneider J et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(4):859–869. <http://doi.org/10.1007/s10096-020-04063-8>.
6. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459–2468. <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
7. Sticchi C, Alberti M, Artioli S et al. Regional point prevalence study of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals in Liguria, Italy. *J Hosp Infect*. 2018;99(1):8–16. <http://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.12.008>.
8. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266–275. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.
9. Langford BJ, So M, Raybardhan S et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622–1629. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>.
10. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Estela Moreno-García E et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):83–88. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>.
11. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control*. 2020;15:35. <http://doi.org/10.3205/dgkh000370>.
12. Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В. с соавт. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с «доковидным» периодом: проспективное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2021;28(5):14–28. Avdeeva MG, Kulbuzheva MI, Zotov SV et al. Microbial landscape in hospital patients with novel coronavirus infection COVID-19, comparative antibiotic resistance with pre-Covid period: a prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(5):14–28. (In Russ.).
13. Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(1):12–25. <http://doi.org/10.1017/ice.2021.362>.
14. Rosenthal VD, Myatrach SN, Divatiac JV et al. The impact of COVID-19 on health care-associated infections in intensive care units in low- and middle-income countries: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. *Int J Infect Dis*. 2022;118:83–88. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.041>.
15. Polly M, de Almeida BL, Lennon RP et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control*. 2022;50(1):32–38. <http://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.09.018>.
16. Yu Y, Xu D, Fu S et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care*. 2020;24(1):219. <http://doi.org/10.1186/s13054-020-02939-x>.
17. Dudoignon E, Camélène F, Deniau B et al. Bacterial pneumonia in COVID-19 critically ill patients: a case series. *Clin Infect Dis*. 2020;72(5):905–906. <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa762>.
18. Manohar P, Loh B, Nachimuthu R et al. Secondary bacterial infections in patients with viral pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:420. <http://doi.org/10.3389/fmed.2020.00420>.
19. Hughes S, Troise O, Donaldson H et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(10):1395–1399. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>.
20. Chih-Cheng Lai, Weng-Liang Yu. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: a literature review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(1):46–53. <http://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.09.004>.
21. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7).
22. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):697–706. [http://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30200-0](http://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30200-0).
23. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020;63(6):528–534. <http://doi.org/10.1111/myc.13096>.
24. Ripa M, Galli L, Poli A et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):451–457. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.021>.
25. Мелкумян А.Р., Митичкин А.Е. «Микробный пейзаж» и антибиотикорезистентность в клинических и реанимационных отделениях для лечения пациентов с COVID-19 : материалы XVII Научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в медицинских учреждениях различного профиля, риски, профилактика, лечение

осложнений» (6–7 апреля 2021, Москва). 2021. С. 50–52.

Melkumyan AR, Mitichkin AE. "Microbial landscape" and antibiotic resistance in clinical and intensive care units for the treatment of patients with COVID-19 : proceedings of the XVII Scientific and Practical Conference "Nosocomial infections in medical institutions of various profiles, risks, prevention, treatment of complications" (April 6–7, 2021, Moscow). 2021. pp. 50–52. (In Russ.).

Сведения об авторах

Ольга Геннадьевна Малкова

доктор медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, olga.malkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5305-5449>

Ольга Геннадьевна Машаева

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, olga-mashaeva@mail.ru

Галина Вячеславовна Собетова кандидат

медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, sobetova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8432-9417>

Александр Викторович Орлов

заведующий отделением анестезиологии и реанимации, orlovaleksandr@mail.ru

Ринат Таузинович Рахимов

кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, rakhimovmed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9661-0182>

Галина Владимировна Втюрина

врач бактериолог отделения лабораторной диагностики, vtyrina_galina@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3173-3402>

Марина Владимировна Кистанкина

заведующий бактериологической лабораторией, mkistankina@uambler.ru

Ольга Александровна Маркина

врач-бактериолог отделения лабораторной диагностики, o.a.markina@mail.ru

Алевтина Валерьевна Джапакова

врач-бактериолог отделения лабораторной диагностики, dzhapakoval73@yandex.ru

Ирина Сергеевна Юрьева

клинический ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии, irinafry13@gmail.com

Алексей Викторович Первушин

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Aleksey.pervushin@gmail.com

Статья поступила в редакцию 14.08.2023; одобрена после рецензирования 23.10.2023; принята к публикации 06.11.2023.

Information on the authors

Olga G. Malkova

Doctor of Science (Medicine), Anaesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care, olga.malkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5305-5449>

Olga G. Mashaeva

Anaesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care, olga-mashaeva@mail.ru

Galina V. Sobetova

PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Anaesthesiology, Reanimatology and Toxicology, Head of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care, sobetova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8432-9417>

Alexander V. Orlov

Head of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care, orlovaleksandr@mail.ru

Rinat T. Rakhimov

PhD (Medicine), Head of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care, rakhimovmed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9661-0182>

Galina V. Vtyurina

Bacteriologist in the Laboratory Diagnostics Department, vtyrina_galina@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3173-3402>

Marina V. Kistankina

Head of Bacteriological Laboratory, mkistankina@uambler.ru

Olga A. Markina

Bacteriologist in the Laboratory Diagnostics Department, o.a.markina@mail.ru

Alevtina V. Dzhapakova

Bacteriologist in the Laboratory Diagnostics Department, dzhapakoval73@yandex.ru

Irina S. Yuryeva

clinical resident of the Department of Anesthesiology, ICU and Toxicology, irinafry13@gmail.com

Aleksey V. Pervushin

Anaesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Aleksey.pervushin@gmail.com

The article was submitted 14.08.2023; approved after reviewing 23.10.2023; accepted for publication 06.11.2023.

Антитоксическая активность экстракта шишек ели обыкновенной при остром отравлении ацетатом свинца в эксперименте

Дмитрий Константинович Гуляев✉, Георгий Анатольевич Терехин,
Дмитрий Олегович Семакин, Валентина Дмитриевна Белоногова

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия.

✉ dkg2014@mail.ru

Аннотация

Введение. В настоящее время по всему миру продолжается загрязнение территорий свинцом. Актуальной задачей является разработка новых эффективных лекарственных средств для лечения отравлений свинцом. **Цель работы** – оценить эффективность применения сухого водного экстракта шишек ели обыкновенной при отравлении свинцом. **Материалы и методы.** Эксперимент проведён на 24 белых беспородных крысах обоего пола. Животным исследуемых групп вводили водный раствор ацетата свинца. Животным третьей группы проводили лечение экстрактом шишек ели обыкновенной (экстракт) путем внутрижелудочного введения 3 раза в неделю в течение месяца. Животным четвертой группы проводили лечение препаратом полифеман путем внутрижелудочного введения 3 раза в неделю в течение месяца. Элементный состав образцов тканей животных исследуемых групп определяли на энергодисперсионном рентгенофлуоресцентном спектрометре марки QUANT'X. Для установления антиоксидантной активности экстракта использовали реакцию со свободным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом. **Результаты.** В группах животных, которым вводили раствор ацетата свинца и проводили лечение экстрактом и препаратом сравнения полифеман, наблюдается снижение содержания свинца в костях и тканях головного мозга по сравнению с содержанием у животных, которым вводили раствор ацетата свинца без лечения. Выявлено отсутствие влияния экстракта на моторную функцию кишечника. При определении антирадикальной активности установлено, что экстракт проявляет выраженную способность связывать свободные радикалы, сопоставимую с известным антиоксидантом рутином. **Обсуждение.** Применение экстракта позволяет эффективно выводить свинец и препятствовать его депонированию в костной ткани. Благодаря способности процианидинов проникать через гематоэнцефалический барьер экстракт эффективен при поражении свинцом головного мозга. Экстракт также будет эффективен для снятия окислительного стресса, возникающего при отравлении свинцом. **Заключение.** Сухой водный экстракт шишек ели обыкновенной проявляет способность снижать содержание свинца в костях и тканях головного мозга в сравнении с группой, не получавшей лечения на фоне отравления ацетатом свинца. Экстракт способен не только эффективно снижать содержание свинца в организме, но и бороться с последствиями отравления, благодаря выраженной антирадикальной активности.

Ключевые слова: шишки ели обыкновенной, сухой экстракт, отравление свинцом, антирадикальная активность, моторная функция кишечника

Для цитирования: Гуляев Д.К., Терехин Г.А., Семакин Д.О., Белоногова В.Д. Антитоксическая активность экстракта шишек ели обыкновенной при остром отравлении ацетатом свинца в эксперименте. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):43–49. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-43-49>

Antitoxic activity of spruce cone extract in acute lead acetate poisoning in experiment

Dmitry K. Guljaev✉, Georgy A. Terehin, Dmitry O. Semakin, Valentina D. Belonogova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

✉ dkg2014@mail.ru

Abstract

Introduction Lead contamination is continuing worldwide. The development of new effective drugs for lead poisoning is an urgent task. **The aim of the work** is to evaluate the effectiveness of dry aqueous extract of spruce cones in lead poisoning. **Materials and methods** The experiment was carried out on 24 white mongrel rats of both sexes. Animals of the studied groups were administered aqueous solution of lead acetate. The animals of the third group were treated with the extract of cones of common spruce (extract) by intragastric administration 3 times a week for a month. Animals of the fourth group were treated with polypheman by intragastric administration 3 times a week for a month. The elemental composition of tissue samples of animals of the studied groups was determined on energy dispersive X-ray fluorescence spectrometer QUANT'X. The free radical reaction with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl was used to determine the antioxidant activity of the extract. **Results** In groups of animals injected with lead acetate solution and treated with the extract and the comparison preparation polypheman, a decrease in lead content in bones and brain tissues was observed compared to the content in animals injected with lead acetate solution without treatment. No effect of the extract on the motor function of the intestine was revealed. When determining the antiradical activity, it was found that the extract showed a pronounced ability to bind free radicals, comparable to the known antioxidant rutin. **Discussion** The use of the extract allows effective excretion of lead and prevents its deposition in bone tissue. Due to the ability of procyanidins to penetrate the blood-brain barrier, the extract is effective in brain damage caused by lead. The extract will also be effective in relieving oxidative stress resulting from lead poisoning. **Conclusion** The dry aqueous extract of cones of common spruce shows the ability to reduce the lead content in bones and brain tissues in comparison with the group that did not receive treatment for lead acetate poisoning. The extract is able not only to effectively reduce the lead content in the body, but also to fight the consequences of poisoning, due to its pronounced antiradical activity.

Keywords: spruce cones, dry extract, lead poisoning, antiradical activity, intestinal motor function

For citation:

Guljaev DK, Terehin GA, Semakin DO, Belonogova VD. Antitoxic activity of spruce cone extract in acute lead acetate poisoning in experiment. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):43–49. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-43-49>

ВВЕДЕНИЕ

Свинец является одним из самых опасных для здоровья тяжелых металлов. Из-за широкого использования свинца с давних времен обширные территории по всему миру загрязнены этим металлом [1–3]. На территории Российской Федерации насчитывается более 100 свинцовых месторождений. Ежегодное производство свинцового концентрата в России составляет порядка 320 тыс. тонн [4]. Широкое использование свинца в промышленности сопровождается его значительными выбросами в окружающую среду (или атмосферу, литосферу, гидросферу), обеспечивая его активное участие в формировании ксенобиотического профиля.

Свинец – это остеотропный элемент, замещающий кальций в кристаллах гидроксиапатита. Он может попасть в организм с пищей или с пылью через дыхательные пути. При поступлении с пищей и водой свинец распределяется в организме по скелетному типу. Наиболее высокая концентрация

свинца в зубах [5].

Остается актуальной проблема дальнейшего совершенствования составляющих компонентов биопрофилактического комплекса (БПК), используемого для профилактики экологически обусловленных нарушений здоровья. В БПК входят: пектинсодержащие сорбенты, поливитамины преимущественно растительного происхождения, адаптогены и др. В качестве эффективного средства при отравлениях свинцом предлагается использовать экстракт шишек ели обыкновенной.

На территории Российской Федерации для проведения лесовосстановительных работ производится заготовка шишек хвойных пород с целью получения семян. Выход семян из шишек составляет всего около 2 %. После извлечения семян шишки остаются в лесничествах в огромных количествах.

Нами разработан способ получения сухого водного экстракта шишек ели обыкновенной (экстракт), где одной из ведущих групп биологически активных веществ являются конденсированные

дубильные вещества или процианидины.

Процианидины представляют собой производные флаван-3-олов, которые имеют типичный С6-С3-С6 флавоноидный скелет. Всего обнаружено около 15 подклассов проантоцианидинов, из которых наиболее распространенными являются процианидины. Различают димерные, тримерные, тетрамерные и полимерные процианидины [6].

Процианидины обладают сильной хелатирующей способностью по отношению к железу, меди и свинцу [7–9]. Следует отметить и высокое содержание лигнина в древесине хвойных пород, сорбционные свойства которого хорошо известны [10].

Было установлено, что процианидины не только обладают хелатирующей способностью по отношению к свинцу, но и эффективно снижают уровень окислительного стресса обеспечения восстановления измененных биохимических показателей при отравлениях свинцом [11–14].

Цель работы – оценить эффективность применения сухого водного экстракта шишек ели обыкновенной при отравлении свинцом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экстракт получали из шишек ели обыкновенной (*Picea abies* (L.) Karst., *Pinaceae*). Шишки заготавливали на территории Ильинского района Пермского края в смешанном лесу с преобладанием ели обыкновенной и сосны обыкновенной. После заготовки шишки сушили воздушно-теньевым способом. Экстракт получали по запатентованной методике (патент № RU 2756009) [15].

Экстракт представляет собой аморфный порошок светло-коричневого цвета со специфическим запахом. Растворим в воде, частично растворим в 50 и 70 % этиловом спирте, нерастворим в диэтиловом эфире, этилацетате, хлороформе.

Объектом исследования являлись белые нелинейные крысы. Эксперимент проведен на 24 белых нелинейных крысах обоего пола массой 180–220 г с соблюдением принципов гуманного обращения с животными, изложенных в Хельсинской декларации (2000). Животных содержали на стандартном рационе вивария со свободным доступом к корму и воде.

Крысы были случайным образом разделены на 4 группы, по 6 животных в каждой:

- 1 группа – интактная (контрольная);
- 2 группа – введение ацетата свинца в дозе 10 мг/кг;
- 3 группа – введение ацетата свинца в дозе 10 мг/кг + полифепан (группа сравнения);
- 4 группа – введение ацетата свинца в дозе 10 мг/кг + экстракт.

Животным 2-ой и 3-ей исследуемых групп водный раствор ацетата свинца вводили внутрижелудочно (в/ж) однократно в дозе 10 мг/кг. Через 60 мин. после введения яда крысам 2-ой и 3-ей исследуемых групп в дозе 1000 мг/кг в/ж вводили экстракт и соответственно полифепан. В дальнейшем

препарат сравнения (полифепан) и исследуемый препарат (экстракт) вводили 3 раза в нед. (через 48 ч.) в дозе 1000 мг/кг.

Для определения содержания свинца животных выводили из эксперимента и брали образцы тканей головного мозга и фрагмент костей черепа. Полученные образцы тканей сжигали в муфельной печи в течение 10 ч. при температуре 600° С и в зольном остатке определяли содержание свинца.

Элементный состав образцов тканей определяли с использованием рентгено-флуоресцентного метода на энергодисперсионном рентгенофлуоресцентном спектрометре марки QUANT'X (Thermo Scientific, США).

Для определения влияния экстракта на моторную функцию кишечника использовали методику подсчета количества актов дефекации. Эксперимент был проведен на 40 белых нелинейных крысах обоего пола массой 180–240 г. Каждая группа включала 10 животных. Животных разделили на три исследуемые группы, по названию субстанций, которые им вводили в дозировках 1000 и 2000 мг/кг: уголь активированный, полифепан и экстракт. Животные интактной (контрольной) группы не получали исследуемые субстанции.

Для определения антирадикальной активности экстракта использовали реакцию со стабильным свободным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH) (Sigma-Aldrich, США, CAS номер: 1898-66-4).

К 1 мл разведения экстракта сухого шишек ели добавляли 3 мл раствора DPPH в 95 % спирте этиловом с концентрацией 5 мг/100 мл. В качестве контрольного образца измеряли оптическую плотность 3 мл раствора DPPH в 95 % спирте этиловом с концентрацией 5 мг/100 мл и 1 мл воды очищенной. Измерение проводили на спектрофотометре марки СФ 2000 при длине волны 517 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм. Далее вычисляли антиоксидантную активность, поглощение радикала по формуле:

$\% \text{ связывания радикала DPPH} = \times 100$, где

A_0 – оптическая плотность контрольного образца при 517 нм;

A_x – оптическая плотность исследуемого образца при 517 нм.

Определяли величину IC_{50} – концентрацию вещества, способную связать половинную концентрацию радикала DPPH, мкг/мл. Величина IC_{50} определяется по кривой ингибирования, получаемой при построении графиков ингибирования в процентах от концентрации вещества [16].

Для статистической обработки результатов исследования применяли методы математической статистики с помощью программы Microsoft® Office Excel 2010 и использовали язык статистического программирования R CRAN. Количественные признаки представлены как $M \pm t$ (среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего). Полученные

данные обрабатывали методами математической статистики с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверность отличий между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характерной особенностью отравлений свинцом является депонирование его в костной ткани. Поэтому на первом этапе исследования проверили эффективность применения экстракта по снижению депонирования свинца в костной ткани на фоне отравления. При введении экстракта крысам со свинцовым отравлением наблюдали статистически значимое снижение содержания свинца в костной ткани в сравнении с группой, *получавшей раствор ацетата свинца без лечения* ($p < 0,015$) (табл. 1). В качестве препарата сравнения был выбран полифепан, поскольку он является веществом природного происхождения (лигнин гидролизированный). Введение лабораторным животным препарата сравнения приводило к статистически значимому уменьшению содержания свинца в костной ткани в сравнении с группой, *получавшей раствор ацетата свинца без лечения* ($p < 0,007$) (табл. 1).

Таблица 1
Содержание свинца в костной ткани

Группа	Содержание свинца, мкг/г ($M \pm m$)	p-value
Ацетат свинца	22,18 $\pm$ 4,1	-
Интakтная (контрольная)	4,01 $\pm$ 2,33	0,004
Ацетат свинца + Полифепан	3,65 $\pm$ 2,16	0,007
Ацетат свинца + экстракт	2,79 $\pm$ 0,45	0,015

Примечание: p-value – p-значение по критерию Стьюдента. p-value < 0,05 свидетельствует о наличии достоверных отличий между *опытными группами* и группой, *получавшей раствор ацетата свинца без лечения*.

Представляла интерес способность экстракта снижать концентрацию свинца в головном мозге при отравлении (табл. 2).

Таблица 2
Содержание свинца в тканях головного мозга

Группа	Содержание свинца, мкг/г ($M \pm m$)	p-value
Ацетат свинца	0,38 $\pm$ 0,13	-
Интakтная (контрольная)	0,17 $\pm$ 0,04	0,045
Ацетат свинца + Полифепан	0,12 $\pm$ 0,04	0,029
Ацетат свинца + экстракт	0,18 $\pm$ 0,09	0,047

Примечание: p-value – p-значение по критерию Стьюдента. p-value < 0,05 свидетельствует о наличии достоверных отличий между *опытными группами* и группой, *получавшей раствор ацетата свинца без лечения*.

Введение лабораторным животным экстракта на фоне отравления свинцом приводит к сниже-

нию содержания свинца в тканях головного мозга по сравнению с группой, которой вводили *раствор ацетата свинца без лечения* ($p < 0,047$) (табл. 2). Введение полифепана (препарат сравнения) приводит к статистически значимому снижению содержания свинца в тканях головного мозга в сравнении с показателями группы, которой вводили *раствор ацетата свинца без лечения* ($p < 0,029$).

Одним из нежелательных явлений при лечении сорбентами является их влияние на моторную функцию кишечника. Поэтому проведена оценка влияния экстракта на моторную функцию кишечника при введении высоких доз (табл. 3).

Таблица 3
Влияние различных доз сорбентов на моторную функцию кишечника

Группа	Число актов дефекации $M \pm m$, раз/сутки			
	Доза 1000 мг/кг	p-value	Доза 2000 мг/кг	p-value
Уголь активированный	17,6 $\pm$ 2,4	$p < 0,05$	12,7 $\pm$ 4,0	$p < 0,05$
Полифепан	20,3 $\pm$ 1,8	$p > 0,05$	14,0 $\pm$ 0,5	$p < 0,05$
Экстракт	20,57 $\pm$ 3,8	$p > 0,05$	23,5 $\pm$ 3,4	$p > 0,05$
Интakтные (контроль)	22,1 $\pm$ 1,4			

Примечание: p-value – p-значение по критерию Стьюдента. p-value < 0,05 свидетельствует о наличии достоверных отличий между *опытными группами* и интактной (контрольной) группой.

В результате эксперимента установлено, что при внутрижелудочном введении экстракта шипек ели обыкновенной в дозе 1000 и 2000 мг/кг не происходит угнетения моторной функции кишечника (табл. 3). При введении указанных доз экстракта число актов дефекации не отличается от показателей контрольной группы, в которой были животные, не получавшие экстракт. Это позволяет использовать исследуемый экстракт в дозировках 1000 и 2000 мг/кг без риска развития угнетения моторной функции кишечника. При введении животным угля активированного наблюдается выраженное угнетение моторной функции кишечника в сравнении с контрольной группой. Введение полифепана в дозе 1000 мг/кг не вызывает статистически значимого снижения моторной активности кишечника, но при введении дозы 2000 мг/кг наблюдается угнетение моторной функции кишечника в сравнении с показателями контрольной группы.

Определена антирадикальная активность экстракта (табл. 4) в условиях *in vitro* по способности связывать стабильный свободный радикал. В качестве препарата сравнения использовали стандартный образец рутина, поскольку антиоксидантные свойства флавоноидов широко известны [17].

В результате исследования установлено, что экстракт обладает выраженной антирадикальной активностью (табл. 4). Значение IC_{50} оказалось близким к значению стандартного образца флавоноида рутина, который является известным антиоксидантом [17].

Таблица 4
Антирадикальная активность сухого водного экстракта ели обыкновенной шишек

Образец	Антирадикальная активность, IC_{50} мкг/мл
Экстракт	25,48±0,91
Рутин (вещество сравнения)	12,44±0,21

ОБСУЖДЕНИЕ

Воздействие свинца на организм сопровождается множеством нарушений в работе разных систем органов: энцефалопатия, умственная отсталость у детей, гипертония, анемия, поражение желудочно-кишечного тракта, почек, печени и др. [18, 19].

Как показано в нашем эксперименте, использование экстракта шишек ели обыкновенной при отравлении свинцом, позволяет эффективно препятствовать его депонированию в костной ткани. Применение экстракта достоверно снижает содержание свинца в костной ткани крыс в сравнении с содержанием свинца в костях животных, получавших ацетат свинца без лечения.

Воздействие низких концентраций свинца в детстве вызывает дефицит когнитивных функций [20, 21]. Прочианидины способны проникать через гематоэнцефалический барьер, поэтому могут рассматриваться в качестве эффективных агентов по предотвращению накопления свинца в тканях головного мозга [22]. По результатам проведенного нами исследования введение экстракта, содержащего процианидины, способствовало снижению концентрации свинца в тканях головного мозга исследуемых крыс. Препарат сравнения полифепан также оказался эффективным для снижения содержания свинца в тканях головного мозга.

Свинец в организме вызывает окислительный стресс, индуцируя выработку активных форм кислорода и ослабляя систему антиоксидантной защиты клеток [16]. Окислительный стресс является предполагаемым медиатором апоптоза и может индуцировать апоптотическую гибель клеток за счет выработки активных форм кислорода и уменьшения внутриклеточного глутатиона [23]. В экспериментах процианидины способствовали снижению нейротоксичности, вызванной свинцом, путем связывания свободных радикалов и восстановления антиоксидантной защиты клеток [9]. Кроме того, извлечения и экстракты проявляли выраженную антиоксидантную активность [24, 25].

К настоящему времени накоплен большой объем информации об антиоксидантных свойствах

процианидинов [26–30]. Подобные исследования при отравлении свинцом проводили с использованием экстракта виноградных косточек, который способствовал снижению концентрации свинца в тканях, снижению окислительного стресса и улучшению работы сердечной мышцы [31]. Экстракт виноградных косточек, богатый процианидинами, в эксперименте при отравлении свинцом повышал жизнеспособность гепатоцитов и снижал высвобождение лактатдегидрогеназы и уровни активных форм кислорода. Защитный эффект экстракта виноградных косточек наблюдался при воздействии свинца на легкие, почки и другие органы [32–34].

Проведенный нами эксперимент по установлению антирадикальной активности показал, что экстракт способен эффективно связывать свободные радикалы. Установлено, что антирадикальная активность экстракта оказалась сопоставима с активностью флавоноида рутина, что указывает на высокий уровень антирадикальной активности. Это говорит о перспективности использования экстракта при отравлении свинцом не только в качестве сорбента, но и эффективного средства для связывания свободных радикалов.

Результаты исследования показывают не только высокий уровень фармакологической активности, но и отсутствие угнетения моторной функции кишечника. Отсутствие угнетения моторной функции кишечника при применении экстракта является важным преимуществом по сравнению с использованием активированного угля и полифепана.

Указанные свойства позволяют рассматривать экстракт в качестве эффективного средства при лечении отравлений. Благодаря многокомпонентному составу экстракта при лечении отравлений будет оказываться сразу несколько видов действия: способность связывать токсины, антирадикальный эффект, противовоспалительный эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение лабораторным животным экстракта шишек ели обыкновенной позволяет достоверно снижать содержание свинца в костях лабораторных животных на фоне отравления. Содержание свинца в головном мозге при отравлении на фоне введения экстракта, достоверно ниже значений группы, которой вводили ацетат свинца без лечения. Сопоставимые результаты по выведению свинца из организма показал препарат сравнения, в качестве которого выступал полифепан. Применение экстракта в дозировках 1000 и 2000 мг/кг не вызывает угнетения моторной функции кишечника. Помимо способности связывать и выводить из организма свинец, экстракт обладает выраженной антирадикальной активностью. На основании проведенных исследований сухой водный экстракт шишек ели обыкновенной можно считать перспективным для дальнейших исследований с целью разработки эффективного лекарственного средства для лечения отравлений свинцом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there was no external funding in the conduct of the study.

Ethics approval

The study was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Hosono T, Alvarez K, Kuwae M. Lead isotope ratios in six lake sediment cores from Japan Archipelago: Historical record of trans-boundary pollution sources. *Sci Total Environ*. 2016;559:24–37. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.138>.
- Sikka R, Nayyar VK. Monitoring of lead (Pb) pollution in soils and plants irrigated with untreated sewage water in some industrialized cities of Punjab, India. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2016;96(4):443–448. <https://doi.org/10.1007/s00128-016-1751-5>.
- Suwanmanon S, Kim KI. Pollution load index for heavy metals of agricultural soils adjacent to industrial complexes in the Jeon-Buk regions of Korea. *Korean J Soil Science Fertilizer*. 2021;54(3):311–321. <https://doi.org/10.7745/KJSSF.2021.54.3.311>.
- Архипов Г.И. Современная оценка ресурсов и производства свинца и цинка в Дальневосточном регионе. *Известия вузов. Горный журнал*. 2018;8:108–117. <https://doi.org/10.21440/0536-1028-2018-8-108-117>.
Arkhipov GI. Modern assessment of lead and zinc resources and production in the Far East region. *News of universities. Mining magazine*. 2018;8:108–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.21440/0536-1028-2018-8-108-117>.
- Smith D, Strupp BJ. The scientific basis for chelation: animal studies and lead chelation. *J Med Toxicol*. 2013;9(4):326–338. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0339-2>.
- Santos-Buelga C, Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J Science Food Agriculture*. 2000;80(7):1094–1117. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0010\(20000515\)80:7<1094::AID-JSFA569>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0010(20000515)80:7<1094::AID-JSFA569>3.0.CO;2-1).
- Morel I, Lescoat G, Cillard P, Cillard J. Role of flavonoids and iron chelation in antioxidant action. *Methods Enzymol*. 1994;234:437–443. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(94\)34114-1](https://doi.org/10.1016/0076-6879(94)34114-1).
- Elessawy FM, Vandenberg A, El-Aneed A, Purves RW. An untargeted metabolomics approach for correlating pulse crop seed coat polyphenol profiles with antioxidant capacity and iron chelation ability. *Molecules*. 2021;26(13):3833. <https://doi.org/10.3390/molecules26133833>.
- Zhang J, Wang HF, Lu ZB et al. The effects of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid and oligomeric procyanidins on acute lead neurotoxicity in rat hippocampus. *Free Radic Biol Med*. 2004;37(7):1037–1050. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.037>.
- Liao JJ, Latif NHA, Trache D et al. Current advancement on the isolation, characterization and application of lignin. *Int J Biol Macromol*. 2020;162:985–1024. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.168>.
- Bashir N, Manoharan V, Miltonprabu S. Grape seed proanthocyanidins protects against cadmium induced oxidative pancreatitis in rats by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis via Nrf-2/HO-1 signaling. *J Nutr Biochem*. 2016;32:128–141. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.03.001>.
- Flora SJS, Pachauri V. Chelation in metal intoxication. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(7):2745–2788; <https://doi.org/10.3390/ijerph7072745>.
- Jin H, Liu M, Zhang X et al. Grape seed procyanidin extract attenuates hypoxic pulmonary hypertension by inhibiting oxidative stress and pulmonary arterial smooth muscle cells proliferation. *J Nutr Biochem*. 2016;36:81–88. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.07.006>.
- Liu B, Zhang H, Tan X et al. GSPE reduces lead-induced oxidative stress by activating the Nrf2 pathway and suppressing miR153 and GSK-3β in rat kidney. *Oncotarget*. 2017;8(26):42226–42237. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15033>.
- Апушкин Д.Ю., Андреев А.И., Гуляев Д.К. с соавт. Способ получения средства, обладающего противовоспалительной активностью. Патент РФ на изобретение № RU 2756009. 24.09.2021. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2756009C1>.
Apushkin DYU, Andreev AI, Gulyaev DK et al. Method of obtaining a drug with anti-inflammatory activity. RF patent for invention No. RU 2756009. 24.09.2021. (In Russ.). URL: <https://patenton.ru/patent/RU2756009C1>.
- Adonaylo VN, Oteiza PI. Lead intoxication: antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain. *Toxicology*. 1999;135(2–3):77–85. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(99\)00051-7](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(99)00051-7).
- Peng F, Xu P, Zhao BY et al. The application of deep eutectic solvent on the extraction and in vitro antioxidant activity of rutin from *Sophora japonica* bud. *J Food Sci Technol*. 2018;55(6):2326–2333. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3151-9>.
- Хоффман Р. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. М.: Практика; 2010. 1440 с.
Hoffman R. Emergency medical care for poisoning. Moscow: Praktika; 2010. 1440 p. (In Russ.).
- Шестова Г.В., Ливанов Г.А., Остапенко Ю.Н. с соавт. Опасность хронических отравлений свинцом для здоровья населения. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2012;42(4):65–76.
Shestova GV, Livanov GA, Ostapenko YN et al. Danger of chronic poisoning by lead for health of people. *Medicine of Extreme Situations*. 2012;42(4):65–76. (In Russ.).

20. Wilson MA, Johnston MV, Goldstein GW, Blue ME. Neonatal lead exposure impairs development of rodent barrel field cortex. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2000;97(10):5540–5545. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.10.5540>.
21. Reyes JL, Molina-Jijon E, Rodriguez-Munoz R et al. Tight junction proteins and oxidative stress in heavy metals-induced nephrotoxicity. *Biomed Res Int*. 2013;2013:730789. <https://doi.org/10.1155/2013/730789>.
22. Robert AM, Tixier JM, Robert L et al. Effect of procyanidolic oligomers on the permeability of the blood-brain barrier. *Pathol Biol (Paris)*. 2001;49(4):298–304. [https://doi.org/10.1016/s0369-8114\(01\)00148-1](https://doi.org/10.1016/s0369-8114(01)00148-1).
23. Suzuki Y, Ono Y, Hirabayashi Y. Rapid and specific reactive oxygen species generation via NADPH oxidase activation during Fas-mediated apoptosis. *FEBS Lett*. 1998;425(2):209–212. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(98\)00228-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(98)00228-2).
24. Hofman T, Levente A, Nemeth L et al. Antioxidant and antibacterial properties of Norway spruce (*Picea abies* H. Karst.) and Eastern Hemlock (*Tsuga canadensis* (L.) Carrière) cone extracts. *Forests*. 2021;12(9):1189–1211. <https://doi.org/10.3390/f12091189>.
25. Семакин Д.О., Гуляев Д.К., Белоногова В.Д. Сезонные изменения антиоксидантной активности и содержания основных групп веществ ели обыкновенной шишек. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2022;17(6–102):37–41. Semakin DO, Gulyaev DK, Belonogova V.D. Seasonal changes in the antioxidant activity and the content of the main groups of substances in common spruce cones. *Bashkortostan Medical Journal*. 2022;17(6–102):37–41. (In Russ.).
26. Latos-Brozio M, Masek A, Chrzescijanska E et al. Characteristics of the polyphenolic profile and antioxidant activity of cone extracts from conifers determined using electrochemical and spectrophotometric methods. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(11):1723. <https://doi.org/10.3390/antiox10111723>.
27. Xu Q, Fu Q, Li Z et al. The flavonoid procyanidin C1 has senotherapeutic activity and increases lifespan in mice. *Nat Metab*. 2021;3(12):1706–1726. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00491-8>.
28. Li S, Xu M, Niu Q et al. Efficacy of procyanidins against in vivo cellular oxidative damage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(10): e0139455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139455>.
29. Zhu X, Tian X, Yang M et al. Procyanidin B2 promotes intestinal injury repair and attenuates colitis-associated tumorigenesis via suppression of oxidative stress in mice. *Antioxid Redox Signal*. 2021;35(2):75–92. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7911>.
30. Rodríguez-Ramiro I, Ramos S, Bravo L et al. Procyanidin B2 induces Nrf2 translocation and glutathione S-transferase P1 expression via ERKs and p38-MAPK pathways and protect human colonic cells against oxidative stress. *Eur J Nutr*. 2012;51(7):881–892. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0269-1>.
31. Yanga D, Lia S, Gaoa L et al. Dietary grape seed procyanidin extract protects against lead-induced heart injury in rats involving endoplasmic reticulum stress inhibition and AKT activation. *J Nutr Biochem*. 2018;62:43–49. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.013>.
32. Liu B, Jiang H, Lu J et al. Grape seed procyanidin extract ameliorates lead-induced liver injury via miRNA153 and AKT/GSK-3 β /Fyn-mediated Nrf2 activation. *J Nutr Biochem*. 2018;52:115–123. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.09.025>.
33. Lu J, Jiang H, Liu B et al. Grape seed procyanidin extract protects against Pb-induced lung toxicity by activating the AMPK/Nrf2/p62 signaling axis. *Food Chem Toxicol*. 2018;116(Pt B):59–69. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.034>.
34. Liu B, Zhang H, Tan X et al. GSPE reduces lead-induced oxidative stress by activating the Nrf2 pathway and suppressing miR153 and GSK-3 β in rat kidney. *Oncotarget*. 2017;8(26):42226–42237. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15033>.

Сведения об авторах

Д.К. Гуляев

кандидат фармацевтических наук, доцент
кафедры фармакогнозии,
dkg2014@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9464-1869>

Г.А. Терехин

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой экстремальной медицины
и товароведения, terehin-ga@yandex.ru

Д.О. Семакин

аспирант кафедры фармакогнозии, semakin.
dima98@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-9898-3479>

В.Д. Белоногова

доктор фармацевтических наук, доцент,
заведующий кафедрой фармакогнозии,
belonogova@pfa.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5193-3976>

Information about the authors

D.K. Gulyaev

PhD (Pharmacy), Associate Professor of the
Department of pharmacognosy,
dkg2014@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9464-1869>

G.A. Terekhin

Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of the
Department of extreme medicine and commodity
science, terehin-ga@yandex.ru

D.O. Semakin

Postgraduate student of the Department of
pharmacognosy, semakin.dima98@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-9898-3479>

V.D. Belonogova

Doctor of Science (Pharmacy), Associate Professor,
Head of the Department of pharmacognosy,
belonogova@pfa.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5193-3976>

Статья поступила в редакцию 19.09.2023;
одобрена после рецензирования 03.11.2023;
принята к публикации 06.11.2023.

The article was submitted 19.09.2023; approved
after reviewing 03.11.2023; accepted for publication
06.11.2023.

Научная статья

УДК 615.07:535.243

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-50-58>

Разработка методики количественного определения ритонавира и лопинавира в плазме крови

Павел Михайлович Манаков¹, Олег Петрович Колесов², Ирина Леонидовна Тихонова^{3✉},
Михаил Валерьевич Питерский⁴

^{1,2} Бюро судебно-медицинской экспертизы, Екатеринбург, Россия

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁴ Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия

✉ koritca14@gmail.com

Аннотация

Введение. Терапевтический мониторинг антиретровирусных препаратов (АРВП) необходим в рутинной практике, как для объективного контроля приверженности, так и для обеспечения персонализированного подхода к лечению пациентов. Большинство методик количественного определения АРВП, в частности, Ритонавира и Лопинавира, проводятся с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектором (ВЭЖХ-МС/МС) или моноквадрольным детектором (ВЭЖХ-МС). Однако перечисленные методики предусматривали использование большого спектра дорогостоящих растворителей высокой чистоты и очень чувствительны к буферам, что ограничивает их применение. **Цель работы** – разработать методику количественного определения концентрации Ритонавира и Лопинавира в плазме крови методом ВЭЖХ-УФ, оптимальной для рутинной практики, а также установить линейные диапазоны определяемых концентраций. **Материалы и методы.** В исследовании были использованы лекарственные средства: Ритонавир и Лопинавир. Для внутреннего стандарта использовалось лекарственное средство Эфавиренз. В качестве тестовых образцов использовали случайно отобранные пробы крови с антикоагулянтом от пациентов, не принимавших антиретровирусные препараты. Анализ проводили методом ВЭЖХ-УФ на приборе Agilent 1260 Infinity с диодно-матричным детектором, используя программное обеспечение OpenLab CDS. Расчёт калибровочных кривых производился с помощью математической модели линейной регрессии, построенной на основе метода наименьших квадратов. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного продукта «Statistica v.12» (StatSoft Russia). **Результаты.** Линейный диапазон определения концентрации в плазме крови составил для Ритонавира 1-50 мкг/мл, для Лопинавира 2-100 мкг/мл ($R^2 > 0,999$). За счёт короткого времени удержания – менее 7 минут, методика позволяет исследовать до 7,5 образцов в час на одном приборе. **Обсуждение.** Большинство методик количественного определения Ритонавира и Лопинавира для терапевтического мониторинга АРТ проводятся с использованием ВЭЖХ-МС/МС или ВЭЖХ-УФ, однако все они предусматривали использование большого спектра дорогостоящих растворителей высокой степени очистки, длительное время анализа и пробоподготовки, что препятствовало внедрению этих методов в рутинную практику. **Заключение.** Разработанная методика количественного определения концентрации Ритонавира и Лопинавира в плазме крови с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором (ВЭЖХ-УФ) обладает достаточно широким линейным диапазоном определения концентраций с линейной аппроксимацией измерений, точно характеризующей концентрацию препаратов, и высокой производительностью для дальнейшей валидации и внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: Лопинавир, Ритонавир, ВЭЖХ-УФ, количественное определение, терапевтический мониторинг, антиретровирусная терапия

Для цитирования: Манаков П.М., Колесов О.П., Тихонова И.Л., Питерский М.В. Разработка методики количественного определения ритонавира и лопинавира в плазме крови. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):50–58. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-50-58>

Development of a method for the quantitative determination of ritonavir and lopinavir in blood plasma

Pavel M. Manakov¹, Oleg P. Kolesov², Irina L. Tikhonova^{3✉}, Mikhail V. Pterskiy⁴

^{1,2} Bureau of Forensic Medical Examination, Ekaterinburg, Russia

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁴ Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome" Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia

✉ koritca14@gmail.com

Abstract

Introduction Therapeutic monitoring of antiretroviral drugs (ARVs) is necessary in routine practice, both to objectively monitor adherence and to ensure a personalized approach to patient treatment. Most methods of quantitative determination of ARVP, in particular, ritonavir and lopinavir, are carried out using high-performance liquid chromatography with a tandem mass-selective detector (HPLC-MS/MS) or in combination with UV detection (HPLC-UV), with a single quadrupole detector (HPLC-MS). However, these methods provided for the use of a large range of expensive solvents of a high degree of purification, a long time of analysis and sample preparation, which prevented the introduction of these methods into routine practice. The aim of the study to evaluate the effectiveness of the developed technique for quantifying the concentration of Ritonavir and Lopinavir in blood plasma by HPLC-UV. **Materials and methods.** The following drugs were used in the study: Ritonavir and Lopinavir. Efavirenz was used for the internal standard. Randomly selected blood samples with anticoagulant from patients who did not take antiretroviral drugs were used as test samples. Chromatographic separation and detection were performed by HPLC-UV. The chromatographic separation process was controlled and the chromatographic analysis results were processed using the OpenLab CDS Chromatographic Data System software. The calibration curves were calculated using a linear regression mathematical model based on the least square's method. Statistical data processing was carried out using the software product "Statistica v.12" (StatSoft Russia). **Results** The linear range of plasma concentration determination was 1-50 µg/ml for Ritonavir and 2-100 µg/ml for Lopinavir. Due to the short retention time – less than 7 minutes, the technique allows you to examine up to 7.5 samples per hour on one device. **Discussion** Most of the methods of quantitative determination of Ritonavir and Lopinavir for therapeutic monitoring of ART are carried out using HPLC-MS/MS or HPLC-UV, however, all of them provided for the use of a large range of expensive solvents of a high degree of purification, a long time of analysis and sample preparation, which prevented the introduction of these methods into routine practice. **Conclusion** The developed technique for quantifying the concentration of Ritonavir and Lopinavir in blood plasma using high-performance liquid chromatography with an ultraviolet detector (HPLC-UV) has a sufficiently wide linear range of concentration determination and high performance for further validation and implementation into clinical practice.

Keywords: lopinavir, ritonavir, HPLC-UV, quantification, therapeutic monitoring, antiretroviral therapy

For citation: Manakov PM, Kolesov OP, Tikhonova IL, Pterskiy MV. Development of a method for the quantitative determination of ritonavir and lopinavir in blood plasma. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):50–58. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-50-58>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно основным статистическим данным федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации за период с 2006 по 2021 год поражённость ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации выросла в 3,2 раза (с 238,0 в 2006 г. до 754,8 на 100 тыс. человек) [1,2]. Рост поражённости происходил на фоне увеличивающегося охвата антиретровирусной терапией (АРТ) лиц, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС). Своевременно и правильно назначенная АРТ значительно улучшает выживаемость и качество жизни пациентов, только в случае если пациент строго соблюдает все предписания и гра-

фик приема антиретровирусных препаратов (АРВП) [3]. Периодическое снижение концентрации АРВП в плазме крови приводит не только к росту вирусной нагрузки ВИЧ, но и к повышению вероятности возникновения мутаций лекарственной устойчивости [4]. В результате применяемая схема АРТ оказывается неэффективной, вирусная нагрузка продолжает нарастать за счёт резистентного штамма ВИЧ, болезнь прогрессирует [5], кроме того в популяции начинают циркулировать резистентные штаммы ВИЧ. Так в Российской Федерации распространённость первичной лекарственной устойчивости за период 2006-2022 года составляла 5,4%, а в 2022 году достигла 10% [6].

Мониторинг концентрации АРВП в плазме крови в основном используют для отдельных научных исследований, таких как постмаркетинговые клинические исследования фармакокинетики АРВП для корректировки доз и режима приёма отдельным категориям пациентов [7–10].

Между тем, мониторинг концентрации АРВП в плазме крови необходим и в рутинной практике, как для объективного контроля приверженности, так и для обеспечения персонализированного подхода к лечению пациентов с почечной и (или) печеночной недостаточностью. Традиционные методы контроля приёма антиретровирусных препаратов, такие как измерение вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови, анализ своевременности диспансерного наблюдения, измерение остатка лекарств не позволяют точно оценить приверженность пациента к лечению [11]. Наиболее объективным методом подтверждения соблюдения режима является определение фактического присутствия лекарственного средства в биологических жидкостях [12].

Исследование, проведённое в 2019–2022 году в г. Иркутске, продемонстрировало высокую частоту выявления пациентов с концентрациями антиретровирусных препаратов ниже терапевтического диапазона. В группе пациентов с вирусной нагрузкой ВИЧ более 1000 копий/мл, доля пациентов с

концентрацией Ритонавира ниже терапевтической составила 64,7% [13].

Нами были выбраны два наиболее часто применяемых АРВП: Лопинавир и Ритонавир. В 2019–2020 году бустированный (за счёт Ритонавира 50 мг) ингибитор протеазы Лопинавир 200 мг, реализуемый в России преимущественно под двумя торговыми наименованиями Калетра (производитель AbbVie, США) и Калидавир (производитель ООО «Фармсинтез», Россия) занимал лидирующие позиции в структуре закупаемых и назначаемых антиретровирусных препаратов [14].

Лопинавир является пептидомиметическим ингибитором протеазы ВИЧ. Это органическое соединение, содержащее 3 бензольных кольца, 4 атома азота и 5 атомов кислорода. (рис. 1). Лопинавир практически нерастворим в воде, свободно растворим в метаноле, этаноле и изопропанол (Lopinavir. PubChem Compound Summary for CID 92727).

Ритонавир является производным L-валинамида (рис.1). Он ингибирует цитохром человеческой печени CYP3A, входящий в состав монооксидазы [15], а также обладает ингибирующей активностью в отношении протеазы ВИЧ. Ритонавир практически нерастворим в воде, свободно растворим в метаноле, этаноле и изопропанол (Ritonavir. PubChem Compound Summary for CID 392622).

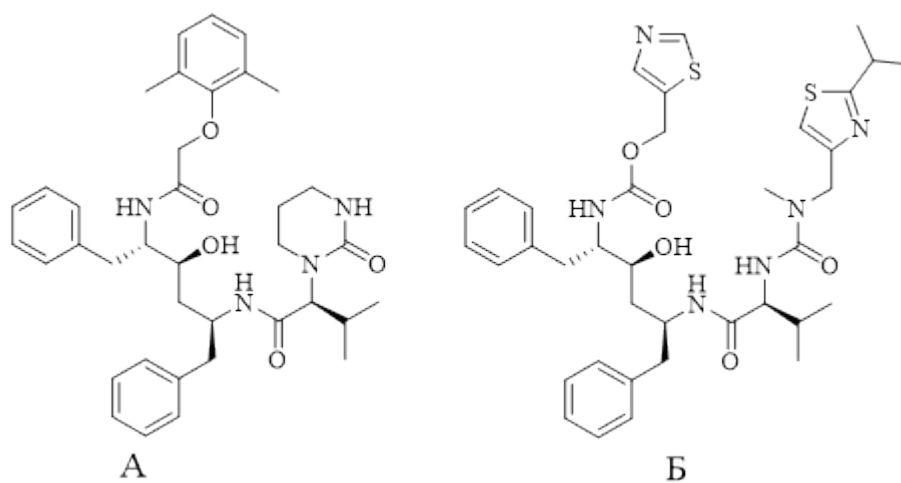


Рис. 1. Химическая структура Лопинавира (А) и Ритонавира (Б)

В настоящее время Ритонавир используется в низких дозах как усилитель фармакокинетического действия других ингибиторов протеазы ВИЧ. Эффект усиления их действия достигается за счёт ингибирования монооксидазы, участвующей в метаболизме лекарств.

Принимая во внимание, что бустированные ингибиторы протеазы и/или Ламивудин (ЗТС) входят в состав большинства как приоритетных, так и альтернативных схем антиретровирусной терапии [16], определение их концентраций в плазме крови является важным диагностическим аспектом, необходимым для большинства пациентов с вирусологической неэффективностью лечения.

Цель работы – разработать методику количественного определения концентрации Ритонавира и Лопинавира в плазме крови методом ВЭЖХ-УФ, оптимальной для рутинной практики, а также установить линейные диапазоны определяемых концентраций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы ацетонитрил для хроматографии (сорт по ТУ 2634-002-54260861-2013), муравьиная кислота чистая для анализа 99,7 % (по ГОСТ 5848-73), спирт изопропиловый химически чистый (по ТУ 2632-181-44493179-2014). Анализируемые лекарственные средства: Ритонавир в виде чистого сухого веще-

ства (содержание 99,9 %), Лопинавир в виде чистого сухого вещества (содержание 99,9 %). Для внутреннего стандарта использовалось лекарственное средство Эфавиренз в виде чистого сухого вещества (содержание 99,9 %).

В качестве тестовых образцов использовали случайно отобранные пробы крови с антикоагулянтом от пациентов, не принимавших антиретровирусные препараты. Образцы биологических материалов хранили при температуре -25°C. Образцы крови после размораживания центрифугировали при 3000 об/мин (1800×g) в течение 10 мин при +4° С. Из центрифугированных образцов отобрали 8 аликвот плазмы крови и поместили в пенициллиновые флаконы вместимостью 10 мл. Приготовлены стандартные растворы Лопинавира и Ритонавира путем растворения навесок Ритона-

вира (содержание 99,9 %) и Лопинавира (содержание 99,9 %) в изопропиловом спирте (ХЧ 99,98 % по паспорту). Для приготовления калибровочных образцов в 0,899 мл аликвоты плазмы добавили стандартные растворы, обеспечив 7 уровней концентрации определяемых веществ: для Ритонавира от 1 до 50 мкг/мл, для Лопинавира от 2 до 100 мкг/мл. Эфавиренз использовался в качестве внутреннего стандарта и был добавлен в равных концентрациях во все аликвоты. В аликвоту «интактная плазма» антиретровирусные препараты не добавляли. В аликвоты стандартных образцов №№ 1, 2, 3 добавили растворы аналитов и стандарта до обеспечения максимальных исследуемых концентраций: Эфавиренз до 25 мкг/мл, Ритонавир до 50 мкг/мл и Лопинавира до 100 мкг/мл соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Концентрации анализируемых веществ в исследуемых образцах

№ образца	Тип образца	Концентрация используемого аналита, мкг/мл		Концентрация внутреннего стандарта (Эфавиренз), мкг/мл
		Ритонавир	Лопинавир	
1	Калибровочный образец № 1	1	2	25
2	Калибровочный образец № 2	10	40	25
3	Калибровочный образец № 3	25	50	25
4	Калибровочный образец № 4	50	100	25
5	Интактная плазма	0	0	0
6	Стандартный образец №1 (Эфавиренз)	0	0	25
7	Стандартный образец №2 (Ритонавир)	50	0	0
8	Стандартный образец №3 (Лопинавир)	0	100	0

В образец «интактная плазма» также был добавлен 101 мкл изопропилового спирта, в остальные пробы изопропиловый спирт добавляли для доведения объема пробы до 1000 мкл.

После добавления в аликвоты растворов АРВП и изопропилового спирта, образцы перемешивали на вортексе в течение 10 секунд.

Хроматографическая пробоподготовка заключалась в добавлении в каждый образец 1 мл ацетонитрила, перемешивании на встряхивателе типа «вортекс» в течение 10 сек, затем центрифугировании в течение 15 мин со скоростью 13 000 об/мин. Из полученного супернатанта отбирали по 1 мл и переносили в хроматографические виалы, которые помещали в автосамплер хроматографа.

Хроматографическое разделение и детектирование проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с УФ детекцией (ВЭЖХ-УФ). Управление процессом хроматографического разделения и обработку результатов хроматографического анализа проводили с помощью программного обеспечения «Система хроматографических данных OpenLab CDS».

Разделение проводили при 30°C на колонке C18 (Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 Analytical 100

мм × 4,6 мм, 5 мкм) с использованием предколонки Agilent Zorbax Original ODS (C18) Guard Cartridge 12,5 мм × 4,6 мм, 5 мкм.

Детектирование спектров проводили в диапазоне длин волн от 210 до 400 нм. В качестве подвижной фазы использовали элюент А – ацетонитрил; элюент В – 0,1 % раствор муравьиной кислоты в воде (по объему). Градиент по составу подвижной фазы не использовали. Подвижная фаза вводилась со скоростью потока 0,9 мл/мин, элюэнты А и В смешивались в долях 60 % и 40 % соответственно. Объем вводимой пробы составлял 30 мкл. Время инъекции составляло 12 мин.

Калибровочные кривые были построены на основе невзвешенной линейной регрессии, рассчитанной по методу наименьших квадратов. Полученную математическую модель, описывающую зависимость площади пика от концентрации аналита, оценивали с помощью коэффициента детерминации (R^2).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного продукта «Statistica v.12» (StatSoft Russia).

РЕЗУЛЬТАТЫ

УФ-спектры молекул Ритонавира, Лопинавира и Эфавиренза отличались друг от друга (рис. 2).

Максимальное поглощение для исследуемых АРВП находилось в диапазоне от 238 до 260 нм. По результатам исследования калибровочных образцов аналитически значимая длина волны для Ритона-

вира составила 239 нм, для Лопинавира – 260 нм, для Эфавиренза – 247 нм. Таким образом, одновременное выявление указанных АРВП не создавало эффекта интерференции.

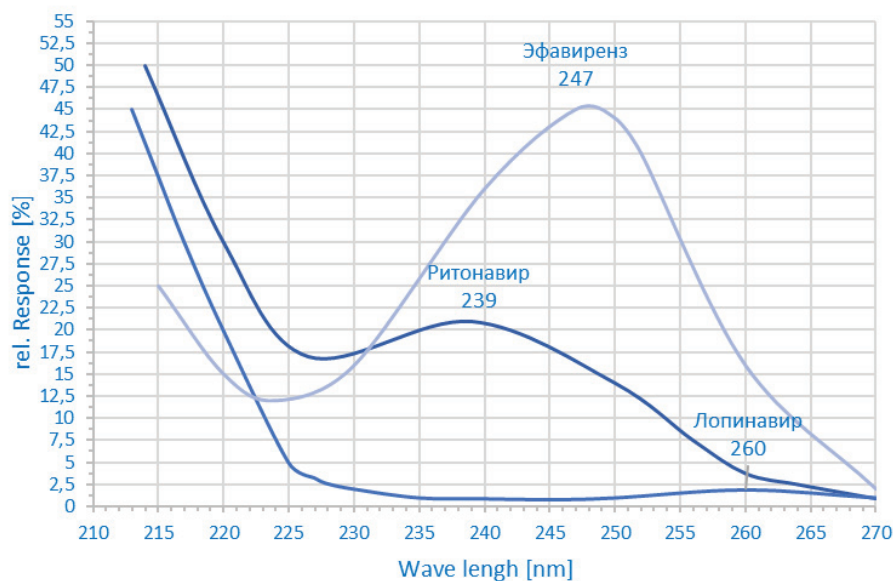


Рис. 2. Ультрафиолетовые спектры поглощения Ритонавира, Эфавиренза и Лопинавира

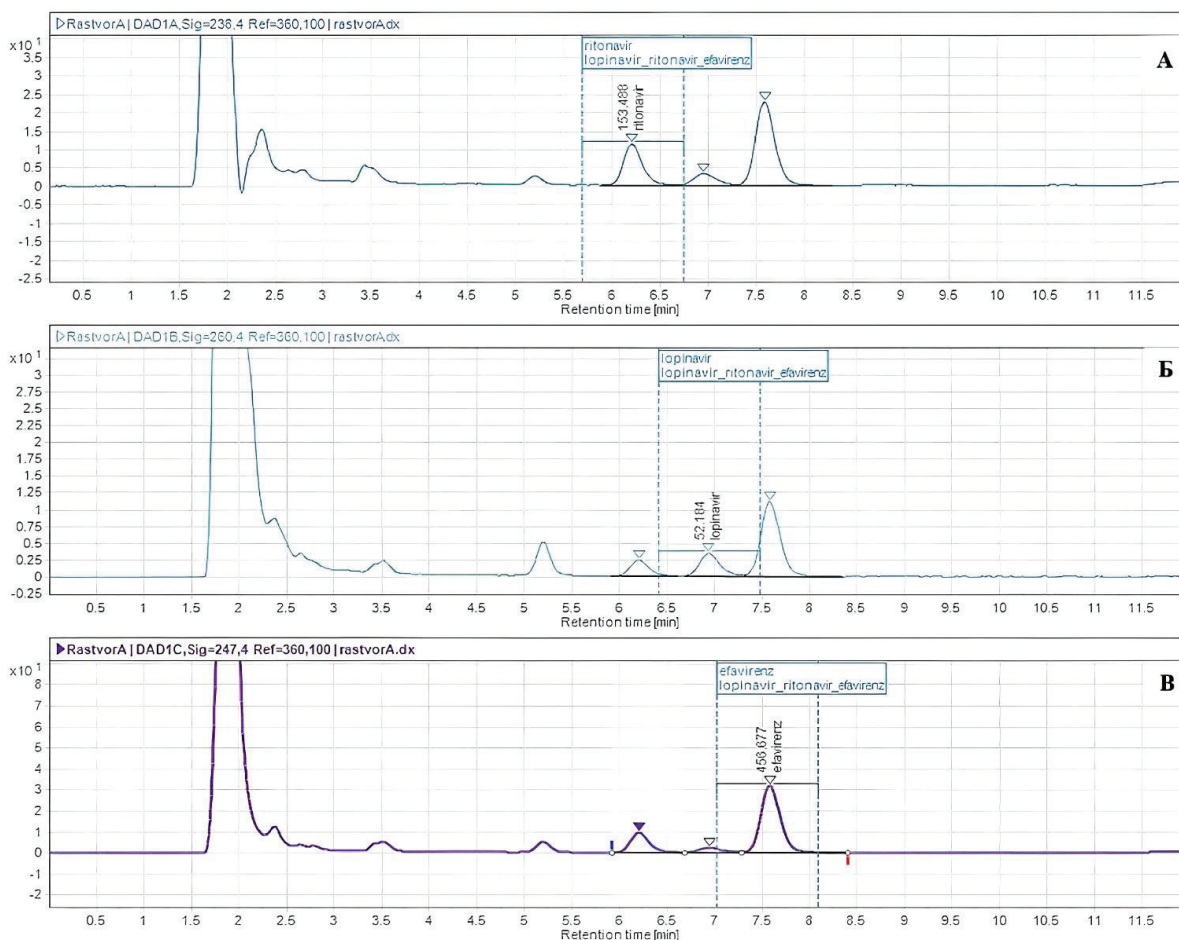


Рис. 3. Хроматограммы, полученные для калибровочного образца № 2, с тремя длинами волн УФ-детектора 238, 260, 247 нм (хроматограммы А, Б и В соответственно). Концентрации веществ в плазме: 10, 40, 25 мкг/мл для Ритонавира, Лопинавира и Эфавиренза соответственно

Время удерживания было определено при хроматографическом разделении веществ в пробах, содержащих стандартные образцы. Время удерживания у Ритонавира составило 6,25 мин, у Лопинавира – 6,97 мин, у Эфавиренза – 7,58 мин. Таким образом, достаточным временем для хроматографического разделения является 8 мин, что характеризует методику как значительно более быструю, чем аналогичные.

Графическое отображение пиков продемонстрировало чёткое разделение определяемых ве-

ществ. Максимальная площадь пика для каждого вещества определялась при сканировании на длине волны, установленной при изучении ультрафиолетовых спектров поглощения (рис. 3).

Фактор асимметрии для пиков АРВП варьировал от 1,17 до 1,28, что характеризует пики как достаточно симметричные с незначительным растяжением заднего фронта пика. Разрешение для хроматографических пиков Ритонавира и Лопинавира были выше 1,5 – минимального разрешения для полного разделения (табл. 2).

Таблица 2

Хроматографические параметры методики выявления Ритонавира и Лопинавира с использованием в качестве внутреннего контроля Эфавиренза

АРВП	Аналитическая длина волны, нм	Время удерживания, мин	Фактор асимметрии	Разрешение
Ритонавир	238	6,25	1,28	1,694
Лопинавир	260	6,97	1,22	1,877
Эфавиренз	247	7,58	1,17	

Исследование пробы, содержащей «интактную» плазму, не выявило значимых пиков детектируемых длин волн ультрафиолетового спектра в пределах от 210 до 400 нм.

Селективность методики была подтверждена отсутствием мешающих пиков от эндогенных соединений в пробе, содержащей «интактную» плазму.

Извлечение лекарственных веществ из биологического материала превышало 85%. Минимальные пределы обнаружения составили 0,5 нг/мл для Ритонавира и 1 нг/мл для Лопинавира.

Для построения градуировочных кривых (рис. 4) использовали рабочие растворы на трёх уровнях концентраций в трех повторностях, бланк (чистая матрица) и бланк с внутренним стандартом (матрица без введения аналита, но с добавлением внутреннего

стандарта). Диапазон протестированных концентраций составлял от 1 до 100 мкг/мл для Ритонавира и от 2 мкг/мл до 200 мкг/мл для Лопинавира.

Разработанная методика имела линейный диапазон количественного определения в четырёх из пяти протестированных концентрациях: для Ритонавира от 1 до 50 мкг/мл и для Лопинавира от 2 до 100 мкг/мл. Калибровочные кривые всех анализируемых веществ во всех матрицах были линейными в данном диапазоне с коэффициентами детерминации >0,9996 (рис. 4).

Все антиретровирусные препараты (в том числе внутренний стандарт) были стабильны в течение, по крайней мере, 2 месяцев при температуре -20°C и в течение 12 часов на лабораторном столе при комнатной температуре.

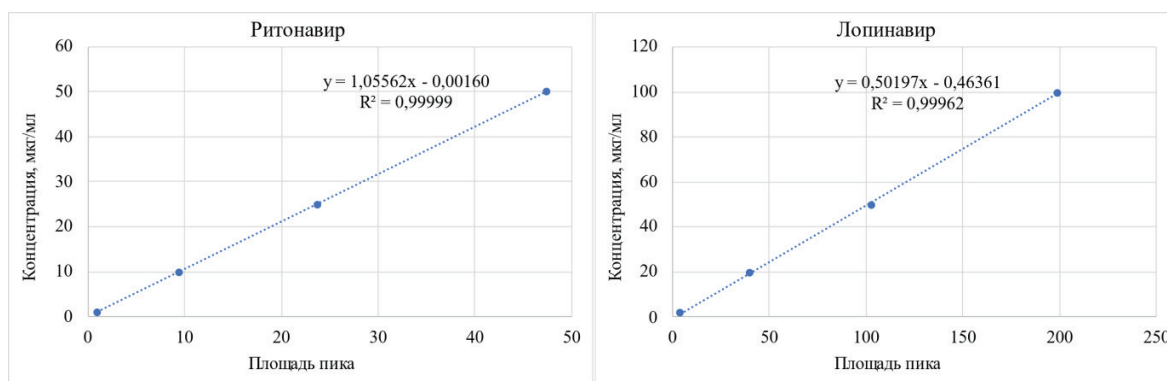


Рис. 4. Калибровочные графики для Ритонавира и Лопинавира

Стоимость реагентов (без учёта стоимости колонок) для проведения одного анализа не превышала 200 рублей (по ценам 2023 года), при этом производительность метода позволяла исследовать до 5 образцов в час. Учитывая максимальное время удержания в 7,58 минут, приборное время можно сократить, обеспечив производительность

до 7,5 образцов в час на одном анализаторе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство методик количественного определения Ритонавира и Лопинавира проводятся с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-селективным детектором (ВЭЖХ-МС/МС) или моноквадруполь-

ным детектором (ВЭЖХ-МС) [17–21].

Количественное определение Ритонавира с помощью ВЭЖХ-МС/МС позволяет выявлять более низкие концентрации Ритонавира, чем в разработанном нами методе: от 0,28 нг/мл с линейным диапазоном 0,3–20 нг/мл, при этом время удержания Ритонавира составляло 14,47 минут [22], однако стоимость, трудоёмкость, низкая производительность исследования и дороговизна приборной базы пока не позволяют распространить данную методику в качестве клинической диагностики.

В период с 2002 по 2007 гг. был опубликован ряд статей, описывающих методики определения Лопинавира и Ритонавира методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с УФ-детекцией (ВЭЖХ-УФ).

Линейные диапазоны определения Ритонавира и Лопинавира при реализации методики, разработанной в г. Бордо (Франция) в 2001 году, составляли от 0,1 до 10 мкг/мл [23], в соответствии с методикой 2002 года, валидированной в г. Неймеген (Нидерланды) – от 50 до 30000 нг/мл [24], по методике 2004 года (г. Нант, Франция) от 0,15 нг/мл до 7,5 мкг/мл [25], по методике разработанной в 2005 году в г. Рим (Италия) – от 0,5 до 5 мкг/мл [26], по методике 2007 года, разработанной в г. Левен (Бельгия) – от 0,025 до 10 мкг/мл [27]. Минимально возможное время удержания для определения концентрации Ритонавира и Лопинавира в соответствии с указанными методиками составляло: 20, 17, 27, 25, 17 минут соответственно.

Нижняя граница линейного диапазона определения концентраций определяет эффективность детектирования и считается важной аналитической величиной, так как верхняя граница диапазона – величина тривиальная (может быть увеличена разбавлением пробы) [28]. Однако терапевтические концентрации Лопинавира должны составлять не менее

4 мкг/мл [29], а Ритонавира не менее 2,1 мкг/мл [30]. Нижняя граница линейного диапазона концентраций в 1 мкг/мл для Ритонавира и 2 мкг/мл для Лопинавира, установленная в нашей методике, превзошла данный показатель. Более высокая эффективность детектирования, рассчитанная для указанных выше методик ВЭЖХ-УФ, требовала использование широкого спектра дорогостоящих растворителей высокой степени очистки, длительное время анализа и пробоподготовки, что препятствовало их внедрению в рутинную практику. Между тем для терапевтического мониторинга не требуется определения столь низких концентраций, напротив, востребована максимальная экономическая эффективность и производительность. Производительность разработанной методики оказалась как минимум в 2 раза выше методики ВЭЖХ-УФ, описанных ранее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная методика количественного определения Лопинавира и Ритонавира в плазме крови методом ВЭЖХ-УФ благодаря прямому количественному определению концентраций АРВП в плазме крови позволяет объективно определять приверженность к лечению и является элементом персонализированной медицины.

Минимальные пределы обнаружения составили 0,1 мкг/мл для Ритонавира и 0,002 мкг/мл для Лопинавира.

Диапазоны определяемых концентраций от 1 до 50 мкг/мл для Ритонавира и от 2 до 100 мкг/мл для Лопинавира имели линейную зависимость концентрации от площади пика при $R^2 > 0,9996$.

При стоимости исследования, не превышавшей 200 рублей за пробу, максимально возможная производительность составляла 7,5 проб/час, что позволяет использовать разработанную методику для масштабного мониторинга концентрации основных АРВП у ЛЖВС, получающих АРТ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Финансирование исследования осуществлялось за счёт субсидии на выполнение НИР (рег. номер в ЕГИСУ НИОКТР 121041500042-8) п.1.2.1 отраслевой программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации. Создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней».

Этическая экспертиза не требуется.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The research was financed by a subsidy for the implementation of research (registration number in the EGISU NIOKTR 121041500042-8) clause 1.2.1 of the sectoral program of Rospotrebnadzor for 2021–2025. “Scientific support of epidemiological surveillance and sanitary protection of the territory of the Russian Federation. Creation of new technologies, means and methods of control and prevention of infectious and parasitic diseases”.

Ethics approval is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В. с соавт. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №33. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. 24 с. Доступно по: <http://www.hivrussia.info/elektronnye-versii->

informatsionnyh-byulletenij/ [доступ 30 ноября 2023].

Pokrovskii VV, Ladnaia NN, Sokolova EV et al. HIV infection. Informatcionnyi biulleten №33. Moscow: HIV Monitoring Reference Center FBIS Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2009. 24 p. (In Russ.). Available at: <http://www.hivrussia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij/> [Accessed 30th November 2023].

2. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №46. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 2021. 83 с. Доступно по: <http://www.hivrussia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij/> [доступ 30 ноября 2023].

Pokrovskii VV, Ladnaia NN, Sokolova EV. HIV infection. Informatcionnyi biulleten №46. Moscow: HIV Monitoring Reference Center FBIS Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2021. 83 p. (In Russ.). Available at: <http://www.hivrussia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij/> [Accessed 30th November 2023].

3. Asgedom SW, Maru M, Berihun B et al. Immunologic and Clinical Failure of Antiretroviral Therapy in People Living with Human Immunodeficiency Virus within Two Years of Treatment. *BioMed Research International*. 2020;2020:1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/5474103>.

4. Kausar S, Said KF, Ishaq Mujeeb Ur Rehman M et al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2021;35:205873842110026. <https://doi.org/10.1177/20587384211002621>.

5. Liu P, You Y, Liao L et al. Impact of low-level viremia with drug resistance on CD4 cell counts among people living with HIV on antiretroviral treatment in China. *BMC Infectious Diseases*. 2022;22(1):426. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07417-z>.

6. Kirichenko A, Kireev D, Lapovok I et al. HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: Analysis of the National Database, 2006–2022. *Viruses*. 2023;15(4):1–16. <https://doi.org/10.3390/v15040991>.

7. Crommentuyn KML, Kappelhoff BS, Mulder JW et al. Population pharmacokinetics of lopinavir in combination with ritonavir in HIV-1-infected patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;60(4):378–389. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02455.x>

8. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T et al. Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(8):670–672. <https://doi.org/10.7326/M20-1550>.

9. Best BM, Capparelli EV, Diep H et al. Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir Crushed versus Whole Tablets in Children. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2011;58(4):385–391. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318232b057>.

10. Lamorde M, Wang X, Neary M et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics of Efavirenz 400 mg Once Daily During Pregnancy and Post-Partum. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;67(5):785–790. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy161>.

11. Ожмегова Е.Н., Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции. *Вопросы вирусологии*. 2022;67(3):193–205.

Ozhmegova EN, Bobkova MR. HIV drug resistance: past and current trends. *Problems of Virology*. 2022;67(3):193–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0507-4088-113>.

12. Zijp TR, Izzah Z, Åberg C et al. Clinical Value of Emerging Bioanalytical Methods for Drug Measurements: A Scoping Review of Their Applicability for Medication Adherence and Therapeutic Drug Monitoring. *Drugs*. 2021;81(17):1983–2002. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01618-7>.

13. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Манаenkova Т.Л. с соавт. Вирусологическая неэффективность антиретровирусной терапии и связанные с ней социальные и клинические факторы у детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией. *Журнал инфектологии*. 2022;14(5):51–59.

Sambyalova AY, Bairova TA, Manaenkova TL et al. Virological failure of antiretroviral therapy and associated social and clinical factors in children and adolescents living with HIV. *Journal Infectology*. 2022;14(5):51–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-51-59>.

14. Иванова В.А. Анализ рынка антиретровирусных препаратов. *Инновации. Наука. Образование*. 2020;(14):108–113. Ivanova VA. Market analysis of antiretroviral drugs. *Innovatsii. Nauka. Obrazovaniye*. 2020;(14):108–113. (In Russ.).

15. Loos NHC, Beijnen JH, Schinkel AH. The inhibitory and inducing effects of ritonavir on hepatic and intestinal CYP3A and other drug-handling proteins. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;162:114636. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114636>

16. Качанов Д.А., Атангулов Г.И., Хамаде Х. с соавт. Особенности назначения антиретровирусных препаратов при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;104(2):25–30. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.103.2.066>.

Kachanov DA, Atangulov GI, Hamade Kh. et al. Aspects of the prescribing antiretroviral drugs in the treatment of HIV-infected patients. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2021;104(2):25–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.103.2.066>.

17. Ramírez-Ramírez A, Sánchez-Serrano E, Loaiza-Flores G et al. Simultaneous quantification of four antiretroviral drugs in breast milk samples from HIV-positive women by an ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191236>.

18. Li L, Yu X, Xie D et al. Influence of traditional Chinese medicines on the in vivo metabolism of lopinavir/ritonavir based on UHPLC-MS/MS analysis. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2022;12(2):270–277. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2021.06.006>.

19. Chu L, Wu Y, Duan C et al. Simultaneous quantitation of zidovudine, efavirenz, lopinavir and ritonavir in human hair by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2018;1097–1098:54–63. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.08.031>

20. Dickinson L, Robinson L, Tjia J et al. Simultaneous determination of HIV protease inhibitors amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir and saquinavir in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2005;829(1):82–90. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.09.032>
21. Комаров Т.Н., Шохин И.Е., Мискив О.А. с соавт. Разработка и валидация методики определения атазанавира и ритонавира в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020;9(1):99–108.
- Komarov TN, Shohin IE, Miskiv OA et al. Development and Validation of Atazanavir and Ritonavir Determination in Human Plasma by HPLC-MS Method. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. 2020;9(1):99–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-1-99-108>
22. Notari S, Sergi M, Montesano C et al. Simultaneous determination of lamivudine, lopinavir, ritonavir, and zidovudine concentration in plasma of HIV-infected patients by HPLC-MS/MS. *IUBMB Life*. 2012;64(5):443–449. <https://doi.org/10.1002/iub.1025>
23. Titier K, Lagrange F, Péhourcq F et al. High-Performance Liquid Chromatographic Method for the Simultaneous Determination of the Six HIV-Protease Inhibitors and Two Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Human Plasma. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2002;24(3):417. <https://doi.org/10.1097/00007691-200206000-00015>
24. Droste JAH, Verweij-van Wissen CPWGM, Burger DM. Simultaneous Determination of the HIV Drugs Indinavir, Amprenavir, Saquinavir, Ritonavir, Lopinavir, Nelfinavir, the Nelfinavir Hydroxymetabolite M8, and Nevirapine in Human Plasma by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2003;25(3):393. <https://doi.org/10.1097/00007691-200306000-00023>
25. Dailly E, Raffi F, Joliet P. Determination of atazanavir and other antiretroviral drugs (indinavir, amprenavir, nelfinavir and its active metabolite M8, saquinavir, ritonavir, lopinavir, nevirapine and efavirenz) plasma levels by high performance liquid chromatography with UV detection. *Journal of Chromatography B*. 2004;813(1):353–358. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.10.005>
26. Notari S, Bocedi A, Ippolito G et al. Simultaneous determination of 16 anti-HIV drugs in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*. 2006;831(1):258–266. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.12.016>
27. Verbesselt R, Van Wijngaerden E, de Hoon J. Simultaneous determination of 8 HIV protease inhibitors in human plasma by isocratic high-performance liquid chromatography with combined use of UV and fluorescence detection: Amprenavir, indinavir, atazanavir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, nelfinavir and M8-nelfinavir metabolite. *Journal of Chromatography B*. 2007;845(1):51–60. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.07.068>
28. Сычев К.С., Окунская К.А. Проблематика корректной проверки пригодности и оценки экономической эффективности ВЭЖХ методик. *Аналитика*. 2021;(4): 294–298.
- Sy'chev KS, Okunskaia KA. The problems of correct verification of the suitability and evaluation of the economic efficiency of HPLC techniques. *Analitika*. 2021;(4): 294–298. (In Russ.) <https://doi.org/10.22184/2227-572X.2021.11.4.294.298>
29. Breilh D, Pellegrin I, Rouzès A et al. Virological, intracellular and plasma pharmacological parameters predicting response to lopinavir/ritonavir (KALEPHAR Study). *AIDS*. 2004;18(9):1305–1310. <https://doi.org/10.1097/00002030-200406180-00009>
30. Danner SA, Carr A, Leonard JM et al. A Short-Term Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Ritonavir, an Inhibitor of HIV-1 Protease. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1528–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332303>

Сведения об авторах

П. М. Манаков

химик-эксперт медицинской организации,
pavel.manakov@gmail.com

О. П. Колесов

судебно-медицинский эксперт, танатолог,
заместитель начальника Бюро судебно-
медицинской экспертизы,
kop@uralsudmed.ru

И. Л. Тихонова

кандидат химических наук, доцент кафедры
общей химии, koritca14@gmail.com,
<https://orcid.org/0009-0004-9287-2451>

М. В. Питерский

научный сотрудник Уральского окружного центра
по профилактике и борьбе со СПИД,
piterskiy_mv@niivirom.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5506-2389>

Information on the authors

P. M. Manakov

chemist-expert of a medical organization,
pavel.manakov@gmail.com

O. P. Kolesov

deputy head of the Sverdlovsk regional bureau of
forensic medical examination, forensic medical
expert of the highest category, thanatologist,
kop@uralsudmed.ru

I. L. Tikhonova

Candidate of Chemical Sciences, Associate
Professor of the Department of General Chemistry,
koritca14@gmail.com,
<https://orcid.org/0009-0004-9287-2451>

M. V. Piterskiy

researcher of the Ural Federal District AIDS Centre,
piterskiy_mv@niivirom.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5506-2389>

Статья поступила в редакцию 20.09.2023; одобрена
после рецензирования 29.11.2023; принята к
публикации 12.12.2023.

The article was submitted 20.09.2023; approved
after reviewing 29.11.2023; accepted for
publication 12.12.2023.

Сравнительный анализ влияния реамберина и метадоксила на течение острого тяжелого отравления этанолом

Татьяна Николаевна Саватеева-Любимова[✉], Андрей Георгиевич Александров,
Светлана Борисовна Казакова, Кира Иосифовна Стосман

НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

[✉] drugs_safety@mail.ru

Аннотация

Введение. Одним из путей повышения качества интенсивной терапии при тяжелых формах острых алкогольных отравлений является включение в комплекс мероприятий средств, способных уменьшать проявления оксидативного стресса. **Цель работы** – сравнительная оценка эффективности препаратов реамберин и метадоксил при остром тяжелом отравлении этанолом в экспериментах на крысах. **Материалы и методы.** На крысах линии Wistar моделировали острое тяжелое алкогольное отравление путем однократного внутрижелудочного введения 40 % раствора этанола в дозе 8,6 г/кг. Исследуемые препараты вводили инфузионно в объеме 20 мл/кг в течение 60 мин. со средней скоростью 0,33 мл/мин/кг. Сравнительную эффективность инфузионной терапии оценивали по степени тяжести комы и ее продолжительности. **Результаты.** Этанол вызвал у животных развитие коматозного состояния различной степени тяжести. По окончании инфузионной терапии наблюдали гибель части животных. Продолжительность жизни погибших животных, получавших реамберин, превышала в 4 раза показатель животных контрольной группы и получавших метадоксил. Наиболее значимое снижение степени тяжести комы и ее продолжительности наблюдали у крыс, получавших реамберин. Минимальные отличия частоты дыхательных движений от фона по окончании инфузии имели место у тех же животных. **Обсуждение.** Установленное при остром отравлении этанолом наличие поддерживающей терапии реамберинем неврологического статуса и функции внешнего дыхания во время инфузии является обоснованием для включения препарата в комплекс интенсивной терапии при данном критическом состоянии. **Заключение.** Экспериментально показано, что реамберин в отличие от метадоксила, значимо снижал степень тяжести алкогольной комы по окончании инфузионного введения. Реамберин увеличивал продолжительность жизни погибших животных по сравнению с контролем и крысами, получавшими метадоксил, а также обусловил минимальные отличия частоты дыхательных движений по отношению к фону по окончании инфузии, что носило характер тенденции. Реамберин продемонстрировал большую эффективность в отношении течения острого тяжелого отравления этанолом, чем метадоксил.

Ключевые слова: этиловый спирт, острое экспериментальное отравление, клиническая картина, кома, степень тяжести, неврологический статус, витальные функции, реамберин, метадоксил

Для цитирования: Для цитирования: Саватеева-Любимова Т.Н., Александров А.Г., Казакова С.Б., Стосман К.И. Сравнительный анализ влияния реамберина и метадоксила на течение острого тяжелого отравления этанолом. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):59–67. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-59-67>

Comparative analysis of the effect of Reamberin and Methadoxyl on the course of acute severe ethanol poisoning

Tatiana N. Savateeva-Lyubimova, Andrey G. Aleksandrov, Svetlana B. Kazakova, Kira I. Stosman

Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

✉ drugs_safety@mail.ru

Abstract

Introduction One of the ways to improve the quality of intensive therapy in severe forms of acute alcohol poisoning is the inclusion in the complex of measures of means capable of reducing the manifestations of oxidative stress. **The aim of the work** was a comparative evaluation of the effectiveness of drugs Reamberin and Methadoxyl in acute severe ethanol poisoning on rats. **Materials and methods** Acute severe alcohol poisoning was modeled in Wistar rats by 40 % ethanol solution at a dose 8,6 g/kg. The studied drugs were administered infusively in the volume of 20 ml/kg for 60 min at an average rate of 0.33 ml/min/kg. The comparative efficacy of infusion therapy was evaluated according to the severity of coma and its duration. **Results** Ethanol caused coma of different severity in animals. At the end of infusion therapy, the death of some animals was observed. The life expectancy of dead animals receiving Reamberin was 4 times higher than that of animals of the control group and animals receiving Metadoxyl. The most significant decrease in the severity of coma and its duration was observed in rats receiving Reamberin. Minimal differences in the frequency of respiratory movements from the background at the end of infusion occurred in the same animals. **Discussion** Established in acute ethanol poisoning the presence of supportive therapy with Reamberin of neurological status and external respiratory function during infusion is a justification for the inclusion of the drug in the complex of intensive care in this critical condition. **Conclusions** It was experimentally shown that Reamberin, unlike Methadoxyl, significantly reduced the severity of alcohol coma at the end of infusion administration. Reamberin increased the life expectancy of dead animals compared to the control and rats receiving Methadoxyl, and also caused minimal differences in respiratory rate relative to the background at the end of infusion, which had the character of a trend. Reamberin demonstrated greater efficacy with respect to the course of acute severe ethanol poisoning than Methadoxyl.

Keywords: ethyl alcohol, acute experimental poisoning, clinical picture, coma, severity, neurological status, vital functions, Reamberin, Methadoxyl

For citation:

Savateeva-Lyubimova TN, Aleksandrov AG, Kazakova SB, Stosman KI. Comparative analysis of the effect of Reamberin and Methadoxyl on the course of acute severe ethanol poisoning. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):59–67. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-59-67>

ВВЕДЕНИЕ

Удельный вес острых смертельных отравлений этиловым спиртом в общей смертности от острой химической травмы в Российской Федерации достигает 50–60 %. По данным ВОЗ (2022 г.), отравления алкоголем постоянно регистрируются во многих странах мира, а смертность составляет 6,3 % у мужчин и 1,1 % у женщин. Актуальность проблемы подчеркивается еще и тем, что даже при госпитализации летальность составляет от 2,2 % до 5,0 %, а в специализированных центрах отравлений – 1,8 %. К наиболее уязвимым органам при употреблении токсической дозы этилового спирта относится головной мозг, что проявляется угнетением центральной нервной системы, вплоть до комы, и нарушением регулирующих функций систем жизнеобеспечения, в первую очередь дыхания [1]. В поражающем действии токсиканта лежит и сдвиг реакции восстановления ацетальдегида до этанола в присутствии алкоголя. Накопление ацетальде-

гида, имеющего активную карбонильную группу, вызывает самые разнообразные метаболические расстройства, из которых важное место занимает дисбаланс системы «перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты» [2–4]. В настоящее время одним из путей повышения качества методов интенсивной терапии при тяжелых формах острых алкогольных отравлений является включение в комплекс лечения средств, способных уменьшать проявления оксидативного стресса, что способствует более быстрому восстановлению функциональных возможностей центральной нервной системы и систем жизнеобеспечения. Этим требованиям в полной мере соответствуют препараты из группы субстратных антигипоксантов [5]. Одними из перспективных средств являются инфузионные антигипоксаны, в число которых входит реамберин – сукцинатсодержащий инфузионный сбалансированный раствор электролитов. Это лекарственное средство оказывает противо-

гипоксическое, антиоксидантное и детоксицирующее действия за счет активации сукцинатных реакций цикла Кребса [6]. Реамберин представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, содержащий активное вещество – смешанную натрий N-метилглутаминовую соль янтарной кислоты, магния хлорид, калия хлорид, натрия хлорид. Другим препаратом, который можно охарактеризовать как средство метаболической терапии, является метадоксил (метадоксин), в состав которого входят пиридоксин и L-пироглутамат [7–10].

Цель работы – сравнительная оценка эффективности реамберина и метадоксила при остром тяжелом отравлении этанолом в экспериментах на крысах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты были выполнены на 96 крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г, полученных из НИЦ «Курчатовский институт» – «ПЛЖ» Рапполово. Работа с лабораторными животными была организована с соблюдением требований к содержанию животных вивария НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева. Эксперименты были выполнены согласно правилам, указанным в Директиве Европейского сообщества (2010/63/ЕС), и с одобрения комитета по этике ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России (протокол от 13.01.2020 № 16). На первом этапе на 36 крысах была определена ЛД₅₀ этанола. Этанол вводили животным, лишенным корма за 24 ч. до отравления, в виде 40 % раствора в объемах от 1,90 до 3,35 мл/100 г массы тела, что соответствует дозам от 6,0 до 10,55 г/кг (по чистому спирту), внутривенно (в/ж) в два приема с интервалом 15 мин. Период последующего наблюдения составил трое суток.

Оставшиеся 60 животных были разделены на 3 группы по 20 особей методом простой рандомизации. Животным из всех групп вводили в/ж 40 % раствор этанола в дозе 8,6 г/кг в два приема с интервалом в 15 мин. Первой группе (контроль) через 15 мин. по окончании введения этанола начинали вводить 0,9 % раствор NaCl (ОАО «Синтез», Россия); второй – метадоксил (Laboratoire Baldacci, Италия); третьей – реамберин (НТФФ «Полисан», Россия). Все растворы вводили инфузионно в удельном объеме 20 мл/кг, что соответствует рекомендованному максимальному объему для инфузионного введения крысам [12, 13], в течение 60 мин. со средней скоростью 0,33 мл/мин/кг с помощью инфузоров (шприцевые насосы, SN-50C6T, SINO MDT, Китай). Раствор NaCl (0,9 %) и реамберин вводили в виде официальных растворов. Препарат метадоксил в виде раствора для инъекций в случае тяжелой острой алкогольной интоксикации применяли в дозе 900 мг (15 мл), растворяя в изотоническом растворе NaCl, что составляет 12,8 мг/кг (по содержанию действующего вещества) или 7,1 мл приготовленного раствора с концентрацией 1,8 мг/мл на кг веса для взрослого человека. Для крыс, с учетом метаболического коэффициен-

та [14], – 44,0 мл/кг, что превышает допустимый максимальный удельный объем для инфузионного введения. Животным вводили препарат в виде приготовленного согласно инструкции по применению раствора в удельном объеме 20 мл/кг. Доза препарата для крыс составила 36 мг/кг.

В ходе исследования оценивали степень тяжести комы и ее продолжительность в течение трехсуточного наблюдения. Смерть констатировали по отсутствию сердечных сокращений, самостоятельного дыхания и любых нервно-рефлекторных реакций на внешние раздражители. Продолжительность нахождения животного в коме оценивали каждые полчаса в течение 8 ч. после первой регистрации степени тяжести комы (с ночным перерывом). Для оценки степени тяжести комы была использована балльная система, включающая в себя показатели неврологического статуса [15–17] и витальных функций. Степень тяжести комы оценивали сразу после отравления, непосредственно по окончании инфузионной терапии, через час по окончании терапии и в последующие сутки по балльной системе [15, 16, 19]:

- окраска кожных покровов (наличие цианоза): норма – 0; есть – 3;
- миоз: норма – 0 (нет); есть – 3;
- тонус мышц нормальный – 0; тонус брюшной стенки снижен, тонус конечностей умеренный – 1; тонус брюшной стенки и тонус конечностей снижены – 2; атония – 3;
- реакция переворачивания: норма – 0; рефлекс замедлен – 1; отсутствует при сохраненных попытках переворачивания – 2; попытки отсутствуют – 3;
- корнеальный рефлекс, быстрое закрытие век: норма – 0; ослаблен – 1; отсутствует – 3;
- зрачковый рефлекс: норма – 0; реакция ослаблена – 1; отсутствует – 3;
- болевая реакция: агрессия или активное избегание – 0; слабая реакция отползанием или поворотом – 1; нелокализованный ответ (сокращение брюшной стенки) – 2; отсутствует – 3;
- реакция на звук: выражена – 0; ослаблена (сокращение круговой мышцы глаза) – 1; отсутствует – 3.
- температура тела: норма (без изменений) – 0; снижение на 1°C – 1; снижение на 2°C – 2; снижение на 3°C – 3; снижение на 4°C – 4; снижение на 5°C – 5;
- частота дыхания (полиграф M150 P BIOPAC Systems, США): норма, от 60 до 150 дыхательных движений/мин., – 0; брахипноэ (< 60/мин.) или тахипноэ (> 180/мин.) – 1 балл.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета статистических программ Prism 8.2 фирмы GraphPad (США). Результаты эксперимента по уточнению дозы этанола, вызывающей летальность 50 % животных в группе (ЛД₅₀) были обработаны методом наименьших квадратов с использованием пробит-анализа в программе Prism 8.2. Вычисление стандартной ошибки ЛД₅₀ производили по методу Миллера – Тейтнера.

Для регистрируемых количественных перемен-

ных были рассчитаны параметры описательной статистики, характеризующие данные по каждой группе. Распределение каждой выборки проверялось на нормальность тестом Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения выборок данные в представлении в виде среднего значения параметра в группе (Mean, *M*) и стандартного отклонения (SD). В случае отклонения от нормального распределения, в виде медианы, 25 и 75 % персентилей – Me (25%; 75%). При нормальном распределении проводили

сравнения групп по тесту Даннета. При ненормальности распределения – с использованием теста Дана. Значимыми считались различия с вероятностью нулевой гипотезы менее 0,05. Анализ сопряженности признаков проводили по точному тесту Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные по уровню выживаемости (летальности) и значениям пробит-функции при однократном введении 40 % этанола на предварительном этапе представлены в табл. 1.

Таблица 1

Уровень выживаемости самцов крыс при в/ж введении 40 % раствора этанола в течение трех суток

Экспериментальные группы, дозы	Выжило животных		Погибло животных		Значения пробит-функции
	абс.	%	абс.	%	
№ 1, 6,00 г/кг	6	100	0	0	3,27
№ 2, 6,75 г/кг	5	83	1	17	4,03
№ 3, 7,50 г/кг	5	83	1	17	4,03
№ 4, 8,45 г/кг	4	67	2	33	4,57
№ 5, 9,40 г/кг	2	33	4	67	5,43
№ 6, 10,55 г/кг	0	0	6	100	6,73

ЛД₅₀ 40 % раствора этанола при в/ж введении по литературным данным составляет 8 г/кг [17]. В данном исследовании ЛД₅₀ токсиканта составила 8,6 ± 0,4 г/кг. Гибель животных наступала на фоне глубокой комы в течение 6–26,5 ч. в зависимости от дозы этанола на фоне миорелаксации и ослабленного дыхания. У выживших животных наблюдался постепенный выход из коматозного состояния с возвращением рефлексов, двигательной активности и мышечного тонуса в течение трех суток.

В следующей серии экспериментов было проведено сравнительное изучение влияния исследуемых препаратов на степень тяжести комы и ее продолжительности в условиях острого отравления этанолом в дозе 8,6 г/кг (расчетная ЛД₅₀). Введение препаратов начинали спустя 15 мин. после окончания введения этанола. Удержание животных в течение часа с целью введения им исследуемых растворов не приводило к возникновению у них стрессового состояния, поскольку крысы находились в коме. Исследуемые препараты и раствор NaCl вводили крысам внутривенно инфузионно с помощью инфузоматов.

40 % этанол (за 2 приема с интервалом в 15 мин.) в дозе 8,6 г/кг в объеме 2,72 мл/100 г массы тела вызвал у животных развитие коматозного состояния различной степени тяжести в течение 5–15 мин. после второго введения. У части животных угнетение сознания сопровождалось поверхностным и частым дыханием; у других особей – более глубоким и редким. Температура тела у всех животных снижалась на 1–5° С по отношению к фоновым данным. Погибшие до начала терапии животные не учитывались при статистической обработке полученных данных (в группах № 1 и 2 – по одной особи).

После введения исследуемых препаратов наблюдалась гибель части животных, происходившая на фоне развития запредельной комы. В группе № 1 (0,9 % раствор NaCl) погибло 4 особи, продолжительность жизни, при этом, составила 3,1 ± 2,2 ч. (Mean ± SD). В группе № 2 – 6 особей, продолжительность жизни которых составила 3,5 ч. (2,3; 5,5) – медиана, 25 и 75 % персентилей. В группе № 3 – 4 особи, продолжительность жизни составила 12,5 ч. (4,0; 21,0) – медиана, 25 и 75 % персентилей (табл.2).

Таблица 2

Продолжительность жизни погибших особей в группах наблюдения

Показатель	Группа №1, n = 4	Группа №2, n = 6	Группа №3, n = 4	p
	Mean±SD	Me (25%;75%), часов		
Продолжительность жизни, часы	3,1±2,2	3,5 (2,3; 5,5)	12,5 (4,0; 21,0)	1:2 =1,000 1:3 =0,078

В группе, получавшей реамберин, обнаружена тенденция к большей продолжительности жизни, чем у животных из контрольной группы (*p* = 0,078).

Глубина коматозного состояния обычно оценивается у людей по трехступенной шкале. Для комы 1-ой степени (поверхностной) характерно угнетение сознания с сохранением неkoordinированной реакции на внешние раздражители и умеренное подавление рефлексов. Для комы 2-ой степени (глубокой) – от-

сутствие сознания без реакции на сильную боль и выраженное подавление сухожильных, зрачковых, роговичных и глоточных рефлексов. Спонтанное дыхание и показатели гемодинамики сохранены, но заметно нарушены. Кома 3-ей степени – это глубокое угнетение сознания, тотальная арефлексия, гипотония мускулатуры и катастрофическое состояние витальных функций. При этом клинические проявления экзотоксических ком, включая алкогольную, могут

заметно отличаться от общепринятых критериев оценки их глубины [17]. В случае экспериментальных исследований не все показатели, снимаемые у человека, могут автоматически переноситься на животных [18]. Существует различные примеры ранжирования алкогольной комы на крысах [15, 16, 19]. Для оценки степени тяжести комы нами была разработана балльная система, позволяющая определить степень комы

следующим образом: поверхностная кома, общая сумма показателей для каждого животного составляет от 9 до 21 баллов; глубокая кома, общая сумма показателей для каждого животного составляет от 22 до 26 баллов; запредельная кома, общая сумма показателей для каждого животного составляет 27 баллов. Данные, полученные при оценке степени тяжести комы, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Степень тяжести комы вне зависимости от ее длительности

№ групп	Степень тяжести комы, баллы		
	1 регистрация	2 регистрация	3 регистрация
	Me (25%;75%)		
Группа №1, n = 15	10,0 (7,0;11,5)	22,0 (20,0;23,0)	21,0 (20,0;23,0)
Группа №2, n = 13	9,0 (8,0; 1,0)	19,0 (15,0;21,0)	21,0 (21,0;24,0)
Группа №3, n = 16	9,5 (8,0;12,0)	14,0* (11,5;18,3)	21,5 (18,5;23,5)

Примечание: * p = 0,013 по отношению у группе № 1.

Значимых межгрупповых различий в степени тяжести комы при первой регистрации (после окончания введения этанола) не наблюдалось. Степень тяжести, при этом, соответствовала поверхностной коме. Далее происходило усугубление коматозного состояния, так как после окончания терапии (2-ая регистрация) у животных, получавших 0,9 % раствор NaCl, степень тяжести комы соответствовала глубокой. В то же время, у животных из других экспериментальных групп степень тяжести комы соответствовала поверхностной. При этом наблюдалось значимое отличие (p = 0,013) у крыс из группы, получавшей реамберин, от особей из группы, получавшей 0,9 % раствор NaCl.

Последнее свидетельствует о наличии поддержания состояния животных проводимой терапией во время инфузии. Однако в дальнейшем ситуация утяжелялась (3-ья регистрация, через 1 ч. после окончания терапии) и уровень степени тяжести комы во всех группах был или на грани глубокой или глубокой.

В табл. 4 представлены данные по влиянию поддерживающей терапии на степень тяжести комы по окончании инфузии (2-ая регистрация). Максимально выраженное поддерживающее действие проводимой терапии имело место в группе животных, получавших реамберин, что соответствует данным, представленным в табл. 3.

Таблица 4

Влияние терапии на степень тяжести комы (дельта по отношению к первой регистрации)

№ групп	Степень тяжести комы, баллы	
	2 регистрация, Δ	3 регистрация, Δ
	Me (25%;75%)	
Группа №1, n = 15	11,0 (6,5; 14,0)	12,0 (8,0; 14,0)
Группа №2, n = 13	9,0 (7,0; 11,0)	13,0 (9,0; 13,0)
Группа №3, n = 16	7,0* (1,0; 9,0)	10,0 (9,0; 14,3)

Примечание: * p < 0,05 по отношению у группе № 1.

С целью более детального изучения возможных межгрупповых различий, продолжительность коматозного состояния у выживших животных была разбита нами на три условных периода (продолжительность до 7 ч., до 24 ч. и до 48 ч.) с целью определения количества животных, находившихся в коме различной длительности, как дополнительного критерия сравнительной оценки эффективности терапии. При разделении продолжительности коматозного состояния на три периода мы ориентировались на различные фазы изменения концентрации этанола в крови: резорбция и элиминация, а также на тяжесть изменений в органах и системах организма, вызванных

действием токсиканта. Известно, что этанол крайне быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь. При этом поступление этанола в кровь и насыщение им органов и тканей происходит значительно быстрее, чем его окисление и выделение. У людей резорбция отмечается через 1–2 ч.; элиминация длится 5–12 ч. и более [1].

В табл. 5 представлены данные по количеству животных в группе с комой различной продолжительности (менее 7 ч., менее 24 ч. и менее 48 ч.). Показано, что максимальное количество животных с длительной комой наблюдалось в группе № 1 по сравнению с группой № 2 (p = 0,043) и группой № 3 (p = 0,038).

Таблица 5

Количество животных в группах с комой различной продолжительности

№ групп	Количество животных, n (%)					
	Продолжительность комы до 7 ч.		Продолжительность комы до 24 ч.		Продолжительности комы до 48 ч.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
№1 (n = 15)	2	13	9	60	4	27
№2 (n = 13)	2	15	10	77	1	8*
№3 (n = 16)	4	25	11	69	1	6*

Примечание: * $p < 0,05$ по отношению у группе № 1.

Данные по изучению влияния исследуемых препаратов на показатели витальных функций представлены в табл. 5 и 6. После введения этанола у животных из всех групп наблюдалось ослабленное дыхание, сопровождавшееся снижением частоты дыхательных движений (табл. 5). Температура тела у животных из всех экспериментальных групп

сопоставимо снижалась в течение наблюдения, независимо от использованной терапии.

По окончании инфузии минимальные отличия частоты дыхательных движений от фона имели место у животных, получавших реамберин, что свидетельствовало о наличии поддержания проводимой терапией внешнего дыхания во время инфузии (табл. 7).

Таблица 5

Влияние тестируемых препаратов на частоту дыхательных движений

№ групп	ЧДД, кол-во в мин			
	Фон	1 пер.	2 пер.	3 пер.
	Mean±SD	Me (25%;75%)	Me (25%;75%)	Mean±SD
№1 (n = 15)	126±12	102±38	104 (82; 112)	96±20
№2 (n = 13)	128 (116;132)	87±37	99±16	94±17
№3 (n = 16)	125±14	86±41	109±35	96±31

Таблица 6

Влияние тестируемых препаратов на температуру тела (Mean±SD)

№ групп	Т, °C			
	Фон	1 пер.	2 пер.	3 пер.
№1 (n = 15)	37,1±0,3	36,5±0,9	34,1±1,0	34,3±0,9
№2 (n = 13)	37,5±0,5	36,3±0,9	34,1±1,1	34,2±1,0
№3 (n = 16)	37,3±0,7	35,8±1,3	34,1±1,0	33,9±1,2

Таблица 7

Влияние терапии на количество дыхательных движений дыхательных движений по окончании введения (дельта по отношению к фону, 2-я регистрация, Me (25%;75%))

ЧДД, кол-во в мин, Δ по отношению к фону	№ групп		
	№1 (n = 15)	№2 (n = 13)	№3 (n = 16)
	-32 (-40; -8)	-36 (-44; -8)	-16 (-40; -0)

ОБСУЖДЕНИЕ

Угнетение центральной нервной системы с нарушением регулирующих функций систем жизнеобеспечения является крайне опасным осложнением токсикогенной фазы острого отравления алкоголем, требующим проведения неотложной терапии, включающей оксигенотерапию, гемодилюцию, форсированный диурез, введение инфузионных растворов и витаминных препаратов. Повышенная концентрация этанола в мозге, вследствие высокой растворимости в липидном бислое мембран, вызывает существенные изменения их структуры, что приводит к развитию гипоксии, окислительного стресса и формированию синдрома эндогенной интоксикации [20, 21]. Последнее подразумевает необходимость включения в интенсивную терапию препаратов, направленных на нормализацию работы систем транспорта кислорода [2]. Процесс свободно-радикального процесса в клетке

напрямую связан с ее энергетическим обеспечением. В связи с этим поддержание активации сукцинатных реакций цикла Кребса путем экзогенного пополнения пула янтарной кислоты является обоснованным [22].

В нашем исследовании было установлено, что 40 % этанол, введенный в дозе 8,6 г/кг в/ж, вызвал у опытных животных угнетение сознания, сопровождавшееся у части животных поверхностным и частым дыханием или более глубоким и редким. Температура тела снижалась на 1–5° по отношению к фоновым данным. По окончании инфузии наблюдали гибель части животных, происходившую на фоне развития запредельной комы. При этом в группе, получавшей реамберин, продолжительность жизни погибших животных превышала таковую у животных из контрольной группы и группы, получавшей метадоксил, в 4 раза, что свидетельствует о наличии у реамберина выраженной тенденции в отношении под-

держания длительности жизни при остром тяжелом отравлении этанолом. У контрольных животных, получавших 0,9 % раствор NaCl, степень тяжести комы соответствовала глубокой. В то же время у животных из групп, получавших реамберин и метадоксил, степень тяжести комы соответствовала поверхностной. При этом наблюдали значимое отличие степени тяжести комы у крыс из группы, получавшей реамберин, в отличие от группы, получавшей метадоксил, по отношению к контрольным животным. Последнее свидетельствует о наличии значимо более выраженного поддержания состояния животных проводимой терапией реамберином, чем метадоксилом, во время инфузии. Также было показано, что количество животных с продолжительностью комы до 48 часов было значимо меньше в группах, получавших реамберин и метадоксил, чем в контрольной группе.

Изучение влияния исследуемых препаратов на частоту дыхательных движений и температуру тела, как показателей витальных функций, показало отсутствие значимых межгрупповых различий на всех сроках регистрации. Тем не менее, уровень выживаемости животных, у которых нарушения витальных функций соответствовали показателям, характеризующим «запредельную» кому, был выше у животных, получавших реамберин, чем у животных, получавших физиологический раствор и метадоксил. Температура тела у животных всех экспериментальных групп сопоставимо снижалась в течение наблюдения независимо от использованной терапии. Что касается дыхательной системы, то по окончании инфузии минимальные, не носившие статистического значимого характера, отличия частоты дыхательных движений от фона имели место только у животных, получавших Реамберин®, что свидетельствовало о наличии частичного поддержания этой витальной функции во время инфузии данным препаратом. Таким образом, по совокупности большинства показателей можно отметить, что препарат реамберин был более эффективен при остром тяжелом отравлении этанолом, чем препарат метадоксил. Последнее можно объяснить тем, что реамберин является сукцинатсодержащим инфузионным сбалансированным раствором электролитов, обладающим дезинтоксикационным, антиоксидантным и антигипоксическим действием. Показано, что реамберин уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов, повышает уровень основного антиоксиданта клетки — восстановленного глутатиона и активность ферментов антиоксидантной защиты (глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и каталазы) при критических состояниях различного генеза [6, 23]. Препарат метадоксил (метадоксин), в свою очередь, представляет собой синтетическое производное двух биомолекул, — пиридоксина (прекурсора пиридоксальфосфата) и L-пироглутамата, и проявляет свою клиническую эффективность при лечении алкогольной зависимости, острой алкогольной интоксикации, остром алкогольном абстинентном синдроме.

Показано, что применение данного лекарственного средства способствует ускорению элиминации этанола и ацетальдегида из плазмы крови, сокращению времени протрезвления при острой алкогольной интоксикации, анксиолитическому и антидепрессивному действию при тревожных и депрессивных состояниях, развивающихся при патологическом опьянении [7–10]. Тем не менее, в большинстве клинических исследований продемонстрировано лишь улучшение функционального состояния печени у больных хроническим алкоголизмом. В экспериментальных работах, проведенных в конце прошлого столетия [24, 25], показано, что метадоксин предотвращает снижение концентрации аденозинтрифосфата и восстановленного глутатиона в печени у крыс, подвергшихся воздействию этанолом, и в культурах гепатоцитов аналогично эффекту препарата при отравлении парацетамолом [26]. Однако работы, посвященные позитивному влиянию метадоксина на окислительный стресс в головном мозге, в доступной литературе отсутствуют. Кроме этого, анализ данных научной литературы, представленной в обзорах [27, 28] демонстрирует, что метадоксин безопасен для использования и эффективен именно в отношении улучшения функции печени после заболеваний, связанных с воздействием алкоголя. Потребуется дальнейшее изучение предполагаемых механизмов действия и клинические испытания, чтобы определить, может ли метадоксин быть перспективным для лечения заболеваний головного мозга алкогольной этиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Степень тяжести алкогольной комы по окончании инфузионного ведения реамберина значимо отличалась по отношению к контрольным животным в отличие от группы, получавшей метадоксил. По окончании инфузии наблюдалась гибель части животных, происходившая на фоне развития запредельной комы. При этом в группе, получавшей реамберин, продолжительность жизни погибших животных превышала таковую у животных из контрольной группы и группы, получавшей метадоксил, в 4 раза, что имело характер тенденции. Количество животных с продолжительностью комы до 48 часов было значимо меньше в группах, получавших реамберин и метадоксил, чем в контрольной группе.

Что касается витальных функций, то различий в снижении температуры тела у животных, получавших исследуемые препараты, не установлено. В то же время минимальные отличия частоты дыхательных движений по отношению к фону по окончании инфузии имели место у животных, получавших реамберин, по сравнению с метадоксилом и физиологическим раствором.

По совокупности ряда показателей препарат реамберин продемонстрировал большую эффективность в отношении течения острого тяжелого отравления этанолом, чем препарат метадоксил.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Эксперимент выполнен с соблюдением правил лабораторной практик Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, и с одобрения комитета по этике НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева (протокол от 13.01.2020 № 16).

Информированное согласие не применимо**Conflicts of interests**

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there was no external funding in the conduct of the study.

Ethics approval

The experiment was performed in compliance with the rules of laboratory practice of the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the EU on the protection of animals used for scientific purposes and with the approval of the Smorodintsev Research Institute of Influenza Ethics Committee (Protocol of 13.01.2020 No. 16).

Informed consent not applicable**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES**

1. Александровский В.Н., Остапенко Ю.Н., Гольдфарб Ю.С. с соавт. Острое отравление этиловым алкоголем (алкогольная кома). Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2018;7(4):357–365. <http://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-4-357-365>. Alexandrovsky VN, Ostapenko YN, Goldfarb YS et al. Acute poisoning with ethyl alcohol (alcoholic coma). *Russian Sklifosovskiy Journal of Emergency Medical Care*. 2018;7(4):357–365. (In Russ.). <http://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-4-357-365>.
2. Афанасьев В.В., Мирошниченко А.Г., Бузанов Д.В., Орлов Ю.П. Особенности алкоголь-индуцированной патологии на догоспитальном этапе и в отделении экстренной медицинской помощи стационара. Часть 1. Острая интоксикация этанолом. *Скорая медицинская помощь*. 2020;21(2):71–81. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2020-21-2-71-81>. Afanasyev VV, Miroshnichenko AG, Buzanov DV, Orlov YuP. Specifics of alcohol use disorder in pre-hospital practices and emergency unit. *Emergency Medical Care*. 2020;21(2):71–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2020-21-2-71-81>.
3. Терехина Н.А., Жидко Е.В., Терехин Г.А., Горячева О.Г. Окислительная модификация белков и показатели антиоксидантной защиты при острой алкогольной интоксикации. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2017;4(28):53–54. Teryokhina NA, Zhidko EV, Teryokhin GA, Goryacheva OG. Oxidative modification of proteins and indicators of antioxidant protection in acute alcohol intoxication. *Medical alphabet*. 2017;4(28):53–54. (In Russ.).
4. Yang YM, Cho YE, Hwang S. Crosstalk between oxidative stress and inflammatory liver injury in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):774. <http://doi.org/10.3390/ijms23020774>.
5. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырнышев А.Г. с соавт. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. Общая реаниматология. 2014;1(10):33–38. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>. Shah BN, Lapshin VN, Kyrnysev AG et al. Metabolic effects of a substrate antihypoxant based on succinic acid. *General resuscitation*. 2014;1(10):33–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>.
6. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В. с соавт. Использование реамберина в комплексе интенсивной терапии острых отравлений. Клиническая медицина. 2016;94(5):339–346. <http://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-339-346>. Livanov GA, Lodyagin AN, Batotsyrenov BV et al. The use of reamberin in combined intensive care of acute poisoning. *Klinicheskaya medicina*. 2016;94(5):339–346. (In Russ.). <http://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-339-346>.
7. Addolorato G, Armuzzi A, Gasbarrini G. Pharmacological approaches to the management of alcohol addiction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2002;6(5):89–97.
8. Shpilenya LS, Muzychenko AP, Gasbarrini G, Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26(3):340–346.
9. Leggio L, Kenna GA, Ferrulli A et al. Preliminary findings on the use of metadoxine for the treatment of alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(8):554–559. <http://doi.org/10.1002/hup.1244>.
10. Mirijello A, Addolorato G. Treatment of acute alcohol intoxication: The role of metadoxine. *Eur J Int Med*. 2023;110:128. <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.02.012>.
11. Гребенюк А.Н., Рейнюк В.Л., Антушевич А.Е. с соавт. Эффективность гепатопротектора с пептидным компонентом моликсана при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом. Токсикологический вестник. 2014;4(127):18–24. Grebenyuk AN Rejnyuk VL, Antushevich AE et al. Effectiveness of hepatoprotector with peptide component molixan in treatment of heaviest acute intoxications by ethanol. *Toxicological Bulletin*. 2014;4(127):18–24. (In Russ.).
12. Diehl KH, Hull R, Morton D et al. European Federation of Pharmaceutical Industries Association and European Centre for the Validation of Alternative Methods. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J Appl Toxicol*. 2001;21(1):15–23. <http://doi.org/10.1002/jat.727>.
13. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Кухаренко А.Е. с соавт. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018;8(4):207–217. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217>. Rybakova AV, Makarova MN, Kukharensko AE et al. Current Requirements for and Approaches to Dosing in Animal Studies. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(4):207–217. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217>.
14. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020;10(1):19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>. Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(1):19–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
15. Башарин В.А., Гребенюк А.Н., Бонитенко Е.Ю. с соавт. Экспериментальная модель барбитуратной комы. Токсико-

логический вестник. 2010;4(103):21–25.

Basharin VA, Grebenyuk AN, Bonitenko YeYu et al. Experimental model of barbiturate-induced coma. *Toxicological Bulletin*. 2010;4(103):21–25. (In Russ.).

16. Ряховский А.Е., Еникеев Д.А., Байков Д.Э., Фаткуллин К.В. Экспериментальное моделирование различных степеней алкогольного опьянения у крыс. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;12(67):76–81.

Ryakhovskiy AE, Enikeev DA, Baikov DE, Fatkullin KV. Experimental modeling of various degree of alcohol intoxication in rats. *Bashkortostan Medical Journal*. 2017;12(1):76–81. (In Russ.).

17. Бонитенко Е.Ю., Гребенюк А.Н., Башарин В.А. с соавт. Оценка неврологического статуса при острой алкогольной интоксикации в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010;3(149):300–303.

Bonitenko EYu, Grebenyuk AN, Basharin VA et al. Assessment of neurological status during acute alcohol intoxication in an experiment. *Bull Exp Biol Med*. 2010;3(149):300–303. (In Russ.).

18. Seed J, Carney edW, Corley RA et al. Overview: using mode of action and life stage information to evaluate the human relevance of animal toxicity data. *Crit Rev Toxicol*. 2005;35:663–672. <https://doi.org/10.1080/10408440591007133>.

19. Лисицкий Д.С., Войцехович К.О., Мелехова А.С. Основные методы оценки нейротоксических последствий тяжелой формы острого отравления этанолом. *www.MEDLINE.RU*. 2015;16:138–149.

Lisitsky DS, Voitsekhovich KO, Melekhova AS. Main methods for assessing the neurotoxic consequences of severe acute ethanol poisoning. *www.MEDLINE.RU*. 2015;16:138–149. (In Russ.).

20. Солонский А.В., Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г. Нейроморфологические и молекулярные эффекты этанола. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;2(99):28–32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-28-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-28-32).

Solonsky AV, Prokopieva VD, Yarygina EG. Neuromorphological and molecular effects of ethanol. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;2(99):28–32. (In Russ.) [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-28-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-28-32).

21. Tsermpini EE, Ilješ AP, Dolžan V. Alcohol-induced oxidative stress and the role of antioxidants in alcohol use disorder: a systematic review. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(7):1374. <http://doi.org/10.3390/antiox11071374>.

22. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(5):37–47. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-5-37-47>.

Novikov VE, Levchenkova OS. Promising directions of search for antihypoxants and targets of their action. *Experimental and clinical pharmacology*. 2013;76(5):37–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-5-37-47>.

23. Носаль Л.А., Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Применение реамберина для коррекции антиоксидантного статуса при эпилепсии у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):74–79. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911274>.

Nosal' LA, Simonova NV, Dorovskikh VA, Shtarberg MA. The effect of reamberin on the antioxidant status in children with epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(11):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911274>.

24. Felicioli R, Saracchi I, Flagiello AM, Bartoli C. Effects of pyridoxine-pyrrolidonecarboxylate on hepatic and cerebral ATP levels in ethanol treated rats. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1980;18(6):277–280.

25. Calabrese V, Ragusa N, Rizza V. Effects of pyrrolidone carboxylate (PCA) and pyridoxine on liver metabolism during chronic ethanol intake in rats. *Int J Tissue React*. 1995;17(1):15–20.

26. Mazraati P, Minaian M. Hepatoprotective effect of metadoxine on acetaminophen-induced liver toxicity in mice. *Adv Biomed Res*. 2018;7:67. https://doi.org/10.4103/abr.abr_142_17.

27. Miceli MD, Gronier B. Pharmacology, systematic review and recent clinical trials of metadoxine. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(2):114–125. <https://doi.org/10.2174/1574887113666180227100217>.

28. Petrolini VM, Locatelli CA. Pharmacological treatment of acute alcohol intoxication: More doubts than certainties. *Eur J Int Med*. 2023;108:25–27. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.01.010>.

Сведения об авторах

Т.Н. Саватеева-Любимова

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, drugs_safety@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>

А.Г. Александров

кандидат биологических наук; научный сотрудник, forphchemistry@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9212-3865>

С.Б. Казакова

кандидат биологических наук; старший научный сотрудник, ksb73@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7286-3778>

К.И. Стосман

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, labtox6@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7959-2376>

Information on the authors

T.N. Savateeva-Lyubimova

Doctor of Science (Medicine), Professor, Leading Researcher, drugs_safety@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>

A.G. Aleksandrov

PhD (Biology), Researcher, forphchemistry@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9212-3865>

S.B. Kazakova

PhD (Biology), Senior Researcher, ksb73@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7286-3778>

K.I. Stosman

PhD (Biology), Senior Researcher, labtox6@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7959-2376>

Статья поступила в редакцию 19.09.2023;
одобрена после рецензирования 16.10.2023;
принята к публикации 06.11.2023.

The article was submitted 19.09.2023; approved
after reviewing 16.10.2023; accepted for publication
06.11.2023.

Научная статья

УДК 614.876:616-092.9

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-68-76>

Терапевтическая эффективность S-аденозилметионина при хронической интоксикации ураном у крыс

К. В. Сивак, К. И. Стосман✉, Т. Н. Саватеева-Любимова, Е. Ю. Калинина, Т. А. Рассоха

НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

✉ labtox6@rambler.ru

Аннотация

Введение. Хроническое воздействие соединениями урана вызывает неблагоприятные цитотоксические и иммунопатологические последствия в организме. **Цель работы** – оценить терапевтическую эффективность S-аденозилметионина при внутрижелудочном введении в отношении гепато-, нефро- и иммунотоксических эффектов при хронической интоксикации уранилом ацетатом дигидратом (УАД). **Материалы и методы.** Хроническое отравление моделировали введением 85 крысам–самцам раствора УАД (5,0 мг/кг/сут. по элементу) в течение одного месяца. S-аденозилметионин вводили животным в дозе 72,7 мг/кг в течение 21 дня. **Результаты.** При хроническом отравлении УАД наблюдали 65 % летальность, уменьшение массовых коэффициентов (МК) печени и увеличение МК почек. Регистрировали снижение активности щелочной фосфатазы, уровня глюкозы, молочной кислоты, количества CD4+ Т-лимфоцитов, повышение активности лактатдегидрогеназы и уровня креатинина, количества CD8+ Т-лимфоцитов и апоптотической гибели клеток, формирование катаболического пула веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) плазмы крови. Результаты анализа мочи выявили развитие гипостенурии, признаки глюкозурии, гемато- и протеинурии и лейкоцитурии, появление в моче билирубина. S-аденозилметионин способствовал уменьшению степени повреждения органов-мишеней (снижению фибропластических и дистрофических изменений в печени и почках), нормализации показателей иммунной системы (увеличению CD4+ Т-клеток, снижению CD8+ Т-клеток и частоты апоптотической гибели лимфоцитов у иммунокомпроментированных животных) и эндотоксикоза (снижению уровня ВНиСММ из области катаболического пула). **Обсуждение.** По совокупности всех выявленных патологических изменений отравление УАД привело к развитию тубулоинтерстициального нефрита, метаболическим нарушениям детоксикационной функций печени. Причинами гибели животных в течение первой недели эксперимента являлись острое повреждение почек или сливная пневмония. Появление в моче билирубина было связано с нарушением обмена порфиринов. В отдаленном периоде интоксикации развивался дисбаланс Т-клеточного звена иммунной системы, а также, вероятно, снижение неспецифической резистентности, что приводило к развитию пневмонии у крыс. **Заключение.** Проведенная терапия S-аденозилметионином гепато-, нефро- и иммунотоксических эффектов при хронической интоксикации УАД способствовала уменьшению степени повреждения органов-мишеней, нормализации показателей иммунной системы и эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: уранил ацетат дигидрат, гепатотоксичность, нефротоксичность, иммунотоксичность, S-аденозилметионин, крысы

Для цитирования: Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. с соавт. Терапевтическая эффективность S-аденозилметионина при хронической интоксикации ураном у крыс. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):68–76. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-68-76>

© Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н., Калинина Е.Ю., Рассоха Т.А., 2023

© Sivak K.V., Stosman K.I., Savateeva-Lyubimova T.N., Kalinina E.Y., Rassokha T.A., 2023

Therapeutic efficacy of S-adenosylmethionine in chronic uranium intoxication in rats

K. V. Sivak, K. I. Stosman[✉], T. N. Savateeva-Lyubimova, E. Y. Kalinina, T. A. Rassokha

Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

[✉] labtox6@rambler.ru

Abstract

Introduction Chronic exposure to uranium compounds causes adverse cytotoxic and immunopathological effects in the body. **The aim of the work** was to evaluate the therapeutic efficacy of S-adenosylmethionine when administered intragastrically with respect to hepato-, nephro- and immunotoxic effects in chronic intoxication with uranyl acetate dihydrate (UAD). **Materials and methods** Chronic intoxication was modeled by injecting 85 male rats with UAD solution (5.0 mg/kg/day by element) for one month. S-adenosylmethionine was administered to animals at a dose of 72.7 mg/kg for 21 days. **Results** In chronic poisoning with UAD, 65% lethality, decrease of liver mass ratios (MR) and increase of renal MR were observed. Decrease in alkaline phosphatase activity, glucose level, lactic acid, number of CD4+ T-lymphocytes, increase in lactate dehydrogenase activity and creatinine level, number of CD8+ T-lymphocytes and apoptotic cell death, formation of catabolic pool of low and medium molecular weight substances (LMSMS) of blood plasma were registered. The results of urine analysis revealed the development of hyposthenuria, signs of glucosuria, hematuria, proteinuria and leukocyturia, appearance of bilirubin in the urine. S-adenosylmethionine contributed to the decrease in the degree of target organ damage (reduction of fibroplastic and dystrophic changes in the liver and kidneys), normalization of immune system parameters (increase in CD4+ T-cells, decrease in CD8+ T-cells and frequency of apoptotic death of lymphocytes in immunocompromised animals) and endotoxemia (decrease in the level of LMSMS from the catabolic pool area). **Discussion** According to the totality of all revealed pathological changes, UAD poisoning led to the development of tubulointerstitial nephritis, metabolic disorders of detoxification functions of the liver. The causes of animal death during the first week of the experiment were acute kidney damage or confluent pneumonia. The appearance of bilirubin in the urine was associated with porphyrin metabolism disorders. In the remote period of intoxication an imbalance of the T-cell link of the immune system developed, as well as, probably, a decrease in nonspecific resistance, which led to the development of pneumonia in rats. **Conclusion** S-adenosylmethionine therapy of hepato-, nephro- and immunotoxic effects in chronic UAD intoxication contributed to a decrease in the degree of damage to target organs, normalization of immune system parameters and endogenous intoxication.

Keywords: uranium compounds, hepatotoxicity, nephrotoxicity, immunotoxicity, S-adenosylmethionine, rats

For citation: Sivak KV, Stosman KI, Savateeva-Lyubimova TN et al. Therapeutic efficacy of S-adenosylmethionine in chronic uranium intoxication in rats. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):68-76. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-68-76>

ВВЕДЕНИЕ

Соединения урана активно используются во многих сферах промышленности, но представляют значительную опасность для здоровья человека в случае попадания в организм, будучи одновременно токсическим тяжелым металлом и радиоактивным веществом. Инкорпорация соединений урана приводит к функциональному нарушению деятельности многих органов и систем – почек, печени, эндокринных желез, костного мозга, центральной нервной, иммунной систем и др. [1–3]. К предполагаемым наиболее важным механизмам, приводящим к запуску патологических процессов в организме, можно отнести индукцию апоптоза, а также воспаление [1]. Уран, как и другие тяжелые металлы, рассматривают как токсин, вызывающий дисфункцию митохондрий в различных органах-мишенях, способный индуцировать запуск

программированной клеточной гибели по митохондриальному и рецепторному путям [4–9].

Известна гепатотоксичность соединений урана [10–15]. Митохондриальная дисфункция и разобщение окислительного фосфорилирования, вызванные этим химическим соединением, могут приводить к гибели клеток печени и последующим клиническим осложнениям [3]. Уран также хорошо известен как нефротоксикант, причем основной мишенью являются проксимальные канальцы, повреждение которых может повлечь за собой их некроз [16, 17]. Нарушение цепи переноса электронов при воздействии этого соединения ведет к образованию активных форм кислорода, перекисному окислению липидов, окислению глутатиона и последующему повреждению митохондрий в проксимальных канальцах [8]. Образуются комплексы с фосфатными лигандами и белками в стенках ка-

нальцев, уран приводит к энзимурии и повышенному выведению низкомолекулярных белков, аминокислот и глюкозы [1].

Иммунная система также чувствительна к хроническому воздействию этого радионуклида, которое может способствовать возникновению аутоиммунных, инфекционных, онкологических заболеваний [18]. Снижение относительного количества CD4+ Т-клеток селезенки и перитонеальных макрофагов, запуск апоптоза макрофагов наблюдается у экспериментальных животных после введения им этого химического соединения [19, 20]. Более того, даже нецитотоксическая доза обедненного урана может повредить иммунные функции путем модуляции экспрессии генов, включающих активность интерлейкинов, нейротрофических факторов, хемокинов и хемокиновых рецепторов, сигнальную трансдукцию [3]. Все эти изменения являются патогенными для организма, подавляя механизмы защиты или вызывая гиперчувствительность [1].

Для снижения токсических повреждений со стороны органов и систем необходимо принятие эффективных терапевтических мер. Хелатирующие агенты широко используются при лечении острой и хронической интоксикации тяжелыми металлами для снижения риска их токсичности и удаления. В качестве средства лекарственной терапии патологий печени, развивающейся, в том числе, в результате воздействия этого класса химических веществ, применяют гепатопротекторы. S-аденозилметионин играет важную роль в различных типах биохимических реакций (транسمетилировании, транссульфатировании и аминопропилировании, в синтезе фосфолипидов, глутатиона, таурина и других биологически активных соединений). Он также участвует в метаболизме ксенобиотиков, в синтезе фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др., усиливает элиминацию свободных радикалов, стимулирует процессы регенерации, улучшает белково-синтетическую функцию печени, уменьшает выраженность нарушений липидного обмена, способствует нормализации биохимических показателей сыворотки крови [17]. Ранее его не применяли в терапии отравлений соединениями урана. Перечисленные выше свойства служат обоснованием для изучения эффективности S-аденозилметионина при поражении иммунной, мочевыделительной и гепатобилиарной систем токсического генеза.

Цель работы – оценить терапевтическую эффективность S-аденозилметионина при внутрижелудочном введении в отношении гепато-, нефро- и иммунотоксических эффектов при хронической интоксикации уранилом ацетатом дигидратом (УАД).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве лекарственного средства при тера-

пии гепато-, нефро- и иммунотоксических эффектов УАД был выбран S-аденозилметионин (Now Foods, США), обладающий детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами.

Экспериментальное исследование было проведено в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях. Протокол был одобрен биоэтической комиссией ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России. В работе использовано 85 лабораторных белых крыс-самцов, полученных из НИЦ «Курчатовский институт» – «ПЛЖ» Рапполово (Ленинградская область).

Животные были рандомизированы и разделены на 3 группы: №1 – интактные крысы (n = 20), №2 – контрольная группа крыс, которым после воздействия УАД вводили физиологический раствор (плацебо) в объеме 0,1 мл/100 г массы тела (n = 40), №3 – группа крыс, которые после воздействия УАД получали терапию S-аденозилметионином в дозе 72,7 мг/кг (по адеметионину) (n = 25).

Для создания хронического отравления соединениями урана (природный изотоп U^{238}) использовали раствор УАД ($UO_2(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$), который вводили крысам внутривенно в дозе, равной $2,5 \times LD_{50}$ (5,0 мг/кг/сутки по элементу) в течение 1 месяца [21]. Длительность терапии составила 21 день. Лечение начинали после окончания моделирования.

В течение эксперимента регистрировали летальность и массу тела животных. Для оценки нефротоксического действия проводили общий клинико-биохимический анализ мочи. Глюкозу, pH, удельный вес, белок, кровь, лейкоциты, кетоны, уробилиноген, билирубин и нитриты оценивали помощью тест-полосок на анализаторе Aution Eleven 4020 (Arkray, Япония). Биохимические показатели крови (глюкоза, лактат, ЛДГ, активность трансаминаз, ЩФ, мочевины, креатинин) определяли с помощью готовых наборов для клинической биохимии на автоматическом биохимическом анализаторе KeyLab Automatic Analyzer (BPC+BioSed, Италия); электролиты (калий, натрий, магний и кальций) – на анализаторе E-Lyte (США). Эндогенную интоксикацию оценивали в плазме крови и в эритроцитах, определяя молекулы средней массы (МСМ) при длине волны 280 нм, пул веществ средней и низкой молекулярной массы (ВНиСММ) при длине волны 230–320 нм, расчетные коэффициенты распределения, кажущейся элиминации после осаждения белков трихлоруксусной кислотой [22, 23]. Измерения проводили на многоканальном спектрофотометре Synergy2 (BioTek Instr. Inc., США).

Для количественной оценки CD4+Т-хелперов и CD8+ цитотоксических Т-клеток использовали меченые мышинные моноклональные антитела

против CD45, CD3, CD4 и CD8 антигенов крыс (PE labeled anti-rat CD45, FITC labeled anti-rat CD3, APC labeled anti-rat CD4, PerCP labeled anti-rat CD8a, BD Pharmingen). Оценку уровня апоптотических клеток проводили с помощью стандартной процедуры окрашивания с использованием меченого флюоресцеинизотиоцианатом (FITC) аннексина V и пропидиум йодида (PI). Цитометрию проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur™ (Becton Dickinson, США) с использованием универсальной программы CellQuestPro. В каждой пробе просчитывали не менее 10 000 клеток.

Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови проводили методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ). Молекулярный состав ЦИК с выделением фракций крупно- (>19S), средне- (11S–19S) и мелкомолекулярных (<11S) иммунных комплексов определяли путем дифференцированной преципитации в 2,0 %, 3,5 % и 6 % растворах ПЭГ 6000 [24]. Учет результатов проводили при длине волны 450 нм на спектрофотометре Synergy2 (BioTek Instr. Inc., США).

Патоморфологическое исследование включало в себя: вскрытие, макроскопический осмотр, взвешивание и гистологическое исследование печени и почек крыс. Органы фиксировали в 10 % забуференном растворе формалина и подвергали стандартной проводке с последующим заключением в парафин. Из парафиновых блоков делали срезы и стандартно окрашивали их гематоксилином и эозином. Препараты исследовали в световом микроскопе Leica DM1000 (Германия).

Обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 7.0 (StatSoft Inc., США). Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического

значения (M) и его ошибки ($\pm$ SE). Для выявления различий между группами использовали непараметрические критерии Манна – Уитни (для попарного сравнения), Краскела – Уоллиса, Данна (для межгрупповых различий) и Фишера (для сравнения качественных признаков). Различия между группами считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина хронического отравления характеризовалась скрытыми симптомами, не выявляемыми при визуальном осмотре, и внезапной гибелью крыс при явлениях сливной пневмонии, абсцессах в области нижней челюсти, нарушениях работы желудочно-кишечного тракта (стеаторея) и острой почечной недостаточности. Со стороны поведения животных и состояния кожных покровов, шерсти и видимых слизистых патологии не отмечали. Температура и масса тела не изменялись. Наблюдали незначительное снижение потребления корма у крыс с хронической интоксикацией. Летальность животных контрольной группы (плацебо) составила на первой неделе после начала терапии 27,5 %, далее – 17,2 %, 20,8 %, 26,3 % на 2-ой, 3-ей и 4-ой неделях соответственно. По данным некропсии на первой неделе у 55 % животных (у 6 из 11 особей) были выявлены признаки некроза почек, у 45 % (у 5 из 11 особей) – некроза почек и пневмонии; на 2–4 неделях у крыс регистрировали отек легких и поражение их долей.

Терапия способствовала значимому снижению летальности только в течение первых двух недель (гибели не отмечалось), на 3-ей и 4-ой неделях этот показатель статистически значимо не отличался от контрольной (№ 2) группы животных (табл. 1). Однако в совокупности число погибших крыс, получавших лечение, было существенно ниже, чем в контрольной группе негативного контроля (36 % против 65 %).

Таблица 1

Влияние терапии на летальность крыс при хроническом отравлении УАД

Время регистрации гибели	Количество погибших животных, n/total/%									p (кр. Фишера)
	№ 1			№ 2			№ 3			
	всего	абс.	%	всего	абс.	%	всего	абс.	%	
1 неделя	20	0	0	40	11	27,5	25	0	0	1:2 =0,010; p<0,05 2:3= 0,004; p<0,05
2 неделя	20	0	0	29	5	17,2	25	0	0	1:2 = 0,070; p≥0,05 2:3= 0,054; p≥0,05
3 неделя	20	0	0	24	5	20,8	25	1	4	1:2 = 0,059; p≥0,05 2:3= 0,050; p≥0,05
4 неделя	20	0	0	19	5	26,3	24	8	33,3	1:2 = 0,020; p<0,05 2:3= 0,743; p≥0,05
Всего	20	0	0	40	26	65,0	25	9	36,0	1:2 < 0,0001 2:3= 0,039; p<0,05

Функциональное состояние гепатобилиарной системы крыс из группы №2 характеризовалось нормальной активностью печеночных трансаминаз, но значимым снижением активности ЩФ, уровня

глюкозы, молочной кислоты, а также повышением активности ЛДГ и уровня креатинина (табл. 2). Терапия S-аденозилметионином снижала гепатотоксический эффект хронической интоксикации УАД.

Таблица 2

Биохимические показатели крови крыс при хроническом отравлении УАД

Показатели	Экспериментальные группы, M(SE)		
	№1, n = 20	№2, n = 15	№3, n = 16
АлАТ, МЕ/л	42,48±1,25	36,78±2,61	35,29±1,78
АсАТ, МЕ/л	68,65±8,59	70,85±2,76	76,95±4,01
ЩФ, Ед/л	264,99±23,60	166,89±18,07*	211,41±13,26#
ЛДГ, МЕ/л	1313,52±100,58	1658,28±71,09*	1288,79±152,10#
Глюкоза, ммоль/л	7,84±0,16	6,17±0,26*	6,92±0,29*
Лактат, ммоль/л	3,59±0,30	2,56±0,18*	2,93±0,35*
Мочевина, ммоль/л	6,70±0,26	6,01±0,34	6,78±0,55
Креатинин, мкмоль/л	52,47±2,54	77,04±4,70*	42,09±3,32#
Кальций, ммоль/л	2,70±0,11	2,51±0,04	2,89±0,08
Магний, ммоль/л	0,93±0,02	1,00±0,07	0,93±0,03

Примечание: * – отличия значимы по сравнению с группой №1, $p < 0,05$; # – отличия значимы по сравнению с группой №2, $p < 0,05$.

У контрольной группы животных наблюдалась гипостенурия на фоне статистически незначительно измененного диуреза, отмечались признаки глюкозурии, гемато- и протеинурии и лейкоцитурii (табл. 3). Терапия достоверно корректировала признаки повреждения почек, в наибольшей мере

гипостенурию, протеинурию и лейкоцитурii, снижала уровень экскретируемого билирубина. Нормализация скорости клубочковой фильтрации (СКФ) способствовала достоверному снижению уровня креатинина в крови крыс. S-аденозилметионин не повлиял на степень гематурии.

Таблица 3

Функциональное состояние почек крыс при хроническом отравлении УАД

Показатели	Экспериментальные группы, M(SE)		
	№1, n = 20	№2, n = 15	№3, n = 16
Диурез, мл/сут	11,25±1,24	15,47±1,87	17,00±2,50
pH	6,65±0,09	6,87±0,06	6,78±0,09
Удельный вес, г/мл	1,033±0,003	1,022±0,002*	1,029±0,003
Глюкоза, мг/дл	3,75±2,73	16,67±7,96*	9,37±5,04
Билирубин, мг/дл	0,00±0,00	0,87±0,24*	0,22±0,13*#
Белок, мг/дл	57,75±15,37	106,67±37,42*	38,44±7,94#
Эритроциты, кл/мкл	16,17±3,63	55,11±15,18*	56,10±8,58*
Лейкоциты, кл/мкл	38,75±12,63	183,33±49,26*	40,62±8,19#

Примечание: * – отличия значимы по сравнению с группой №1, $p < 0,05$; # – отличия значимы по сравнению с группой №2, $p < 0,05$.

При оценке показателей эндогенной интоксикации крыс из группы №2 было выявлено достоверное увеличение только уровня вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) из области катаболического пула в

плазме крови, представленных продуктами деградации белков (табл. 4). S-аденозилметионин способствовал нормализации этого показателя эндотоксикоза, повышенного в результате воздействия УАД.

Таблица 4

Показатели эндогенной интоксикации УАД

Показатели	Экспериментальные группы, M(SE)		
	№1, n = 20	№2, n = 15	№3, n = 16
МСМ, у.е.			
плазма	0,059±0,018	0,069±0,016	0,057±0,026
эритроциты	0,158±0,019	0,166±0,012	0,126±0,026
ВНиСММ, у.е. (интеграл)			
плазма	0,913±0,376	1,549±0,426	1,396±0,647
эритроциты	4,807±0,604	4,921±0,432	3,698±0,718
Катаболический пул			

Показатели	Экспериментальные группы, M(SE)		
	№1, n = 20	№2, n = 15	№3, n = 16
плазма	0,045±0,031	0,298±0,098*	0,105±0,065
эритроциты	0,573±0,102	0,520±0,079	0,487±0,131
Коэффициент распределения плазма-эритроциты	0,158±0,053	0,337±0,096	2,677±2,356
Расчетный коэффициент элиминации	1,266±0,318	0,881±0,107	1,316±0,225

Примечание: * – отличия значимы по сравнению с группой №1, $p < 0,05$.

УАД также оказал негативное влияние и на систему иммунитета. У животных в крови отмечали уменьшение количества CD4+ Т-хелперов и увеличение CD8+ Т-лимфоцитов, статистически незначимое снижение иммуно-регуляторного индекса (ИРИ), наблюдали почти двухкратное повышение частоты апоптотической гибели лимфоцитов (табл.

5). Изменения концентрации и фракционного состава ЦИК не регистрировали. Лечение S-аденозилметионином позитивно повлияло на уровень CD8+ и CD4+ Т-клеток у иммунокомпроментированных животных. Лишь у 25 % крыс было выявлено незначительное нарушение соотношения CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов (снижен ИРИ).

Таблица 5

Содержание Т-лимфоцитов и апоптоза в крови крыс при хроническом отравлении УАД

Группы	Показатели, M(SE)				
	CD4+, %	CD8+, %	ИРИ	Ранний апоптоз, %	Поздний апоптоз, %
№1, n = 8	61,9±2,1	35,0±2,0	1,8±0,2	7,1±0,6	1,3±0,2
№2, n = 8	50,6±3,1*	44,0±2,8*	1,2±0,2	12,4±0,8*	3,0±0,3*
№3, n = 8	56,3±4,7	40,4±4,3	1,6±0,2	8,7±0,6#	1,9±0,3#

Примечание: * – отличия значимы по сравнению с группой №1, $p < 0,05$; # – отличия значимы по сравнению с группой №2, $p < 0,05$.

У крыс из группы №2 отмечали небольшое, но статистически значимое, уменьшение МК печени и увеличение МК почек в сравнении с группой №1 (табл. 6). У животных, которым проводили терапию, эти показатели не отличались от аналогичных в группе №1, но значимо отличались от группы №2, что свидетельствовало о положительном терапевтическом влиянии S-аденозилметионина на показатели МК органов детоксикации.

Гистологическое исследование показало, что патологические изменения в органах-мишенях токсического действия УАД характеризовались развитием некробиотических, фибропластических и дистрофических процессов в почках (в большей степени) и печени крыс. Строение почки было сохране-

но, отмечены неравномерно выраженные дистрофические изменения эпителия прямых и извитых канальцев на различных этапах прогрессии преимущественно по типу белковой дистрофии (рис. 1).

Таблица 6

Массовые коэффициенты печени и почек крыс при хроническом отравлении УАД

Показатели	Экспериментальные группы, M(SE)		
	№1, n = 8	№2, n = 8	№3, n = 8
МК печени, мг/г	34,32±1,36	29,51±0,56*	33,61±1,17#
МК почек, мг/г	6,69±0,29	7,48±0,21*	7,22±0,28

Примечание: * – отличия значимы по сравнению с группой №1, $p < 0,05$; # – отличия значимы по сравнению с группой №2, $p < 0,05$.

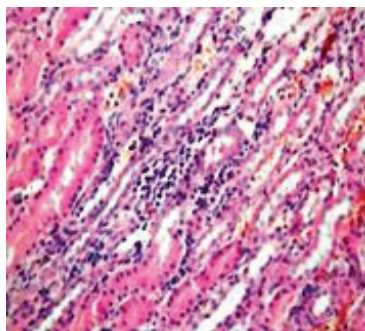
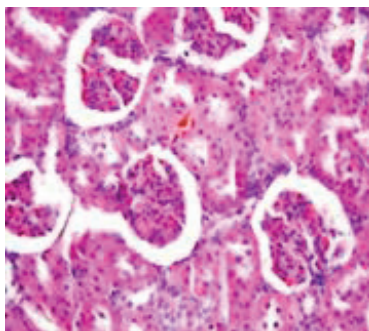


Рис. 1. Микрофотографии почки крысы из группы №2 (плацебо): слева – клубочки нефронов, справа – S-зона канальцев. Окраска гематоксилином и эозином, ув.×200

Клубочки были немного уменьшены в размере, петли капилляров местами коллабированы, мочевое пространство неравномерно расширено, подциты внутреннего и наружного листков капсулы Шумлянского – Боумэна реактивно изменены, от-

ростки их уменьшены в размере и разобщены. Отмечен очаговый начальный фиброз интерстиция почки преимущественно на границе коркового и мозгового слоев (S-зона) в сочетании с очаговой мононуклеарной клеточной инфильтрацией, пол-

нокровием сосудов микроциркуляторного русла, неравномерно выраженными дистрофическими изменениями основного и волокнистого компонентов. В печени выявлены дистрофические из-

менения гепатоцитов, неравномерное содержание гликогена и лимфоидная инфильтрация стромального компонента, расширение печеночных сосудов и стаз клеток крови (рис. 2).

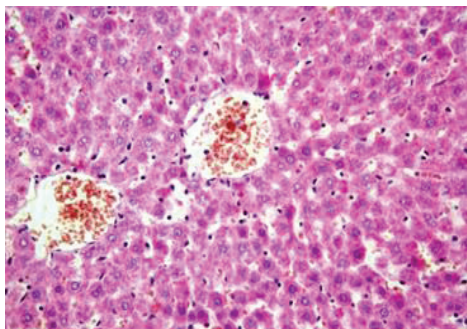


Рис. 2. Микрофотография печени крысы из группы №2 (плацебо). Окраска гематоксилином и эозином, ув.×200

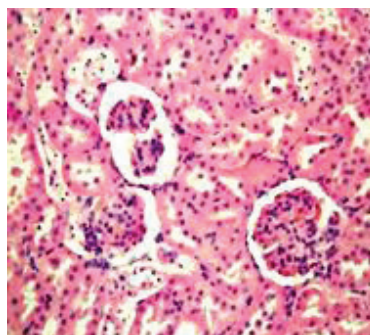


Рис. 3. Микрофотографии почки крысы из группы, получавшей S-аденозилметионин, слева – клубочки нефронов. Окраска гематоксилином и эозином, ув.×200; справа: S-зона канальцев, ув.×400

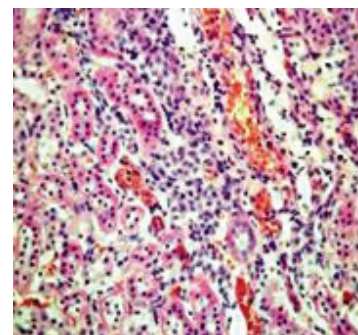


Рис. 4. Микрофотография печени крысы из группы, получавшей S-аденозилметионин. Окраска гематоксилином и эозином, ув.×400

У животных, получавших лечение S-аденозилметионином, в корковом слое отмечено уменьшение степени дистрофических изменений эпителия прямых и извитых канальцев, отека стромального компонента, а также степени фибропластических изменений с заметным усилением регенерации нефротелиоцитов (рис. 3). Размеры клубочков были в пределах нормы, с восстановлением степени полнокровия капилляров и артериол. В S-зоне на границе коркового и мозгового слоев почки терапия не повлияла на степень мононуклеарной клеточной инфильтрации (рис. 3, справа).

Строение печени не изменено, патологической инфильтрации не наблюдали (рис. 4). Исключение составил сладж эритроцитов в печеночных синусоидах, обусловленный методом эвтаназии.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе совокупности наблюдаемых клинических признаков у экспериментальных животных, подвергшихся длительному воздействию УАД, показано, что у крыс вследствие повреждения почек, а также мальабсорбции, приводящей к снижению поступления из рациона в организм нутриентов, происходило угнетение неспецифической резистентности. В течение первой недели эксперимента животные гибли от развития острого повреждения почек, а также сливной пневмонии. В отдаленном периоде развивался дисбаланс Т-клеточного звена, не корригируемый S-аденозилметионином.

У животных наблюдали развитие гипостенурии на фоне статистически несущественно измененного диуреза (тенденция к полиурии), что свидетельствует о нарушении концентрационной функции почечных канальцев. Отмечали также признаки глюкозурии, гемато- и протеинурии и лейкоцитурии, что можно охарактеризовать как развитие вторичного

синдрома Де'Тони – Дебре – Фанкони. Данный синдром включает множественное нарушение функций почечных канальцев и, наряду с лейкоцитурией, является диагностическим компонентом токсического тубулоинтерстициального нефрита [25]. Таким образом, у крыс на фоне хронического отравления УАД развивалось острое повреждение почек токсического или смешанного радиационно-токсического генеза умеренной степени выраженности, поскольку при длительном поступлении соединений урана, наряду с механизмами его токсичности как тяжелого металла, нельзя исключать и радиационный компонент, связанный с альфа-излучением этого радионуклида. Выявленное увеличение в крови концентрации креатинина свидетельствовало о снижении скорости клубочковой фильтрации. В патогенезе хронических отравлений, наряду с нарушениями в системе детоксикации, наблюдали и накопление низкомолекулярных метаболитов. Синдром эндогенной интоксикации проявлялся повышением уровня веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в крови и снижением их выведения с мочой. Выявленные биохимические изменения в крови (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ЛДГ) и появление в моче билирубина указывали на гепатотоксическое действие УАД.

Известно, что активация апоптоза в лимфоцитах после воздействия даже фоновых концентраций обедненного урана, встречаемых в окружающей среде, может приводить к серьезному повреждению иммунной системы [26]. В условиях нашего эксперимента со стороны иммунной системы наблюдали уменьшение относительного количества Т-хелперов и увеличение цитотоксических/супрессорных Т-лимфоцитов, повышение частоты апоптотической гибели лимфоцитов. Похожие изменения наблюдали и у ветеранов военных кон-

фликтов, в которых были применены боеприпасы, содержащие обедненный уран [27].

У погибших животных при патоморфологическом исследовании регистрировали пневмонию (отек легких, поражение их долей), что являлось следствием иммунотоксического действия УАД. Патологические изменения в органах-мишенях токсического воздействия УАД характеризовались развитием некробиотических, фибропластических и дистрофических процессов в почках (в большей степени) и печени.

S-аденозилметионин снижал гепатотоксический эффект хронической интоксикации УАД: гипостенурию, протеинурию и лейкоцитурию, уровень экскретируемого билирубина за счет гепатопротекторного действия; уровень ВНИСММ – катаболического пула в плазме крови, представленных продуктами деградации белков. Прове-

денная терапия способствовала положительному патоморфозу в печени и почках, что проявилось в уменьшении степени дистрофических изменений эпителия прямых и извитых канальцев, отека стромального компонента, а также степени фибропластических изменений. Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов и процента представленности апоптотических клеток было следствием благоприятного фармакодинамического действия S-аденозилметионина на иммунную систему крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальная терапия гепатопротектором S-аденозилметионином гепато-, нефро- и иммунотоксических эффектов при хронической интоксикации УАД способствовала более низкой степени повреждения органов-мишеней, иммунной системы и эндогенной интоксикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен независимой биоэтической комиссией ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Сморodinцева» (протокол от 17.11.2020 №26).

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there was no external funding in the conduct of the study.

Ethics approval

The study was conducted in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the independent bioethical commission of the Smorodinsev Research Institute of Influenza (Protocol of 17.11.2020 No. 26).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Shakia F, Zamanib E, Arjmandc A, Pourahmad J. A Review on Toxicodynamics of Depleted Uranium. *Iran J Pharmaceutical Res.* 2019;18:(Suppl1):90–100. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.113045.14085>.
- Стосман К.И., Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н. Нарушения в функционировании иммунной системы как следствие пролонгированного низкодозового воздействия обедненным ураном. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018;3:73–79. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-3-73-79>.
- Stosman KI, Sivak KV, Savateeva-Ljubimova TN. Disturbances in the functioning of the immune system as a consequence of a prolonged exposure to low dosages of depleted uranium. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2018;(3):73–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-3-73-79>.
- Yue YC, Li MH, Wang HB, et al. The toxicological mechanisms and detoxification of depleted uranium exposure. *Environ Health Prev Med.* 2018;23:18. <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0706-3>.
- Liu F, Du KJ, Fang Z et al. Chemical and biological insights into uranium-induced apoptosis of rat hepatic cell line. *Radiat Environ Biophys.* 2015;54(2):207–216. <https://doi.org/10.1007/s00411-015-0588-3>.
- Zhang XF, Ding CL, Liu H et al. Protective effects of ion-imprinted chitoooligosaccharides as uranium-specific chelating agents against the cytotoxicity of depleted uranium in human kidney cells. *Toxicology.* 2011;286(1–3):75–84. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.05.011>.
- Pourahmad J, Hosseini MJ. Application of isolated mitochondria in toxicological and clinical studies. *Iran J Pharm Res.* 2012;11(3):703–704.
- Shaki F, Hosseini MJ, Shahraki J, Ghazi-Khansari M, Pourahmad J. Toxicity of depleted uranium on isolated liver mitochondria: a revised mechanistic vision for justification of clinical complication of depleted uranium (DU) on liver. *Toxicol Environ Chem.* 2013;95:1221–1234. <https://doi.org/10.1080/02772248.2013.863419>.
- Pourahmad J, Ghashang M, Ettehad HA, Ghalandari R. A search for cellular and molecular mechanisms involved in depleted uranium (DU) toxicity. *Environ Toxicol.* 2006;21(4):349–354. <https://doi.org/10.1002/tox.20196>.
- Shaki F, Pourahmad J. Mitochondrial toxicity of depleted uranium: Protection by beta-glucan. *Iran J Pharm Res.* 2012;12(1):131–140.
- Gueguen Y, Rouas C, Monin A, et al. Molecular, cellular, and tissue impact of depleted uranium on xenobiotic-metabolizing enzymes. *Archi Toxicol.* 2014;88(2):227–239. <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1145-y>.
- Leggett RW, Pellmar TC. The biokinetics of uranium migrating from embedded DU fragments. *J Environ Radioact.* 2003;64(2–3):205–225. [https://doi.org/10.1016/s0265-931x\(02\)00050-4](https://doi.org/10.1016/s0265-931x(02)00050-4).
- Guéguen Y, Grandcolas L, Baudelin C et al. Effect of acetaminophen administration to rats chronically exposed to depleted uranium. *Toxicology.* 2007;229(1–2):62–72. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.10.006>.
- Yapar K, Cavuşoğlu K, Oruç E, Yalçın E. Protective role of ginkgo biloba against hepatotoxicity and nephrotoxicity in uranium-treated mice. *J Med Food.* 2010;13:179–188. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0028>.

14. Pourahmad J, Shaki F, Tanbakosazan F et al. Protective effects of fungal β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucan against oxidative stress cytotoxicity induced by depleted uranium in isolated rat hepatocytes. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(3):173–181. <https://doi.org/10.1177/0960327110372643>.
15. Pourahmad J, Ghashang M, Ettehadi HA, Ghalandari R. A search for cellular and molecular mechanisms involved in depleted uranium (DU) toxicity. *Environ Toxicol* 2006;21(4):349–354. <https://doi.org/10.1002/tox.20196>.
16. Shaki F, Hosseini MJ, Ghazi-Khansari M, Pourahmad J. Toxicity of depleted uranium on isolated rat kidney mitochondria. *Biochim Biophys Acta Gen*. 2012;1820(12):1940–1950. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.08.015>.
17. Топчий Н.В., Топорков А.С., Кузенкова Н.Н. Применение адеметионина в терапии хронических заболеваний печени. Медицинский совет. 2016;9:124–129.
- Topchij N.V., Toporkov A.S., Kuzenkova N.N. The use of ademetionine in the treatment of chronic liver disease. *Medical Council*. 2016;9:124–129. (In Russ.)
18. Dublaineau I, Grandcolas L, Grison S et al. Modifications of inflammatory pathways in rat intestine following chronic ingestion of depleted uranium. *Toxicol Sci*. 2007;98(2):458–468. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm132>.
19. Kalinich JF, Ramakrishnan N, Villa V, McClain DE. Depleted uranium-uranyl chloride induces apoptosis in mouse J774 macrophages. *Toxicology*. 2002;179(1–2):105–114. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00318-9](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00318-9).
20. Wan B, Fleming JT, Schultz TW, Sayler GS. In vitro immune toxicity of depleted uranium: effects on murine macrophages, CD4+ T cells, and gene expression profiles. *Environ Health Perspect*. 2006;114(1):85–91. <https://doi.org/10.1289/ehp.8085>.
21. Галибин Г.П., Новиков Ю.В. Токсикология промышленных соединений урана. Под ред. проф. Ю.И. Москалева. М.: Атомиздат; 1976. С. 74–90.
- Galibin G.P., Novikov Ju.V. Toxicology of industrial uranium compounds. Under the editorship of Prof. Y.I. Moskalyov. Moscow: Atomizdat; 1976. pp. 74–90. (In Russ.)
22. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. Эфферентная терапия. 1995;1(1):61–63.
- Malahova MJa. Methods of biochemical registration of endogenous intoxication. *Efferent Therapy*. 1995;1(1):61–63. (In Russ.).
23. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. Под ред. проф. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика; 2002. С. 577–580.
- Medical laboratory technology. Volume 2. Edited by Prof. A.I. Karpishchenko. SPb.: Intermedica; 2002. pp. 577–580. (In Russ.).
24. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение. Лабораторное дело. 1986;3:159–161.
- Frolov VM, Peresadin NA, Rychnev VE. Study of circulating immune complexes their diagnostic and prognostic value. *Laboratory Work*. 1986;3:159–161. (In Russ.).
25. Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. с соавт. Синдром Фанкони у взрослых и детей. Клиническая фармакология и терапия. 2022;31(1):69–74. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-1-69-74>.
- Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N et al. Fanconi syndrome in adults and children. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;31(1):69–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-1-69-74>.
26. Soltani M, Zarei MH, Salimi A, Pourahmad J. Mitochondrial protective and antioxidant agents protect toxicity induced by depleted uranium in isolated human lymphocytes. *J Environ Radioact*. 2019;203:112–116. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2019.03.009>.
27. Rafid A. Depleted uranium effects on immunophenotyping of human lymphocytes in Southern Iraq. *Iraqi J Comm Med*. 2009;4:249–253. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2019.03.009>.

Сведения об авторах

К.В. Сивак

доктор биологических наук, kvsivak@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>

К.И. Стосман

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, labtox6@rambler.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7959-2376>

Т.Н. Саватеева-Любимова

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, drugs_safety@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>

Елена Юрьевна Калинина

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств, drkalinina@yandex.ru,
<http://orcid.org/0000-0001-7077-3584>

Татьяна Анатольевна Рассоха

кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств, tat.rassoха2012@yandex.ru,
<http://orcid.org/0000-0001-5356-3462>

Information on the authors

Konstantin V. Sivak

Doctor of Science (Biology), kvsivak@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>

Kira I. Stosman

PhD (Biology), Senior Researcher,
labtox6@rambler.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7959-2376>

Tatiana N. Savateeva-Lyubimova

Doctor of Science (Medicine), Professor, Leading Researcher, drugs_safety@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>

Elena Yu. Kalinina

PhD (Medicine), Leading Researcher at the Drug Safety Laboratory, drkalinina@yandex.ru,
<http://orcid.org/0000-0001-7077-3584>

Tatiana A. Rassokha

PhD (Biology), Researcher at the Drug Safety Laboratory, tat.rassoха2012@yandex.ru,
<http://orcid.org/0000-0001-5356-3462>

Статья поступила в редакцию 19.09.2023;
одобрена после рецензирования 16.10.2023;
принята к публикации 06.11.2023.

The article was submitted 19.09.2023; approved
after reviewing 16.10.2023; accepted for publication
06.11.2023.

Отдаленные последствия острой токсической пренатальной гипоксии, индуцированной нитритом натрия, в экспериментах на крысах

Татьяна Николаевна Саватеева-Любимова[✉], Константин Владимирович Сивак,
Андрей Георгиевич Александров, Кира Иосифовна Стосман

НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

[✉] drugs_safety@mail.ru

Аннотация

Введение. Перенесенная гипоксия в период гестации играет важную роль в развитии плода, так как обуславливает развитие окислительного стресса и задержку психомоторного развития. **Цель работы** – оценка пренатального влияния нитрита натрия на показатели, характеризующие ориентировочно-исследовательскую активность, умственную деятельность и степень гипоксии у потомства крыс. **Материалы и методы.** Острую токсическую гипоксию моделировали введением нитрита натрия в дозе 30 мг/кг внутримышечно пяти беременным крысам в течение 16–19 дней гестации. Пять самок составили группу контроля. У 50 родившихся крысят изучали ориентировочно-исследовательскую активность, когнитивные функции, интенсивность процессов перекисного окисления липидов и гликолиза. **Результаты.** Потомство самок, перенесших острую гипоксию, значительно отставало в позитивной динамике прироста массы тела от контрольных особей. У тридцатидневных крысят наблюдали выраженное нарушение структуры поведенческого паттерна, процесса обучения и долгосрочной памяти, повышение содержания диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и уровня активности лактатдегидрогеназы в крови. **Обсуждение.** Установлено, что у потомства, матери которого перенесли острую гипоксию токсического генеза, развились выраженные нарушения поведения по типу психомоторного возбуждения и когнитивная дисфункция, характеризовавшаяся снижением способности к обучаемости и нарушением долговременной памяти. У крысят было повышено содержание первичного и вторичного продуктов перекисного окисления липидов и лактатдегидрогеназы. Развитие клеточного окислительного стресса в условиях внутриутробной гипоксии приводит к дефициту кислорода у плода и переключению с тканевого дыхания на гликолиз, что лежит в основе повреждения ЦНС. **Заключение.** Показано, что введение нитрита натрия в период с 16-го по 19-ый день гестации вызвало у потомства крыс гиперактивность, угнетение эмоционального статуса и снижение ориентировочно-исследовательской активности и способности к обучению и сохранению памятного следа. У крысят наблюдалось повышение уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, активности лактатдегидрогеназы.

Ключевые слова: нитрит натрия, пренатальная гипоксия, крысы, потомство, поведение, обучаемость, память, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, лактатдегидрогеназа

Для цитирования: Саватеева-Любимова Т.Н., Сивак К.В., Александров А.Г., Стосман К.И. Отдаленные последствия острой токсической пренатальной гипоксии, индуцированной нитритом натрия, в экспериментах на крысах. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):77–84. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-77-84>

Long-term consequences of acute toxic prenatal hypoxia induced by sodium nitrite in rat experiments

Tatiana N. Savateeva-Lyubimova✉, Konstantin V. Sivak, Andrey G. Aleksandrov, Kira I. Stosman

Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

✉ drugs_safety@mail.ru

Abstract

Introduction Gestational hypoxia plays an important role in fetal development, as it causes the development of oxidative stress and delayed psychomotor development. **The aim of the study** was to evaluate the prenatal effect of sodium nitrite on indices characterizing orienting and exploratory activity, mental activity and the degree of hypoxia in rat offspring. **Materials and methods** Acute hypoxia was modeled by administration of sodium nitrite at a dose of 30 mg/kg intramuscularly to five pregnant rats during 16–19 days of gestation. Five females constituted a control group. In 50 born rats, orientation and exploration activity, cognitive functions, intensity of lipid peroxidation and glycolysis were studied. **Results** The offspring of females that underwent acute hypoxia significantly lagged behind in the positive dynamics of body weight gain compared to control individuals. Thirty-day-old rats showed a pronounced disorder of the structure of behavioral pattern, learning process and long-term memory, increased content of diene conjugates, malonic dialdehyde and the level of lactate dehydrogenase activity in blood. **Discussion** It was found that offspring whose mothers suffered acute hypoxia of toxic genesis developed pronounced behavioral disorders of psychomotor agitation and cognitive dysfunction characterized by decreased learning ability and impaired long-term memory. The content of primary and secondary products of lipid peroxidation and lactate dehydrogenase was increased in rats. The development of cellular oxidative stress under conditions of intrauterine hypoxia leads to oxygen deficiency in the fetus and a switch from tissue respiration to glycolysis, which underlies CNS damage. **Conclusion** It was shown that sodium nitrite administration during the period from the 16th to the 19th day of gestation caused hyperactivity, depressed emotional status, and decreased orienting and exploratory activity and the ability to learn and retain a memory trace in rat offspring. Increased levels of diene conjugates and malonic dialdehyde, lactate dehydrogenase activity were observed in rats.

Keywords: sodium nitrite, prenatal hypoxia, rats, offspring, behavior, learning, memory, diene conjugates, malondialdehyde, lactate dehydrogenase

For citation:

Savateeva-Lyubimova TN, Sivak KV, Aleksandrov AG, Stosman KI. Long-term consequences of acute toxic prenatal hypoxia induced by sodium nitrite in rat experiments. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):77–84. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-77-84>

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксические поражения во время внутриутробного развития занимают третье место среди наиболее частых исходов осложненной беременности у человека и являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, а 55 % детей, родившихся у матерей, перенесших эпизоды недостатка кислорода, переводятся на лечение в связи с развившейся патологией [1]. Острая или хроническая гипоксия в период гестации играют важную роль в развитии плода, так как обуславливают развитие окислительного стресса, повреждающего нейроны коры, что приводит к задержке физического и психомоторного развития, формированию отдаленных психических расстройств в постнатальном периоде онтогенеза [2–10]. С полным правом к таким гипоксическим нарушениям можно отнести преэклампсию, как наиболее ча-

стое осложнение второй половины беременности. Хорошо известно, что в патогенезе преэклампсии, наряду с другими факторами, лежит накопление активных форм кислорода и срыв антиоксидантной системы защиты [11–14].

С целью экспериментального моделирования гипоксического повреждения в перинатальном периоде наиболее часто используются химические агенты, в том числе, нитрит натрия. Последний относится ко второму классу опасности, является сильным окислителем, способствует образованию метгемоглобина и ведет к развитию гемической гипоксии, крайне опасной для плода [15, 16].

Цель работы – оценка пренатального влияния нитрита натрия на показатели, характеризующие ориентировочно-исследовательскую активность, умственную деятельность и степень гипоксии у потомства крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 12 виргинных крысах самках и 6 самцах линии Wistar, выращенных в НИЦ «Курчатовский институт» – «ПЛЖ» Рапполово (Ленинградская область) и 50 крысятах. Работа с лабораторными животными была организована с соблюдением требований к содержанию животных вивария НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева и одобрения комитета по этике ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России (протокол от 17.05.2021 № 4). Спаривание виргинных самок осуществляли с интактными самцами линии Wistar. До начала спаривания у самок по мазкам определяли фазу эстрального цикла. К самкам с синхронным циклом подсаживали самца в соотношении 1 самец на 2 самки. Первым днем беременности считался день обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках.

Забеременевшие самки были распределены в следующие группы:

Группа № 1 – беременные животные, которым вводили 1 % раствор крахмала, $n = 5$ (контроль).

Группа № 2 – беременные животные, которым вводили нитрит натрия, $n = 5$ (опыт).

Введение токсиканта в дозе 30 мг/кг внутримышечно начинали на 16-ый день гестации и продолжали до 19-го дня. У пяти беременных контрольных самок родилось 45 крысят, у опытных беременных самок родилось 30 крысят, из которых пять крысят погибло в первые дни жизни.

Выжившие крысята были распределены на следующие группы:

Группа № 1 – контроль (25 крысят);

Группа № 2 – опыт (25 крысят).

До 30 дней крысят содержали с матерями. В течение эксперимента оценивали динамику изменения массы тела каждого крысенка. Изучение ориентировочно-исследовательской активности и умственной деятельности крысят самцов, достигших 30-ти дневного возраста, проводили, используя стандартные тесты – тест «открытое поле», условная реакция избегания плавания (УРИП) и условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) [17].

Структуру поведенческого паттерна оценивали в тесте «Открытое поле»: круглая камера (арена) диаметром 1 м, с высотой стенок 0,5 м из белого пластика, дно которой расчерчено на три ряда секторов одинаковой площади (Open Science, Россия). Освещение производили лампой мощностью 100 Вт, подвешенной на высоте 1,5 м от дна арены. Крыс помещали в центр арены и регистрировали время выхода из центрального сектора (ЛП). В течение трех минут подсчитывали число пересеченных секторов (ГА), вертикальных стоек (ВА), количество заглядываний (З) в норки, продолжительность неподвижности (Н), количество актов груминга (Гр) и болюсов (Б).

После каждого животного арену очищали от

продуктов дефекации / уринации и тщательно протирали этиловым спиртом

Оценку выполнения УРИП проводили в бассейне с водой, температура которой составляла 24–25°C. В бассейне находился металлический стержень, к которому был прикреплен канат, одним концом спускающийся в воду, по которому крыса может выбраться из воды и, тем самым, избежать плавания. Крысу осторожно помещали в воду, и она плавала там до тех пор, пока не обнаруживала спасительный канат и не выбиралась из воды, или в течение пяти минут (если до этого она не нашла каната). Регистрировали время от момента погружения крысы в воду до момента нахождения каната (реакция активного избегания). В норме животное довольно быстро обучается нахождению каната, и продолжительность плавания от погружения к погружению сокращается.

Оценку выполнения УРПИ проводили в двухкамерной установке (АПК «Шелтер», ООО «Вежливые роботы», Россия). Обучение проводили в двухкамерной установке (АПК «Шелтер», ООО «Вежливые роботы», Россия). Крысу помещали в светлый отсек (300×320 мм), представляющий собой ярко освещенную платформу (мощность освещения 60 Вт), хвостом – к центральной перегородке с норкообразным вырезом диаметром 120 мм, который ведет в темную камеру (300×320 мм), оснащенную электродным полом для электрокожного раздражения. После перехода крысы из светлого отсека в темный однократно предъявляли ток силой 0,6 мА в течение 3 сек. Затем крысу вынимали из установки и помещали в клетки со свободным доступом к еде и воде. Через 24 ч. после обучения крысу вновь помещали в светлый отсек АПК «Шелтер» и регистрировали количество обученных крыс, не зашедших в темную камеру, в течение 180 сек. В день воспроизведения навыка при заходе животного в темную камеру болевое раздражение не наносили [18].

По окончании проведения физиологических тестов с целью получения биологического материала крысят подвергали эвтаназии путем помещения животных в CO₂-бокс.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в плазме крови диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА); процессов гликолиза – по содержанию в сыворотке крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [19]. Активность ЛДГ определяли с использованием готового набора реактивов фирмы «Ольвекс Диагностикум» на спектрофотометре Synergy-2 (фирма BioTek Instruments, Inc.).

Для регистрируемых количественных переменных были рассчитаны параметры описательной статистики, характеризующие данные по каждой группе. Распределение каждой выборки проверялось на нормальность тестом Шапиро – Уилка. При нормальном распределении проводили сравнения

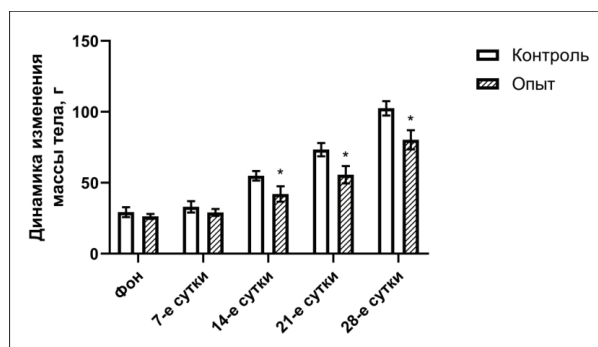


Рис. 1. Динамика изменения массы тела крысят (Mean $\pm$ m, $n = 25$ в каждой экспериментальной группе); * $P < 0,05$ по отношению к контролю

групп по тесту Стьюдента. При ненормальности распределения – с использованием теста Манна – Уитни. Данные представлены в виде среднего значения параметра в группе (Mean, M) и стандартной ошиб-

ки (m) для выборки с нормальным распределением. При ненормальном распределении значения представлены в виде медианы с квартилями, 25 и 75 % персентилей – Me (25%; 75%). Сравнение качественных признаков было проведено по двустороннему тесту Фишера. Между исследуемыми группами значимыми считались различия с вероятностью нулевой гипотезы менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных (рис. 1) показал, что в течение первой недели у животных из опытной группы наблюдалась тенденция к замедлению увеличения массы тела по сравнению с контрольными особями. Начиная со второй недели опытные животные, уже значимо отставали в позитивной динамике прироста массы тела от крысят, родившихся от контрольных матерей, что свидетельствует о нарушении пищевого рефлекса и пищевого поведения. Данные, полученные в тесте «открытое поле», представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели эмоционально-двигательного поведения тридцатидневных крысят (тест «открытое поле»)

№ гр.	Регистрируемые показатели						
	ЛП, сек	ГА, кол-во	ВА, кол-во	З, кол-во	Н, сек	Гр, кол-во	Б, кол-во
	Me (25%;75%)	Mean $\pm$ m		Me (25%;75%)		Mean $\pm$ m	
1, $n = 10$	2,0 (0,0;4,0)	20,6 $\pm$ 2,9	7,8 $\pm$ 1,7	5,0 (5,0;5,0)	5,0 (5,0;22,5)	5,6 $\pm$ 0,8	3,2 $\pm$ 0,7
2, $n = 10$	0,0 (0,0;0,0)	34,7 $\pm$ 2,5*	5,3 $\pm$ 1,0	5,0 (2,8;7,8)	0,0 (0,0;0,0)*	1,2 $\pm$ 0,4*	2,0 $\pm$ 0,5

Примечание: * $p < 0,05$ по отношению к группе № 1.

Анализ полученных данных показал, что у крысят из опытной группы наблюдалось выраженное нарушение структуры поведенческого паттерна по сравнению с контрольными животными, заключавшееся в наличии гиперактивности, характеризовавшейся увеличением числа пересечений, носивших хаотический характер, и снижением эпизодов неподвижности; угнетение эмоционального статуса – снижением количества актов груминга без значимого изменения количества болюсов. Значимых различий в количестве вертикальных стоек и заглядываний у животных из опытной группы, по сравнению с контрольной, не было. Однако нужно отметить, что и вертикальные стойки и заглядывания в норки носили незавершенный характер, т.е. животные лишь приподнимались на задние лапы, не опираясь на бортик, и заглядывали в отверстия, не опуская голову до ушей.

У 35-тидневных крысят оценивали выполне-

ние УРИП последовательно в течение двух дней. Поскольку у животных длительность плавания при первом погружении существенно различалась в количественном выражении, динамику сокращения продолжительности плавания выражали в процентах по отношению к фоновым данным (первое погружение) для каждого испытуемого животного.

Анализ полученных данных (табл. 2) показал, что в первый день тестирования продолжительность плавания при втором погружении у животных контрольной группы была сокращена на 64 % в отличие от животных опытной группы, длительность плавания у которых осталась на уровне первого погружения. При третьем погружении продолжительность плавания у животных контрольной группы сокращалась на 76 % в отличие от животных из опытной группы (на 30 %), что свидетельствовало о нарушении процесса обучения.

Таблица 2

Динамика сокращения длительности плавания в течение двухдневного эксперимента (Me (25%;75%), $n = 10$ в каждой экспериментальной группе)

№ гр.	Продолжительность плавания в % к фону			
	2-ое погружение в первый день тестирования	3-е погружение в первый день тестирования	2-ое погружение во второй день тестирования	3-е погружение во второй день тестирования
1	38,0 (11,5;61,5)*	23,0 (3,0; 46,0)*	5,0 (2,0; 28,0)*	6,0 (4,3; 22,0)*
2	13,5 (2,0;311,3)	42,5 (5,0; 170,0)	13,5 (2,0; 150,0)	12,5 (5,0; 123,8)

Примечание: * $p < 0,0001$ по отношению к фону.

Аналогичный характер соотношений между группами сохранялся и на второй день тестирования при втором и третьем погружении. Продолжительность плавания при втором погружении у животных контрольной группы сокращалась на 84 % в отличие от особей опытной группы (на 9 %); при третьем погружении – на 85 % и 25 % соответственно.

У 40-дневных крысят оценивали состояние когнитивных функций по методу УРПИ. В настоящий эксперимент были отобраны животные с предварительно определенным наличием «норкового» рефлекса, которые покидали светлый отсек в течение 180 сек. Критерием оценки влияния на когнитивные функции являлось количество животных

в группе, сохранивших памятный след через 24 ч. после обучения.

Через 24 ч. после обучения животных вновь помещали в светлую камеру на 3 мин. хвостом к отверстию в темный отсек и регистрировали количество особей, зашедших в темную камеру и оставшихся в светлой. Сравнение распределения частот животных с сохранением и без сохранения памятного следа в каждой группе определяли с использованием точного теста Фишера [20].

Как следует из полученных данных (рис. 4), нарушение процессов памяти наблюдалось у 60 % животных из опытной группы, что было значимо выше, чем у животных из контроля (табл. 3).

Таблица 3

Количество животных в группе, сохранивших памятный след через 24 ч. после обучения

№ гр.	Сохранность памятного следа				p (кр.Фишера)
	Группа 1, n=10		Группа 2, n=10		
	абс.	%	абс.	%	
Несохранившие памятный след	1	10	6	60	0,002; p < 0,05
Сохранившие памятный след	9	90	4	40	

По окончании физиологических исследований у крысят были определены показатели продуктов ПОЛ, ДК и МДА, и активность ЛДГ, как маркера активации гликолиза, в плазме крови крысят.

Анализ полученных данных, показал, что у опытных особей были значимо повышены: содер-

жание ДК, МДА и уровень активности ЛДГ в плазме крови по отношению к группе контроля, что характеризовало степень напряжения адаптации метаболических процессов у крысят, перенесших экспериментальную пренатальную гипоксию токсического генеза (табл. 4).

Таблица 4

Уровень содержания ДК и МДА и активности ЛДГ в крови в группах

Регистрируемые показатели	Экспериментальные группы		p
	Группа 1, n = 10	Группа 2, n = 10	
	Me (25%;75%)		
ДК, отн.ед	0,080 (0,065; 0,090)	0,150 (0,088; 0,213)	=0,006
	Mean±m		
МДА, нМоль/мл	0,730±0,079	1,820±0,133	=0,000
ЛДГ, Е/л	3765,0±198,7	6788,6±364,9	=0,000

ОБСУЖДЕНИЕ

Негативные факторы окружающей среды оказывают особое влияние на беременных женщин в связи с их повышенной чувствительностью к токсическому воздействию, повышая риск развития осложнений у развивающегося плода и ухудшения здоровья новорожденных [21]. При этом плод реагирует на воздействие тератогенов даже при уровнях, являющихся безопасными для материнского организма [22].

Пусковым механизмом токсического действия различных стрессоров на генеративную функцию является развитие гипоксии с последующим повреждением центральной нервной системы и других органов, в основе чего лежит нарушение метаболических процессов или острый гипоксический шок [23, 24]. При этом мозг является наиболее восприимчивым к недостатку кислорода.

К подобным веществам относится нитрит натрия, широко применяющийся в различных отраслях про-

мышленности и в медицине. В пищевой промышленности он используется как консервант, известный под названием Е250, в медицине – как сосудорасширяющее средство, бронхолитик и антидот при отравлении цианидами. Тем не менее, при применении в высоких дозах он оказывает токсическое действие. Так, экспериментально было показано, что нитрит натрия вызывает гипоксический стресс, повышая уровни АФК и снижая активность ферментов АОЗ у экспериментальных животных в ЦНС, что приводит к повреждению тканей гиппокампа, неокортекса, стриатума и мозжечка, и в других органах [25–29]. Свободно-радикальные повреждения в пренатальном периоде влекут за собой изменения в широком спектре молекулярных процессов на метаболическом, гормональном и эпигенетическом уровнях развивающегося организма [7, 8]. К последствиям пренатального стресса относят ряд психических расстройств у потомства: синдром гиперактивности и дефицита внимания, когнитивную дисфункцию, нарушение баланса процессов возбуж-

дения и торможения [4, 10].

В нашем исследовании было установлено, что у потомства, матери которого перенесли острую тяжелую гипоксию, развились выраженные нарушения ориентировочно-двигательной активности по типу психомоторного возбуждения и когнитивная дисфункция, характеризовавшаяся снижением способности к обучаемости и нарушением долговременной памяти (формирование и сохранение памятного следа). Аналогичные данные были получены при замене питьевой воды у беременных крыс 1,8 % раствором хлорида натрия с 1-го по 21-ый день гестации [12, 13, 31]. У потомства этих самок развивались когнитивные нарушения на позднем этапе онтогенеза.

Наряду с выявленными нами осложнениями со стороны ЦНС, у крысят было повышено содержание первичного (ДК) и вторичного продуктов (МДА) ПОЛ, а также активности ЛДГ как маркера активации гликолиза в крови. Такие же данные об увеличении интенсивности ПОЛ у потомства крыс, перенесших пренатальную гипоксию, в отдаленные периоды онтогенеза были получены в ряде других работ [3, 9, 10, 11, 23, 31].

Развитие клеточного окислительного стресса в условиях внутриутробной гипоксии приводит к нарушению функции плаценты, что обуславливает дефицит кислорода и питательных веществ у плода [23, 32]. Последнее представляет угрозу не только для жизни эмбриона, но и для постнатального онтогенеза. При дефиците кислорода клетка пытается восполнить недостаток энергии путем переключения с тканевого дыхания на гликолиз, что приводит к экспрессии всех его ферментов. Так, в нашей работе показана значимая активация ЛДГ в крови крысят.

С точки зрения токсикологии интересным представляется тот факт, что пренатальное гипоксическое поражение ведет к развитию у потомства повышенной чувствительности к воздействию экотоксикантов. Показано, что при введении ацетата свинца потомству крыс, получавших нитрит натрия в дозах 5, 25 и 50 мг/

кг с 10-го по 19-ый день беременности, нарушение когнитивных функций было значительно более выражено, чем у животных без пренатальной гипоксии, и зависело от дозы метгемоглобин образателя [33]. Ингаляционная затравка толуолом (560 мг/м³, 4 ч. в день в течение 4-х недель) взрослых особей (2,5–3 мес.), матерям которых вводили нитрит натрия в дозе 50 мг/кг на 18–19 дни гестации, вызвала изменение структуры ориентировочно-двигательной активности по сравнению с животными без пренатальной гипоксии [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У крысят, родившихся от матерей, которым вводили нитрит натрия в период с 16-го по 19-ый день гестации, наблюдалось выраженное нарушение структуры поведенческого паттерна по сравнению с контрольными животными, заключавшееся в значимом увеличении числа пересечений и снижением эпизодов неподвижности; а также снижением количества актов груминга. Оценка способности к обучению в тесте УРИП показала, что у опытных крысят она была значимо снижена по сравнению с контрольными особями. Нарушение когнитивных функций было подтверждено и в тесте УРПИ, выявившем, что у 60 % животных, родившихся у матерей, подвергнутых токсическому воздействию в период беременности, наблюдалась потеря памятного следа. Наблюдавшиеся нарушения со стороны ЦНС сопровождались выраженными изменениями метаболических процессов, характеризовавшимися повышением уровня ДК и МДА, как маркеров окислительного стресса, и уровня активности ЛДГ.

Установленные отдаленные последствия у потомства крыс с пренатальной метгемоглобинемией, индуцированной пренатальным воздействием нитрита натрия, обуславливают необходимость своевременной оценки факторов риска развития заболеваний в раннем и позднем онтогенезе, в том числе, в отношении повышенной индивидуальной чувствительности к химическим веществам.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Эксперимент выполнен с соблюдением правил лабораторной практик Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, и с одобрения комитета по этике НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева (протокол от 17.05.2021 № 42).

Информированное согласие не применимо

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there was no external funding in the conduct of the study.

Ethics approval

The experiment was performed in compliance with the rules of laboratory practice of the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the EU on the protection of animals used for scientific purposes and with the approval of the Smorodintsev Research Institute of Influenza Ethics Committee (Protocol of 17.05.2021 No. 42).

Informed consent not applicable

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Зубков В.В. с соавт. Состояние здоровья детей, рожденных у матерей, перенесших преэклампсию. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(2):63–70. <https://doi.org/10.26907/2542-0398.2022.67.2.63-70>.

org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-63-70.

- Karavaeva AL, Timofeeva LA, Zubkov VV et al. Health status of children born to mothers with pre-eclampsia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(2):63–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-63-70>.
2. Sebastiani G, Navarro-Tapia E, Almeida-Toledano L et al. Effects of antioxidant intake on fetal development and maternal / neonatal health during pregnancy. *Antioxidants*. 2022;11(4):648. <https://doi.org/10.3390/antiox11040648>.
3. Graf AV, Maslova MV, Artiukhov AV et al. Acute prenatal hypoxia in rats affects physiology and brain metabolism in the offspring, dependent on sex and gestational age. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2579. <https://doi.org/10.3390/ijms23052579>.
4. Васильев Д.С., Туманова Н.Л., Калинина Д.С. Пренатальная гипоксия приводит к нарушению формирования нервной ткани энторинальной области коры мозга крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(10):1278–1288. <https://doi.org/10.31857/S086981392010012X>.
- Vasil'ev DS, Tumanova NL, Kalinina DS. Prenatal hypoxia leads to disruption of neural tissue formation in the entorhinal cortex of rats. *Russian Journal of Physiology*. 2020;106(10):1278–1288. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S086981392010012X>.
5. Музыко Е.А., Ткачева Г.А., Перфилова В.Н. с соавт. Когнитивная дисфункция у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией на ранних и поздних этапах онтогенеза и ее коррекция производными ГАМК. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(10):765–782. <https://doi.org/10.31857/S0869813920060084>.
- Muzyko EA, Tkacheva GA, Perfilova VN et al. Cognitive dysfunction in the offspring of rats with experimental preeclampsia in early and late ontogenesis and its correction by GABA derivatives. *Russian Journal of Physiology*. 2020;106(10):765–782. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869813920060084>.
6. Camm EJ, Cross CM, Kane AD et al. Maternal antioxidant treatment protects adult offspring against memory loss and hippocampal atrophy in a rodent model of developmental hypoxia. *FASEB J*. 2021;35(5):e21477. <https://doi.org/10.1096/fj.202002557RR>.
7. Herrera EA, González-Candia A. Gestational hypoxia and blood-brain barrier permeability: early origins of cerebrovascular dysfunction induced by epigenetic mechanisms. *Front Physiol*. 2021;12:717550. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.717550>.
8. Wang B, Zeng H, Liu J, Sun M. Effects of prenatal hypoxia on nervous system development and related diseases. *Front Neurosci*. 2021;15:755554. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.755554>.
9. Rodríguez-González GL, Vargas-Hernández L, Reyes-Castro LA et al. Resveratrol supplementation in obese pregnant rats improves maternal metabolism and prevents increased placental oxidative stress. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(10):1871. <https://doi.org/10.3390/antiox11101871>.
10. Scott H, Phillips TJ, Sze Y et al. Maternal antioxidant treatment prevents the adverse effects of prenatal stress on the offspring's brain and behavior. *Neurobiol Stress*. 2020;13:100281 <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100281>.
11. Музыко Е.А., Кустова М.В., Суворин К.В. с соавт. Изменение оксидантного и антиоксидантного статуса у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией под действием производных ГАМК. *Вестник ВолГМУ*. 2020;1(73):98–101. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-98-101](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-98-101).
- Muzyko EA, Kustova MV, Suvorin KV et al. Changes in oxidative and antioxidant status in the offspring of rats with experimental preeclampsia under the influence of GABA derivatives. *Vestnik VolgGМУ*. 2020;1(73):98–101. (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-98-101](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-98-101).
12. Музыко Е.А., Ткачева Г.А., Перфилова В.Н. с соавт. Когнитивная дисфункция у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией на ранних и поздних этапах онтогенеза и ее коррекция производными ГАМК. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(6):765–782. <https://doi.org/10.31857/S0869813920060084>.
- Muzyko EA, Tkacheva GA, Perfilova VN et al. Cognitive dysfunction in the offspring of rats with experimental preeclampsia in early and late ontogenesis and its correction by GABA derivatives. *Russian Journal of Physiology*. 2020;106(6):765–782. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869813920060084>.
13. Музыко Е.А., Перфилова В.Н., Кустова М.В. с соавт. Отдаленные последствия у потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(3):355–359. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15084>.
- Muzyko EA, Perfilova VN, Kustova MV et al. Long-term consequences in offspring born to rats with experimental preeclampsia. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2020;15(3):355–359. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15084>.
14. Misan N, Michalak S, Kapska K et al. Blood-brain barrier disintegration in growth-restricted fetuses with brain sparing effect. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12349. <https://doi.org/10.3390/ijms232012349>.
15. Hjelt K, Lund JT, Scherling B et al. Methaemoglobinaemia among neonates in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 1995;84(4):365–370. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13650.x>.
16. Herzog P, Feig SA. Methaemoglobinaemia in the newborn infant clinics in haematology. *Clin Haematol*. 1978;7(1):75–83. [https://doi.org/10.1016/S0308-2261\(21\)00571-3](https://doi.org/10.1016/S0308-2261(21)00571-3).
17. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М : Высшая школа; 1991. С. 159–249.
- Buresh Ja, Bureshova O, H'juston DzhP. Methods and basic experiments in the study of the brain and behavior. Moscow : Vysshaya shkola, 1991. pp.159–249 (In Russ.).
18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М : Гриф и К ; 2012. С. 79.
- Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part One. Moscow : Grif & K ; 2012. pp. 79 (In Russ.).
19. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малоновой диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*. М : Медицина ; 1977. С. 66–68.
- Stal'naja I.D., Garishvili T.G. Method for determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. *Modern Methods in Biochemistry*. Moscow : Medicine ; 1977. pp. 66–68. (In Russ.).
20. Fisher RA. Statistical Methods for Research Workers. In: Kotz, S., Johnson, N.L. (eds) *Breakthroughs in Statistics*. Springer Series in Statistics. Springer, New York, NY. 1992. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_6.
21. Ильченко И.Н., Боярская Т.В., Ляпунов С.М., Окина О.И. Экспозиция токсичными металлами во время беременности и весовые характеристики новорожденных: результаты исследования в Московской области. *Экология человека*. 2017;11:34–41.
- Il'chenko IN, Bojarskaja TV, Ljapunov SM, Okina OI. Exposure to toxic metals during pregnancy and weight characteristics of

- newborns: results of a study in the Moscow region. *Human Ecology*. 2017;11:34–41. (In Russ.).
22. Human Biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: European Regional Office WHO.2015. URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/276311/Human-biomonitoring-facts-figures-en.pdf?ua=1 (assessed: 12.09.2023).
23. Akhtar F, Rouse CA, Catano G, Montalvo M et al. Acute maternal oxidant exposure causes susceptibility of the fetal brain to inflammation and oxidative stress. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0965-8>.
24. Khavari B, Mahmoudi E, Geaghan MP, Cairns MJ. Oxidative stress impact on the transcriptome of differentiating neuroblastoma cells: implication for psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9182. <https://doi.org/10.3390/ijms21239182>.
25. Petrova EB, Dimitrova MB, Ivanov IP et al. Effect of acute hypoxic shock on the rat brain morphology and tripeptidyl peptidase I activity. *Acta Histochem*. 2016;118(5):496–504. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2016.05.003>.
26. Ali EHA, Ahmed-Farid OA, Osman AAE. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate sodium nitrite-induced hypoxic brain injury in a rat model. *Neural Regen Res*. 2017;12(12):1990–1999. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.221155>.
27. Ansari FA, Ali SN, Mahmood R. Sodium nitrite-induced oxidative stress causes membrane damage, protein oxidation, lipid peroxidation and alters major metabolic pathways in human erythrocytes. *Toxicol In Vitro*. 2015;29(7):1878–1886. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.07.022>.
28. Petrova E, Gluhcheva Y, Pavlova E et al. Effect of acute sodium nitrite intoxication on some essential biometals in mouse spleen. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;58:126431. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126431>.
29. Sun J, Zhang W. Supplementation with dietary omega-3 PUFA mitigates fetal brain inflammation and mitochondrial damage caused by high doses of sodium nitrite in maternal rats. *PLoS ONE*. 2022;17(3):e0266084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266084>.
30. Музыко Е.А., Перфилова В.Н., Тюренков И.Н., Васильева О.С. Влияние ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК на когнитивные нарушения у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021;29(3):337–346. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ61054>.
- Muzyko EA, Perfilova VN, Tjurenkov IN, Vasil'eva OS. Effect of early and late pharmacological correction with GABA derivatives on cognitive impairment in the offspring of rats with experimental preeclampsia. *Pavlov Russian Medical and Biological Bulletin*. 2021;29(3):337–346. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ61054>.
- 321 Граф А.В., Байжуманов А.А., Маслова М.В. с соавт. Влияние острой гипоксии на разных сроках гестации на показатели окислительного стресса у потомства крыс. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2022;77(2):104–111. Graf AV, Bajzhumanov AA, Maslova MV et al. Effect of acute hypoxia at different gestational periods on oxidative stress in rat offspring. *Vestnik of Moscow University. Series 16. Biology*. 2022;77(2):104–111. (In Russ.).
32. Вьюшина А.В., Ордян Н.Э. Некоторые аспекты современного состояния проблемы пренатального стресса и роль окислительного стресса в реализации его последствий. Успехи современной биологии. 2021;141(2):133–148. <https://doi.org/10.31857/S0042132421020095>.
- V'jushina AV, Ordjan NJe. Some aspects of the current state of the problem of prenatal stress and the role of oxidative stress in the realization of its consequences. *Advances in Modern Biology*. 2021;141(2):133–148. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0042132421020095>.
33. Sosedova LM, Vokina VA, Kapustina EA. Contribution of Fetal Programming in the Formation of Cognitive Impairments Induced by Lead Poisoning in White Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2019; 166:617–621. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04404-4>.
34. Вокина В.А., Якимова Н.Л., Соседова Л.М., Лизарев А.В. Влияние острой гипоксии в позднем пренатальном периоде на проявление нейротоксического эффекта толуола у взрослых белых крыс. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2016;1(5,111):96–99. Vokina VA, Jakimova NL, Sosedova LM, Lizarev AV. Effect of acute hypoxia in the late prenatal period on the manifestation of the neurotoxic effect of toluene in adult white rats. *Bulletin of the All-Russian Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;1(5,111):96–99. (In Russ.).

Сведения об авторах

Т.Н. Саватеева-Любимова

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, drugs_safety@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>

К.В. Сивак

доктор биологических наук, kvsivak@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>

А.Г. Александров

кандидат биологических наук; научный сотрудник, forphchemistry@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9212-3865>

К.И. Стосман

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, labtox6@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7959-2376>

Information about the authors

T.N. Savateeva-Lyubimova

Doctor of Science (Medicine), Professor, Leading Researcher, drugs_safety@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>

K.V. Sivak

Doctor of Science (Biology), kvsivak@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>

A.G. Aleksandrov

PhD (Biology), Researcher, forphchemistry@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9212-3865>

K.I. Stosman

PhD (Biology), Senior Researcher, labtox6@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7959-2376>

Статья поступила в редакцию 19.09.2023; одобрена после рецензирования 12.10.2023; принята к публикации 06.11.2023.

The article was submitted 19.09.2023; approved after reviewing 12.10.2023; accepted for publication 06.11.2023.

Макрофаги печени как ключевые регуляторы тканевого гомеостаза в органе

Ксения Викторовна Соколова✉, Ирина Георгиевна Данилова

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия
✉ xenia.socolova@gmail.com

Аннотация

Введение. В работе обосновывается представление о макрофагах как о ключевых регуляторах тканевого гомеостаза в печени, действующих посредством врождённых и адаптивных иммунных реакций, инициируемых экзогенными и/или эндогенными сигналами о повреждении или клеточном стрессе. С одной стороны, сигналы из окружающей среды определяют поляризацию и продукцию макрофагов, а с другой, сами макрофаги воздействуют на тканевое микроокружение и функции отдельных клеток и ткани в целом. **Цель работы.** На основании анализа современных данных показать, что пластичность и гетерогенность макрофагов определяет их функциональную активность как регуляторов гомеостаза в печени в норме и при повреждении. **Материалы и методы.** Поиск литературы, посвящённой изучению и анализу роли макрофагов в поддержании тканевого гомеостаза в печени, проводился в базе данных биомедицинских исследований Pubmed по ключевым словам «макрофаги печени», «клетки Купфера», «поляризация макрофагов», «тканевой гомеостаз», «регенерация печени» и их сочетаниям, с глубиной поиска 10 лет. Для написания обзора было отобрано 67 статей, соответствующих вышеуказанным критериям. В случае, если материалы аналогичного содержания присутствовали в нескольких публикациях, то предпочтение отдавалось наиболее свежему источнику. Большая часть отобранных для написания обзора статей (40 из 67) опубликована в 2017-2023 годах. **Результаты и обсуждение.** В статье отражены структурно-функциональные характеристики различных популяций макрофагов печени, отличающиеся по фенотипу и происхождению и функциям, что определяет их роль в гомеостазе. **Заключение.** Макрофаги являются ключевыми регуляторами гомеостаза в печени за счёт их способности воспринимать множество эндогенных и экзогенных сигналов в тканях и быстро реагировать на них в направлении стабилизации тканевого микроокружения.

Ключевые слова: макрофаги печени, клетки Купфера, поляризация макрофагов, тканевой гомеостаз, регенерация печени

Для цитирования: Соколова К. В., Данилова И. Г. Макрофаги печени как ключевые регуляторы тканевого гомеостаза в органе. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):85–93.
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-85-93>

Liver macrophages as the key regulators of tissue homeostasis in organ

Ksenia V. Sokolova✉, Irina G. Danilova

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch Russian Academy of Science, Ekaterinburg, Russia

✉ xenia.sokolova@gmail.com

Abstract

Introduction. View about hepatic macrophages as key regulators of tissue homeostasis, acting via innate and adaptive immune reactions, stimulated by exogenous and/or endogenous alarm signals of tissue injury or cell stress is substantiated in the review. From one hand, environmental signals determine macrophage polarization and production, but, on the other hand, macrophages affect tissue microenvironment and cells and tissue function at whole. The review **was aimed** to provide recent evidence of macrophage role in maintenance of tissue homeostasis in liver. **Materials and Methods.** Review is based on the 67 scientific articles, devoted to the study and analysis of macrophage role in the maintenance of tissue homeostasis in liver, found in PubMed database. Most of the analyzed articles (40 from 67) were published in 2017-2023. **Results and Discussion.** Information of origin and morpho-functional heterogeneity of hepatic macrophages was summarized in the review. **Conclusion.** The information presented in the review allow to conclude that macrophages are key regulators of homeostasis in the liver due to their ability to perceive many endogenous and exogenous signals in tissues and quickly respond to them in the direction of stabilizing the tissue microenvironment.

Keywords: hepatic macrophages, Kupffer cells, macrophage polarization, tissue homeostasis, liver regeneration

For citation: Sokolova KV, Danilova IG. Liver macrophages as the key regulators of tissue homeostasis in organ. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):85–93. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-85-93>

ВВЕДЕНИЕ

Макрофаги печени являются гетерогенной популяцией иммунных клеток, способных быстро реагировать на повреждение тканей и необходимых для поддержания гомеостаза, регуляции процессов воспаления и регенерации печени. Клетки Купфера составляют наиболее многочисленную группу макрофагов печени. Эти клетки являются стационарными макрофагами, и отличаются от макрофагов других тканей по происхождению, поскольку образуются в ранний эмбриональный период из эритромиелоидных клеток желточного мешка. Фенотипический и геномный анализы показывают, что KCs не являются гомогенной популяцией, а их фенотип и функция формируются под влиянием микроокружения [1]. Вклад KCs в поддержание тканевого гомеостаза печени определяется их вовлечённостью в процессы метаболизма, удаления бактерий и клеточного мусора и поддержания иммунологической толерантности [2]. При повреждении печени KCs выделяют хемокины, рекрутирующие циркулирующие моноциты. Происходящие из моноцитов макрофаги (monocytes-derived macrophages. MoMFs) составляют от 5 % до 30 % от числа всех печёночных макрофагов [3, 4]. И KCs, и MoMFs могут способствовать как развитию воспаления, так и его разрешению [5, 2]. Классически активированные тканевые макрофаги секретируют флогенные факторы: оксид азота (NO),

провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1 β , IL-6, хемокины, эйкозаноиды и факторы коагуляции [6], а также могут способствовать разрушению тканей за счёт протеолитической активности металлопротеиназ [7]. С другой стороны, макрофаги координируют процессы репарации и регенерации [8], в том числе и через влияние на стволовые клетки [9]. Изучение субпопуляций печёночных макрофагов и их пластичности позволяет понять их функции при разных заболеваниях печени [2].

Признание макрофагов клетками, адаптированными к конкретной тканевой среде и активно участвующими в гомеостатических процессах открывает возможность для разработки макрофаг-ориентированных подходов к терапии патологических процессов, направленных на поддержание функции органов.

Цель работы. На основании анализа современных данных показать, что пластичность и гетерогенность макрофагов определяет их функциональную активность как регуляторов гомеостаза в печени в норме и при повреждении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск материалов для написания обзора осуществлялся в базе данных биомедицинских исследований Pubmed по ключевым словам “макрофаги печени”, “клетки Купфера”, “поляризация макрофагов”, “тканевой гомеостаз”, “регенерация печени” и их сочетаниям, с глубиной поиска 10 лет. Кри-

терием включения статей в исследование было наличие в них новых экспериментальных данных, которые можно применить для проверки сформулированной гипотезы о значимости регулирующих роли макрофагов печени в поддержании тканевого гомеостаза, либо систематизации и критического анализа, подразумевающих комплексное исследование макрофагов печени. В случае, если материалы аналогичного содержания присутствовали в нескольких публикациях, то предпочтение отдавалось наиболее свежему источнику. Для написания обзора было отобрано 67 статей, соответствующих вышеуказанным критериям, большая часть которых (40 из 67) опубликована в 2017-2023 годах. Статьи, опубликованные ранее 2017 года, включались в обзор в том случае, если содержали сведения, отсутствующие в более современных источниках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Макрофаги печени: происхождение и фенотипические особенности

В настоящее время общепризнано, что макрофаги печени гетерогенны и имеют разное происхождение [10], следствием чего является клеточная неоднородность, выражающаяся в большом разнообразии транскрипционных профилей, маркеров клеточной поверхности и высвобождаемых цитокинов [11]. У млекопитающих KCs образуются из клеток-предшественниц в желточном мешке в эмбриональный период. Эритро-миелоидные предшественники генерируют так называемые премакрофаги, колонизирующие весь эмбрион на ранней стадии развития. Премакрофаги мигрируют в печень плода через пупочную и левую желточную вены. На 17-ый день эмбрионального развития F4/80+ клетки в печёночных синусоидах проявляют пероксидазную активность в ядерной оболочке и шероховатой ЭПР, также как и KCs взрослых мышей [12]. У премакрофагов экспрессия регуляторов транскрипции, контролирующих дифференциацию макрофагов в тканерезидентные, является тканеспецифичной. В частности, развитие KCs определяется фактором Id3 (транскрипционный фактор ингибирования связывания ДНК 3), инаktivация которого приводит к недостаточности KCs во взрослом организме [13].

При остром повреждении печени или в ситуации хронического воспаления количество KCs уменьшается, в основном за счёт апоптотической гибели, при этом популяция KCs восстанавливается за счёт макрофагов моноцитарного происхождения (MoMFs) [14,15].

Рекрутируемые в печень моноциты, которые впоследствии дифференцируются в макрофаги, могут происходить как из костного мозга и селезенки, так и из пула перитонеальных макрофагов [10,16,17,18]. Собственно селезеночные макрофаги способны секретировать ряд хемокинов, основным из которых является CCL2 (C-C motif

ligand 2), способствующих хемотаксису макрофагов и их поляризации в сторону M1, что, как полагают, способствует развитию фиброза [19]. Однако до сих пор не установлено, отличаются ли фенотипически и функционально мигрирующие в печень моноциты селезенки от моноцитов, происходящих из костного мозга.

Перитонеальные макрофаги проникают в паренхиму печени за счёт разрушения или повреждения мезотелиального слоя капсулы [17], основной их функцией является уничтожение бактерий, поступающих из перитонеальной полости. Так называемые капсульные макрофаги фенотипически отличаются от прочих макрофагов печени, экспрессируют F4/80, CD11c, CX3CR1 и CD207 у мышей [3]. Капсулярные макрофаги способны выделять группу хемокинов, привлекающие нейтрофилов в очаг повреждения фиброзной оболочки печени [18], однако их функции нуждаются в дополнительном прояснении [3].

Резидентные и рекрутированные макрофаги можно дифференцировать на основе экспрессируемых маркеров клеточной поверхности. У мышей KCs являются CD11b^{low}, F4/80^{high} and Clec4F⁺, а MoMFs – CD11b⁺, F4/80^{intermediate (int)}, Ly6C⁺ and CSF1R⁺ [5]. Маркер CD68⁺ используют для идентификации клеток Купфера [2].

Клетки Купфера

Печень является самым большим внутренним органом, её клетки структурно и функционально гетерогенны. Около 60 % клеток печени приходится на долю паренхиматозных клеток (гепатоцитов), ещё 30-35 % приходится на непаренхиматозные клетки, к которым относятся клетки Купфера, звёздчатые клетки и синусоидальные эндотелиальные клетки [20]. На долю KCs приходится до 15 % от всех непаренхиматозных клеток печени млекопитающих, что делает KCs самой многочисленной группой в системе фагоцитирующих мононуклеаров организма [21]. Продолжительность жизни KCs оценивается в 12,4 суток, однако у людей, перенесших трансплантацию, донорские макрофаги обнаруживаются в течение 1 года после операции [22,23]. KCs располагаются в синусоидах печени неравномерно, по локализации можно выделить 2 субпопуляции. Наиболее крупные KCs локализованы перипортально и обладают повышенной способностью к фагоцитозу и лизису, а также отличаются высокой продукцией медиаторов, секретирова провоспалительные цитокины TNF-α и IL-1 и простагландин E2 (PGE2) [21]. Перипортальная локализация позволяет KCs эффективно захватывать патогены из воротной вены печени и артериальной крови. Кроме того, KCs фагоцитируют антигены, поступающие с кровотоком от желудочно-кишечного тракта и предотвращают нежелательные иммунные реакции на них, тем самым реализую толерогенную функцию печени, [24]. Таким образом, в нормальных условиях KCs фагоци-

тируют и нейтрализуют чужеродные антигены из пищи и продукты апоптической гибели собственных клеток организма, поддерживая таким образом гомеостаз ткани печени и организма в целом [25]. При патологии KCs изменяют фенотип с толерогенного на классически активированный.

Макрофаги в промежуточной и центробилюлярной областях значительно мельче, они генерируют супероксид-анион и ряд других активных форм кислорода [12]. Все KCs, независимо от их локализации, экспрессируют панмакрофагальный маркер f4/80 и CD68 [2]. Крупные перипортальные KCs можно идентифицировать по экспрессии CD163 и наличию рецепторов-мусорщиков [21].

На мембране KCs экспрессируется большое количество рецепторов распознавания образов (pattern recognition receptors, PRR), такие как toll-like рецепторы (TLR), рецепторы-мусорщики (scavenger receptors, SR), NOD-like рецепторы (NLR) [26,27,28], что обеспечивает макрофагам возможность элиминировать апоптотические и некротические клетки, иммунные комплексы и многочисленные патогены. KCs экспрессируют гены, ассоциированные с метаболизмом железа и липидов [29], они регулируют липидный метаболизм в печени при высокожировой диете и воспалении [30].

Секвенирование РНК позволило выявить две популяции резидентных CD68⁺ макрофагов, которые предположительно подразделяются на провоспалительные (CD68⁺MARCO⁻ (Macrophage Receptor with Collagenous structure) и иммунорегуляторные противовоспалительные (CD68⁺MARCO⁺) фенотипы [31].

Миграционная способность клеток Купфера известна уже несколько десятков лет [32]. Считается, что локализация более крупных клеток Купфера способствует ограничению кровотока в синусои-

дах, а их миграция усиливает взаимодействие клеток крови и эндотелиальных клеток синусоидов и непаренхиматозных печеночных клеток [33].

Макрофаги печени моноцитарного происхождения

Циркулирующие моноциты проникают в печень в основном в условиях метаболического или токсического повреждения органа. Рекрутирование моноцитов происходит вследствие активации молекул адгезии на синусоидальном эндотелии печени и секреции хемокинов и других биоактивных молекул [34].

В крови мышей принято выделять две основные группы моноцитов – CD11b⁺Ly6C^{hi} и CD11b⁺Ly6C^{low}. При повреждении печени, сопровождающемся выраженной воспалительной реакцией, моноциты фенотипа CD11b⁺Ly6C^{hi} могут поступать в печень [35]. При поступлении в печень MoMFs дифференцируются в клетки с разными фенотипами с дискретными функциями в зависимости от сигналов микросреды. Большой разброс в количественной оценке субпопуляций макрофагов костного мозга в печени связан с выбором маркеров, используемых для их идентификации [17]. Профили маркеров поверхностной экспрессии макрофагов печени моноцитарного происхождения у мышей включают CD11b⁺, F4/80⁺, Ly6C⁺, CSF1R⁺ (рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора 1), у крыс ED-1, ED-9, OX-42 (CD11b) [36,37]. У человека макрофаги моноцитарного происхождения обычно идентифицируются как CD14⁺CCR2⁺ (СС-хемокиновый рецептор 2) клетки [2]. Экспрессия поверхностных гликопротеинов Ly6C у мышей и CD14/CD16 у человека определяет провоспалительные фенотипы Ly6C^{hi} и CD14^{hi}CD16^{low} и противовоспалительные Ly6C^{low} и CD14^{low}CD16^{hi} [38]. Данные по экспрессии поверхностных маркеров печеночных макрофагов обобщены в табл. 1.

Таблица 1

Экспрессия поверхностных маркеров макрофагов печени [38]

Вид млекопитающего	Клетки Купфера (стационарные макрофаги)	Макрофаги моноцитарного происхождения
Мышь	CD11b ^{low} , F4/80 ^{hi} , Clec4F ⁺ , CD68 ⁺ , CX3CR1 ⁻	CD11b ⁺ , F4/80 ⁺ , Ly6C ⁺ , CSF1R ⁺
Крыса	CD68/ED1, CD163/ED2	ED-1, ED-9, OX-42 (CD11b)
Человек	CD68 ⁺	CD14 ⁺ , CCR2 ⁺

Исследования на мышцах показали, что моноциты мигрируют и накапливаются в зоне повреждения в зависимости от степени взаимодействия с CCL2/CCR2 или CCL1/CCR8 [33, 39, 40]. При остром поражении печени N-ацетил-п-аминофенолом у мышей моноциты Ly6C^{hi} увеличивают экспрессию Havcr2, рецептора Tlr2, лектинов С-типа (Clec4d, Clec4e и Clec5a), CD209a и CD93 [41]. В мышечных моделях термического повреждения моноциты CCR2⁺Ly6C^{hi} образуют кольца, определяющие степень повреждения, и впоследствии созревают в моноциты Ly6C^{low}, которые способствуют разрешению повреждения и фиброза [42]. Эти «восстано-

вительные» макрофаги проявляют повышенную экспрессию генов, способствующих восстановлению тканей, включая матриксные металлопротеиназы и факторы роста.

Перитонеальные и селезеночные макрофаги

Перитонеальные макрофаги (ПМ) являются отдельной популяцией макрофагов, которая рекрутируется через висцеральный эндотелий при повреждении печени при травме, инфекции и карциноме и способствуют её регенерации. ПМ, находящиеся в брюшной полости, обладают способностью к самообновлению [10]. Существует два подмножества ПМ – большие перитонеальные

макрофаги (large peritoneal macrophages, LPM) и малые перитонеальные макрофаги (SPM). LPM составляют до 90 % от общего количества ПМ, они экспрессируют маркеры F4/80^{hi} и CD11b^{hi}. Уникальность этих макрофагов заключается в экспрессировании ими GATA-связывающего белка 6 (GATA6), который обеспечивает адгезию LPM и позволяет макрофагам быстро мигрировать в поврежденный участок печени. Предполагают, что рекрутирование макрофагов из брюшной полости не зависит от b1- и b2-интегринов и Gai-белок-связанных хемокиновых рецепторов, которые опосредуют экстравазацию лейкоцитов из кровотока. Известно, что гиалуроновая кислота и АТФ определяют скорость миграции [43]. SPM являются второстепенными подмножеством F4/80^{low}CD11^{low}, происходят из миелоидных предшественников костного мозга и появляются преимущественно во время инфекции. Было показано, что при неинфекционном повреждении печени большая часть ПМ мигрирует вглубь печени от мезоэпителиального слоя в основном в первые 24 часа, при этом через 48 часов после введения CCL4 большинство клеток проникает вглубь органа не менее чем на 500 мкм [44]. Истощение ПМ или дефицит GATA6 у мышей препятствует раннему притоку макрофагов F4/80⁺ и регенерации печени.

Селезеночные моноциты могут также мигрировать в печень во время травмы печени или печеночной недостаточности различного генеза. Считается, что селезенка представляет собой депо моноцитов, которые могут использоваться для регуляции иммунного ответа при повреждении печени. Было обнаружено, что селезеночные макрофаги способствуют активации клеток Купфера в моделях фиброза, что, в свою очередь, способствует привлечению моноцитов и установлению воспалительного фенотипа печеночных макрофагов. На основании этого можно предположить, что селезеночные макрофаги могут косвенно влиять на воспаление печени путем высвобождения сигнальных медиаторов в воротную вену. Макрофаги селезенки способны также поддерживать доминантный фенотип печеночных макрофагов посредством секреции CCL2 и липокалина 2.

Функциональные типы макрофагов печени и особенности их цитокиновой продукции

Отличительной особенностью макрофагов печени, определяющей их функциональную специфику, является то, что они могут происходить из разных источников. В нормальных физиологических условиях резидентные макрофаги печени, вне зависимости от источника происхождения, обладают противовоспалительным M2 фенотипом и основная их функция заключается в поддержании гомеостаза и предотвращении нежелательных иммунных реакций в ответ на поступление аутоантигенов, к числу которых относятся нуклеиновые кислоты, фрагменты ядер, клеточный де-

брис, апоптотические клетки [45]. Липосахариды (LPS), которые могут образовываться, в частности, вследствие нарушения микробиома кишечника, всасываясь в кровоток, вызывают толерантность в клетках Купфера [46]. Нет единого мнения, носит ли возникающая толерантность к LPS локальный или системный характер, поскольку не выявлено изменения экспрессии основных генов толерантности к LPS – *Socs1*, *Socs3*, *Irak1*, *NF-kBp5*. Однако, в клетках Купфера выявлено снижение уровня экспрессии сигнально-родственных генов MAPK *Erk2* и *p38* по отношению к таковому в макрофагах моноцитарного происхождения. Снижение толерантности к LPS может быть связано со снижением выработки белков ERK2 и P38, которые регулируют продукцию и секрецию макрофагами ряда провоспалительных цитокинов [47]. Недавно обнаружена гетерогенность самих клеток Купфера, которые, подобно прочим макрофагам, можно условно разделить на две популяции – провоспалительные и иммунорегуляторные. Поляризацию резидентных макрофагов можно установить по степени экспрессии маркера MARCO [31].

Вызванное повреждением изменение микроокружения ткани печени, сопровождающееся изменением состава растворимых медиаторов, высвобождаемых активированными/стрессовыми и поврежденными клетками, оказывает влияние на фенотип как резидентных макрофагов, так и макрофагов моноцитарного происхождения, что в дальнейшем определяет их участие в развитии патологического процесса или восстановлении функций печени [41,48]. Классически активированные макрофаги M1 (индуцируемые IFN- γ , LPS или белком группы высокой подвижности-1 (HMGB1)) обладают провоспалительным, микробицидным, антипролиферативным и цитотоксическим действием. Макрофаги M1 типа секретируют провоспалительные цитокины, к числу которых относится TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23. Связывание цитокина TNF- α со своим рецептором на мембране гепатоцита инициирует окислительный стресс, апоптоз и синтез белков внеклеточного матрикса [49]. Рекрутирование моноцитов в печень и их дальнейшее преобразование в макрофаги обусловлено повреждением печени, поэтому инфильтрирующие печень макрофаги имеют провоспалительный фенотип. По мере разрешения воспаления под воздействием микроокружения макрофаги приобретают противовоспалительные гепатопротекторные свойства, что свидетельствует о высокой пластичности макрофагов [19].

Макрофаги костномозгового происхождения экспрессируют маркер CD86 и относятся к M1, а эмбриональные макрофаги экспрессируют маркеры CD163 и CD206B и являются преимущественно M2 [50]. Ряд авторов отмечает, что дихотомическая классификация M1/M2 не отражает сложную биологию подмножеств макрофагов, поскольку

каждая из этих групп гетерогенна, а некоторые макрофаги демонстрируют промежуточное состояние [51]. Показано, что для популяции зрелых макрофагов характерен континуум фенотипов даже в отсутствие индукторов [52]. Полярные состояния активации макрофагов M1 и M2 различаются не только специфическими маркерами, но и, что наиболее важно, их ролью в иммунном ответе и репарации тканей [48]. Принято считать, что присутствие M2 макрофагов в зоне повреждения снижает воспаление, активирует процессы репарации, ремоделирования и регенерации ткани. Считается, что данный характер воздействия обеспечивается выработкой биологически активных веществ, цитокинов IL-10, IL-4, IL-13, факторов роста TGF- β , VEGF- α , активацией матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9). Синтез макрофагами противовоспалительных медиаторов IL-10 и VEGF- α стимулирует ангиогенез и улучшает репаративные свойства тканей. Противовоспалительные макрофаги проявляют высокую фагоцитарную способность и продуцируют высокий уровень аргиназы 1 и IL-10, стимулирующего ремоделирование поврежденных тканей [53].

Сдвиг баланса функциональных классов макрофагов по шкале M1/M2 зависит от многих факторов, в том числе от тканевого микроокружения. В ткани всегда присутствуют макрофаги «нулевого» фенотипа, т.е. находящиеся в неактивированном состоянии [37,54]. Сдвиг M1/M2 *in vivo* может быть индуцирован паракринно, например, блокировкой IL-6, способствующего поляризации M1 [55], или введением IL-4 [56] или IL-10, способствующих поляризации M2a и M2c соответственно [57].

В настоящее время принято считать, что изменяющееся тканевое микроокружение способствует образованию непрерывного ряда переходных форм макрофагов, между которыми нет чётких границ. Фенотипы M1 и M2 в настоящее время рассматриваются как две полярные точки, находящиеся на противоположных концах спектра функциональных типов макрофагов [37].

Взаимодействие резидентных макрофагов с клетками печени

Паренхима печени образована двумя типами эпителиальных клеток – гепатоцитами и холяноцитами. Гепатоциты составляют более 80 % объема печени [57] и приблизительно две трети от общего числа её клеток (60-70 %), на долю непаренхиматозных клеток приходится 30-40 % [58]. Гистологическое расположение клеток Купфера позволяет им регулировать функциональное состояние гепатоцитов и непаренхиматозных клеток печени как в условиях физиологической нормы, так и при повреждении различного генеза.

Клетки Купфера находятся в тесном взаимодействии со звёздчатыми клетками, гепатоцитами и эндотелиальными клетками [59]. При взаимодействии по типу «клетка Купфера – гепатоцит

– гепатоцит» происходит инициация гиперметаболического состояния гепатоцитов и выделение паракринно действующих на клетки Купфера вазоконстрикторов, при этом развивается гипоксия гепатоцитов [54].

Особый интерес представляет межклеточная коммуникация гепатоцитов и макрофагов печени с помощью внеклеточных везикул. Например, при алкогольной болезни печени высвобождаемые гепатоцитами внеклеточные везикулы, содержащие белки теплового шока, фрагменты ДНК и микро-РНК, приводят к активации макрофагов печени (как клеток Купфера, так и макрофагов моноцитарного происхождения) в направлении патологического провоспалительного фенотипа, характеризующегося экспрессией TNF α и IL-12/23 [60].

Резидентные макрофаги печени могут проникать в пространство Диссе, непосредственно контактировать с гепатоцитами и фагоцитировать апоптотические гепатоциты. После эффероцитоза (т.е. фагоцитоза апоптозных телец) макрофаги могут продуцировать противовоспалительные медиаторы, способствующие их поляризации в сторону противовоспалительного фенотипа [61]. Из АТФ апоптотических клеток высвобождается эндогенный нуклеозид аденозин, при этом последующая передача сигналов через аденозиновые рецепторы подавляет выработку провоспалительных медиаторов и хемокинов. Показано, что при алкогольной болезни печени IL-6, секретируемый клетками Купфера, стимулирует старение гепатоцитов и повышает их устойчивость к апоптозу [62]. Макрофаги печени являются источником Wnt3a и способствуют дифференцировке клеток-предшественников в гепатоциты [18].

Клетки Купфера, звёздчатые клетки печени и синусоидальные эндотелиальные клетки взаимодействуют друг с другом, создавая высокоэффективную сигнальную сеть, которая поддерживает синусоидальный гомеостаз [63].

Презентация антигенных молекул клетками Купфера способствует увеличению популяции Т-регуляторных клеток (Treg), обеспечивающих антиген-специфическую толерантность за счет продукции IL-10 [48].

Таким образом, клетки Купфера взаимодействуют с различными типами клеток. В нормальных физиологических условиях такого рода клеточные взаимодействия обеспечивают поддержание тканевого гомеостаза, а при патологиях могут приводить к воспалению или фиброзу либо способствовать репаративным процессам.

Макрофаги и регенерация печени

Печень является центральным органом детоксикации, создающим физический и биохимический барьер для поступающих через портальную вену токсинов. Вследствие этого печень подвергается токсическому повреждению с большей степенью вероятности, чем другие органы и системы орга-

низма [64], а потому неудивительно, что она обладает огромным регенеративным потенциалом. Эта способность отличает печень от других жизненно важных органов, которые в гораздо меньшей степени способны к замещению функциональной ткани при повреждении. Пролиферация гепатоцитов после токсического повреждения необходима для того, чтобы восстановить утраченную печеночную массу в достаточном для реализации печеночной функции объеме. Гепатоциты вносят решающий вклад в обеспечение функций печени, включая метаболизм и детоксикацию. Важно понимать, что для пролиферации гепатоцитам требуются паракринные сигналы от других клеток, в том числе от макрофагов. На разных стадиях регенерации печени макрофаги выполняют разные функции. Блокирование рекрутирования инфильтрирующих макрофагов, происходящих из моноцитов, приводит к увеличению пролиферации KCS, но нарушает восстановление пула печеночных макрофагов, следствием чего была задержка митоза гепатоцитов и регенерации печени [65].

При разрешении воспаления происходит сдвиг баланса макрофагов от M1 к M2. Фенотипом M2 обладают как инфильтрирующие печень макрофаги, так и клетки Купфера. Изменение фенотипов макрофагов обеспечивает регенерацию ткани печени, функциональную активность гепатоцитов и гомеостаз. Более того, считается, что M2-подобные макрофаги печени проявляют гепатопротекторный эффект, выражающийся в защите гепатоцитов от апоптоза [66]. Поляризация макрофагов происходит с участием не-

скольких сигнальных путей TLR4/NF- κ B, JAK/STAT, TGF- β /Smads, PPAR γ , Notch и miRNA [67].

Резидентные макрофаги печени, выделяя многообразный спектр цитокинов, ростовых факторов, медиаторов и других биологически активных веществ, регулируют регенераторные процессы в печени при физиологических условиях и при повреждениях различного генеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во многих экспериментальных работах показана способность макрофагов печени воспринимать разнообразные эндогенные и экзогенные сигналы и быстро реагировать на них в направлении стабилизации тканевого микроокружения. Уникальная совокупность морфологических и физиологических характеристик, включающая в себя обилие мембранных рецепторов, большой секреторный потенциал, способность к фагоцитозу и передвижению делает макрофаги вовлеченными в большое количество сигнальных регуляторных путей и даёт основание рассматривать их как координаторов и ключевых участников процессов регуляции тканевого микроокружения в норме и при развитии патологии. Необходимо дальнейшее изучение субпопуляций макрофагов печени и реализуемых ими регуляторных каскадов как в силу фундаментального теоретического интереса, так и терапевтического потенциала. Представленный обзор может быть использован как теоретическая база для планирования экспериментов, имеющих целью разработать макрофаг-ориентированную терапию для лечения ряда заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания ИИФ УрО РАН (регистрационный номер темы 122020900136-4).

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The work was carried out within the state assignment of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch Russian Academy of Science (theme No. 122020900136-4).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Abdullah Z, Knolle PA. Liver Macrophages in Healthy and Diseased Liver. *Pflugers Arch.* 2017;469(3-4):553-560. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1954-6>.
2. Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:306-321. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.11>.
3. Elchaninov AV, Fatkhudinov TKh, Vishnyakova PA et al. Phenotypical and Functional Polymorphism of Liver Resident Macrophages. *Cells.* 2019;8:1032. <https://doi.org/10.3390/cells8091032>.
4. Xiaotian D, Jingqi L, Yanping X, Hongcui C. Role of macrophages in experimental liver injury and repair in mice (Review). *Experimental and therapeutic medicine.* 2019;17:3835-3847. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7450>.
5. Wen Y, Lambrecht J, Ju C et al. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities. *Cell Mol Immunol.* 2021;18:45-56. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00558-8>.
6. Kabat AM, Pearce EJ. Inflammation by way of macrophage metabolism. *Science.* 2017;356(6337):488-489. <https://doi.org/10.1126/science.aan2691>.
7. Krotova K, Khodayari N, Oshins R et al. Neutrophil elastase promotes macrophage cell adhesion and cytokine production through the integrin-Src kinases pathway. *Sci Rep.* 2020;10(15874). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72667-3>.
8. Yu Y, Yue Z, Xu M et al. Macrophages play a key role in tissue repair and regeneration. *Peer J.* 2022;10:e14053. <https://doi.org/10.7717/peerj.14053>.
9. Alshoubaki YK, Nayer B, Das S. Modulation of the activity of stem and progenitor cells by immune cells. *Stem Cells Translational Medicine.* 2022;11(3): 248-258. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szab022>.
10. Guillot A, Tacke F. Liver macrophages: Old dogmas and new insights. *Hepatol Commun.* 2019;3(6):730-743. <https://doi.org/10.1016/j.hepc.2019.06.001>.

org/10.1002/hep4.1356.

11. Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. *J Hepatol*. 2017;66:1300–1312. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.026>.
12. Nguyen-Lefebvre AT, Horuzsko A. Kupffer cell metabolism and function. *J Enzymol Metab*. 2015;1(1):101. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26937490.
13. Mass E, Ballesteros I, Farlik M et al. Specification of tissue-resident macrophages during organogenesis. *Science*. 2016;353:aaf4238. <https://doi.org/10.1126/science.aaf4238>.
14. Tran S, Baba I, Poupel L et al. Impaired kupffer cell self-renewal alters the liver response to lipid overload during non-alcoholic steatohepatitis. *Immunity*. 2020;53:627–40 e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.003>.
15. Li Z, Zhao J, Zhang S, Weinman SA. FOXO3-dependent apoptosis limits alcohol-induced liver inflammation by promoting infiltrating macrophage differentiation. *Cell Death Discovery*. 2018;4:16. <https://doi.org/10.1038/s41420-017-0020-7>.
16. Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Cell Mol Immunol*. 2016;13:316–327. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.104>.
17. Wang J, Kubes P. A reservoir of mature cavity macrophages that can rapidly invade visceral organs to affect tissue repair. *Cell*. 2016;165:668–678. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.009>.
18. Sierro F, Evrard M, Rizzetto S et al. A liver capsular network of monocyte-derived macrophages restricts hepatic dissemination of intraperitoneal bacteria by neutrophil recruitment. *Immunity*. 2017;47(2):374–388. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.07.018>.
19. Li L, Wei W, Li Z et al. The spleen promotes the secretion of CCL2 and supports an M1 dominant phenotype in hepatic macrophages during liver fibrosis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51:557–574. <https://doi.org/10.1159/000495276>.
20. Williams GM, Iatropoulos MJ. Alteration of liver cell function and proliferation: differentiation between adaptation and toxicity. *Toxicol Pathol*. 2002;30(1):41–53. <https://doi.org/10.1080/01926230252824699>.
21. Duarte N, Coelho IC, Patarrao RS et al. How inflammation impinges on NAFLD: a role for Kupffer cells. *BioMed Res Int*. 2015;984578. <https://doi.org/10.1155/2015/984578>.
22. Yamamoto T, Naito M, Moriyama H et al. Repopulation of murine kupffer cells after intravenous administration of liposome-encapsulated dichloromethylene diphosphonate. *Am J Pathol*. 1996;149(4):1271–1286. PMID: 8863675.
23. Steinhoff GBM, Sorg C, Wonigeit K, Pichlmayr R. Sequential analysis of macrophage tissue differentiation and kupffer cell exchange after human liver transplantation. *Kupffer Cell Found*. 1989.
24. Hongting H, Yefeng L, Tao Z et al. Innate immune cells in immune tolerance after liver transplantation. *Frontiers in Immunology*. 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02401>.
25. Weiyang L, Na C, Liying L. Heterogeneity and function of kupffer cells in liver injury. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.940867>.
26. Żeromski J, Kierepa A, Brzezicha B et al. Pattern recognition receptors: Significance of expression in the liver. *Arch. Immunol. Ther. Exp*. 2020;68;29. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00595-1>.
27. Patten DA, Wilkinson AL, O'Keeffe A, Shetty S. Scavenger receptors: Novel roles in the pathogenesis of liver inflammation and cancer. *Semin Liver Dis*. 2022;42(1):61–76. Epub 2021 Sep 22. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733876>. Erratum in: *Semin Liver Dis*. 2021 Nov 18. PMID: 34553345.
28. Xu T, Du Y, Fang XB et al. New insights into Nod-like receptors (NLRs) in liver diseases. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2018;10(1):1–16. PMID: 29593846.
29. Scott CL, Williams M. The role of Kupffer cells in hepatic iron and lipid metabolism. *J Hepatol*. 2018;69(5):1197–1199. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.013>.
30. Diehl KL, Vorac J, Hofmann K et al. Kupffer cells sense free fatty acids and regulate hepatic lipid metabolism in high-fat diet and inflammation. *Cells*. 2020;9(10):2258. <https://doi.org/10.3390/cells9102258>.
31. MacParland SA, Liu JC, Ma XZ et al. Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations. *Nat Commun*. 2018;9:4383. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06318-7>.
32. MacPhee PJ, Schmidt EE, Groom AC. Evidence for Kupffer cell migration along liver sinusoids, from high-resolution in vivo microscopy. *Am J Physiol*. 1992;263(1 Pt 1):G17–23. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.263.1.G17>.
33. Gandhi CR. Cellular Anatomy of the Liver (Hepatocyte, Biliary Epithelial Cells, Endothelial Cells, Kupffer Cells and Hepatic Stellate Cells). In: McManus LM, Mitchell RN (eds.). *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. Amsterdam: Elsevier Press; 2014. P. 1759–1769. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.04201-5>.
34. Shetty S, Lalor PF, Adams DH. Liver sinusoidal endothelial cells — gatekeepers of hepatic immunity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(9):555–567. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0020-y>.
35. Brempelis KJ, Crispe IN. Infiltrating monocytes in liver injury and repair. *Clin Transl Immunol*. 2016;5:e113. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.62>.
36. Kulle A, Thanabalasuriar A, Cohen TS, Szydlowska M. Resident macrophages of the lung and liver: The guardians of our tissues. *Front Immunol*. 2022;13:29085. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1029085>.
37. Dal-Secco D, Wang J, Zeng Z et al. A dynamic spectrum of monocytes arising from the in situ reprogramming of CCR2+ monocytes at a site of sterile injury. *J Exp Med*. 2015;212(4):447–456. <https://doi.org/10.1084/jem.20141539>.
38. Yang J, Zhang L, Yu C. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark Res*. 2014;2(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/2050-7771-2-1>.
39. Scott CL, Zheng F, De Baetselier P et al. Bone marrow-derived monocytes give rise to self-renewing and fully differentiated Kupffer cells. *Nat Commun*. 2016;7:10321. <https://doi.org/10.1038/ncomms10321>.
40. Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell*. 2014;159(6):1312–1326. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.018>.
41. Zigmond E, Samia-Grinberg S, Pasmanik-Chor M et al. Infiltrating monocyte-derived macrophages and resident Kupffer cells display different ontogeny and functions in acute liver injury. *J. Immunol*. 2014;193:344–353. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400574>.
42. Dal-Secco D, Wang J, Zeng Z et al. A dynamic spectrum of monocytes arising from the in situ reprogramming of CCR2+ monocytes at a site of sterile injury. *J Exp Med*. 2015;212:447–456. <https://doi.org/10.1084/jem.20141539>.
43. Cassado AA, D'Império LMR, Bortoluci KR. Revisiting mouse peritoneal macrophages: heterogeneity, development, and function. *Front Immunol*. 2015;6:225. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00225>.

44. Wang J, Kubes P. A reservoir of mature cavity macrophages that can rapidly invade visceral organs to affect tissue repair. *Cell*. 2016;165:668–778. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.009>.
45. Roszer T. Immune functions of the M2 macrophages: host defense, self-tolerance, and autoimmunity. In: *The M2 Macrophage*. Progress in Inflammation Research, Vol. 86. Cham: Springer; 2020. P. 115–132. https://doi.org/10.1007/978-3-030-50480-9_6.
46. Markose D, Kirkland P, Ramachandran P, Henderson NC. Immune cell regulation of liver regeneration and repair. *Journal of Immunology and Regenerative Medicine*. 2018;2:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.regen.2018.03.003>.
47. Marrone G, Shah VH, Gracia-Sancho J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration. *J Hepatol*. 2016;65(3):608–617. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.018>.
48. Heymann F, Peusquens J, Ludwig-Portugall I et al. Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells. *Hepatology*. 2015;62:279–291. <https://doi.org/10.1002/hep.27793>.
49. Ju C, Mandrekar P. Macrophages and Alcohol-Related Liver Inflammation. *Alcohol Res*. 2015;37(2):251–262. PMID: 26717583.
50. Williams M, Scott CL. Does niche competition determine the origin of tissue-resident macrophages? *Nat. Rev. Immunol*. 2017;17:451–460. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.42>.
51. Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, Ley K. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS+) vs. classically and M2 (LPS-) vs. alternatively activated macrophages. *Front. Immunol*. 2019;10:1084. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01084>.
52. Specht H, Emmott E, Koller T, Slavov N. High-throughput single-cell proteomics quantifies the emergence of macrophage heterogeneity. *bioRxiv*. 2019:665307. <https://doi.org/10.1101/665307>.
53. Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:306–321. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.11>.
54. Malyshev I, Malyshev Y. Current concept and update of the macrophage plasticity concept: Intracellular mechanisms of reprogramming and M3 macrophage “Switch” phenotype. *Biomed Res. Int*. 2015;2015:1–22. <https://doi.org/10.1155/2015/341308>.
55. Poltavets AS, Vishnyakova PA, Elchaninov AV et al. Macrophage modification strategies for efficient cell therapy. *Cells*. 2020;9(6):1535. <https://doi.org/10.3390/cells9061535>.
56. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014;41(1):14–20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>.
57. Ebrahimkhani MR, Neiman JSA, Raredon M. Bioreactor technologies to support liver function in vitro. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014;69–70:132–157. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.02.011>.
58. Seo W, Jeong WI. Hepatic non-parenchymal cells: Master regulators of alcoholic liver disease? *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1348–1356. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1348>.
59. Bonnardel J, T'Jonck W, Gaublomme D et al. Stellate Cells, hepatocytes, and endothelial cells imprint the Kupffer cell identity on monocytes colonizing the liver macrophage niche. *Immunity*. 2019;51(4):638–654.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.08.017>.
60. Saha B, Momen-Heravi F, Furi I et al. Extracellular vesicles from mice with alcoholic liver disease carry a distinct protein cargo and induce macrophage activation through heat shock protein 90. *Hepatology*. 2018;67(5):1986–2000. <https://doi.org/10.1002/hep.29732>.
61. Lee C-H, Chun T. Anti-inflammatory role of TAM family of receptor tyrosine kinases via modulating macrophage function. *Mol Cells*. 2019;42:1–7. <https://doi.org/10.14348/molcells.2018.0419>.
62. Wan J, Benkdane M, Alons E. M2 kupffer cells promote hepatocyte senescence: an IL-6-dependent protective mechanism against alcoholic liver disease. *Am J Pathol*. 2014;184:1763–1772. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.02.014>.
63. Cai X, Li Z, Zhang Q. CXCL6-EGFR-induced Kupffer cells secrete TGF-beta1 promoting hepatic stellate cell activation via the SMAD2/BRD4/C-MYC/EZH2 pathway in liver fibrosis. *J Cell Mol Med*. 2018;22:5050–5061. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13787>.
64. Preziosi ME, Monga SP. Update on the mechanisms of liver regeneration. *Semin Liver Dis*. 2017;37(2):141–151. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601351>.
65. Ma P, Zhao W, Gao C et al. The Contribution of hepatic macrophage heterogeneity during liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Immunol Res*. 2022;2022:3353250. <https://doi.org/10.1155/2022/3353250>.
66. Bai L, Fu L, Li L et al. Cellular mechanisms of hepatoprotection mediated by M2-like macrophages. *Med Sci Monit*. 2018;24:2675–2682. <https://doi.org/10.12659/MSM.907222>.
67. Wang C, Ma C, Gong L. Macrophage polarization and its role in liver disease. *Front. Immunol*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.803037>.

Сведения об авторах

К. В. Соколова

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории морфологии и биохимии, xenia.socolova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7024-4110>

И. Г. Данилова

доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией морфологии и биохимии, ig-danilova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6841-1197>

Information about the authors

K. V. Sokolova

PhD (Biology), Senior Researcher, Morphology and Biochemistry Lab, xenia.socolova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7024-4110>

I. G. Danilova

Doctor of Science (Biology), Principal Researcher, Head of the Morphology and Biochemistry Lab, ig-danilova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6841-1197>

Статья поступила в редакцию 20.09.2023; одобрена после рецензирования 01.12.2023; принята к публикации 04.12.2023

The article was submitted 20.09.2023; approved after reviewing 01.12.2023; accepted for publication 04.12.2023.

Механизмы развития послеоперационного болевого синдрома у пациенток гинекологического профиля

Максим Олегович Попов^{1✉}, Светлана Владимировна Кинжалова², Надежда Степановна Давыдова³, Алёна Петровна Сиденкова⁴

¹ Центральная городская клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия

² Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия

²⁻⁴ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ doctorjosef@mail.ru

Аннотация

Введение. Несмотря на все достижения в анестезиологии, послеоперационный болевой синдром остается серьезной проблемой. Наименьшая удовлетворенность послеоперационным обезболиванием выявлена среди пациенток гинекологического профиля. Для адекватной анестезии и купирования послеоперационного болевого синдрома у гинекологических пациенток необходимо четкое понимание особенностей развития боли. **Цель исследования:** выявление механизмов развития послеоперационного болевого синдрома у пациенток гинекологического профиля. **Материалы и методы.** Произведен поиск и анализ литературных источников в базах данных ScholarGoogle, Cyberleninka, PubMed, по ключевым словам: физиология боли, послеоперационная боль в гинекологии, болевой синдром после операций на матке, а также: physiology of pain, postoperative pain in gynecology, pain syndrome after operations on the uterus, для англоязычных ресурсов. Критерии включения статей: соответствие тематике обзора и актуальность данных. Глубина поиска составила 33 года. В обзор включено 59 литературных источников. **Результаты.** На развитие болевого синдрома влияют патофизиологические механизмы, такие как: формирование зон гипералгезии, изменение уровня эстрогенов, повреждение нервных волокон и генетические факторы. Для оценки уровня боли используются специализированные шкалы, такие как ВАШ, ЦРШ, шкала DN4. На формирование послеоперационной боли большое влияние оказывают психологические факторы: уровень тревоги и депрессии, уровень катастрофизации боли, применяемые копинг-стратегии, психологическая устойчивость. **Заключение.** Послеоперационный болевой синдром у пациенток гинекологического профиля связан не только с физиологическими механизмами развития боли, но и с психоэмоциональными факторами. Необходим мультидисциплинарный подход для облегчения боли у пациенток гинекологического профиля, включающий не только адекватную мультимодальную анестезию и аналгезию в периоперационном периоде, но и совместную работу с клиническими психологами, психотерапевтами, для оценки и возможного подбора психосоциальной терапии.

Ключевые слова: послеоперационная боль в гинекологии, болевой синдром после операций на матке, механизмы развития боли

Для цитирования: Попов М.О., Кинжалова С.В., Давыдова Н.С., Сиденкова А.П. Механизмы развития послеоперационного болевого синдрома у пациенток гинекологического профиля. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):94–103. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-94-103>

Mechanisms of development of postoperative pain syndrome in gynecological patients

Maxim O. Popov^{1✉}, Svetlana V. Kinzhalova², Nadezhda S. Davydova³, Alyona P. Sidenkova

¹ Central City Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

² Ural Research Institute of Maternity and Childhood, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ doctorjosef@mail.ru

Abstract

Introduction. Despite all the advances in anesthesiology, postoperative pain syndrome remains a serious problem. The lowest satisfaction with postoperative pain relief was found among gynecological patients. For adequate anesthesia and relief of postoperative pain syndrome in gynecological patients, a clear understanding of the features of pain development is necessary. The purpose of the study: identification of mechanisms of development of postoperative pain syndrome in gynecological patients. **Materials and methods.** The search and analysis of literature sources in the databases Scholar Google, Cyberleninka, PubMed, by keywords: physiology of pain, postoperative pain in gynecology, pain syndrome after uterine surgery. Criteria for the inclusion of articles: compliance with the subject of the review and the relevance of the data. The search depth was 33 years. The review includes 59 literary sources. **Results.** The development of pain syndrome is influenced by pathophysiological mechanisms, such as: the formation of hyperalgesia zones, changes in estrogen levels, damage to nerve fibers and genetic factors. To assess the level of pain, specialized scales are used, such as YOURS, CRH, DN4 scale. Psychological factors have a great influence on the formation of postoperative pain. Namely, the level of anxiety and depression, the level of catastrophization of pain, coping strategies used, psychological stability. **Conclusion.** Postoperative pain syndrome in gynecological patients is associated not only with the physiological mechanisms of pain development, but also with psychoemotional factors. A multidisciplinary approach is needed to alleviate pain in gynecological patients, including not only adequate multimodal anesthesia and analgesia in the perioperative period, but also collaboration with clinical psychologists, psychotherapists, to evaluate and possible selection of psycho-social therapy.

Keywords: postoperative pain in gynecology, pain syndrome after uterine surgery, mechanisms of pain development

For citation:

Popov MO, Kinzhalova SV, Davydova NS, Sidenkova AP. Mechanisms of development of postoperative pain syndrome in gynecological patients. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):94–103. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-94-103>

ВВЕДЕНИЕ

Боль, согласно последнему определению Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the study of pain – IASP), – это негативное перцептивное и чувственное переживание, связанное с действительным или потенциально-допустимым нарушением целостности тканей или вербализируемое индивидом в семантическом поле повреждения [1]. При этом, эксперты IASP проводят демаркационную линию между понятиями «боль» и «ноцицепция», указывая на их разный категориальный уровень – биологический в случае «ноцицепции» и биопсихосоциальный в контексте применения термина «боль», поскольку боль обусловлена не только активностью сенсорных нейронов, но и персонифицированными переживаниями, детерминированными комплексом психологических и социальных факторов [2].

Несмотря на все достижения в анестезиологии, послеоперационный болевой синдром остается серьезной проблемой. Наименьшая удовлетворенность послеоперационным обезболиванием выявля-

на среди пациенток гинекологического профиля [3]. Исследование Н. Gerbeshagen et al, включившее более 50000 пациентов из 105 клиник Германии, подвергшихся 179 видам различных хирургических вмешательств, показало, что первые две позиции по интенсивности послеоперационного болевого синдрома занимают оперативные вмешательства в объеме открытой гистерэктомии и консервативной миомэктомии [4]. Для адекватной анестезии и купирования послеоперационной болевого синдрома у гинекологических пациенток необходимо четкое понимание особенностей развития боли.

Цель исследования: выявление механизмов развития послеоперационного болевого синдрома у пациенток гинекологического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Произведен поиск и анализ литературных источников в базах данных ScholarGoogle, Cyberleninka, PubMed, по ключевым словам: физиология боли, послеоперационная боль в гинекологии, болевой синдром после операций на мат-

ке, а также: physiology of pain, postoperative pain in gynecology, pain syndrome after operations on the uterus, для англоязычных ресурсов. Критерии включения статей: соответствие тематике обзора и актуальность данных. Глубина поиска составила 33 года. В обзор включено 59 литературных источника.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Патофизиология боли. Операционная травма является причиной формирования зон гипералгезии (участки повышенной болевой чувствительности). Зона первичной гипералгезии формируется в области послеоперационной раны, вследствие выделения брадикинина, простагландина, лейкотриенов и биогенных аминов, которые, вызывают сенситизацию ноцицепторов. Сенситизация проявляется снижением порога активации ноцицепторов, увеличением частоты и длительности разрядов в А-дельта и С-нервных волокнах, что приводит к усилению афферентного ноцицептивного потока [5].

На сенситизацию ноцицепторов и развитие первичной гипералгезии влияют также эфферентные нейроны симпатической нервной системы. Сенситизация терминалей эфферентных нейронов при активации постганглионарных симпатических волокон опосредуется двумя путями. Во-первых, за счет повышения сосудистой проницаемости в зоне повреждения и увеличения концентрации медиаторов воспаления (непрямой путь), а также, за счет прямого воздействия норадреналина и адреналина, на $\alpha 2$ -адренорецепторы, расположенные на мембране ноцицепторов [6].

Зона вторичной гипералгезии формируется позже, причем не только вблизи послеоперационной раны, но и на удалении от нее. Вторичная гипералгезия обусловлена включением центральной сенситизации ноцицептивных нейронов, находящихся в задних рогах спинного мозга. У этих нейронов повышается возбудимость, чувствительность и спонтанная электрическая активность. Дальнейшая болевая стимуляция вызывает гиперсекрецию нейропептидов, которые возбуждают ноцицептивные нейроны и усиливают возбуждающее действие глутамата через N-метил-D-аспартатные рецепторы (NMDA-рецепторы). Нейрокинины вызывают деполяризацию клеточной мембраны, удаляя блокирующие ионы магния из ионных каналов NMDA-рецепторов. Затем глутамат воздействует на NMDA-рецепторы, вызывая обильное поступление ионов кальция в клетку и длительную деполяризацию. Увеличение зоны снижения болевого порога в области операционной раны связано с расширением рецептивных полей нейронов, находящихся в задних рогах спинного мозга. Этот процесс происходит в течение 12–18 часов и зачастую обуславливает увеличение интенсивности послеоперационной боли на вторые сутки после операционного периода [7]. Развитие вторичной

гипералгезии не только усиливает интенсивность боли, но и может способствовать хронизации болевого синдрома. Кроме того, появление зон вторичной гипералгезии, проявляется множественными метаболическими нарушениями, такими как гиперкатаболизм, легочная дисфункция, увеличение потребности миокарда в кислороде, парез ЖКТ и гиперактивация свертывающей системы крови [8].

Экстирпация матки, даже с сохранением придатков, сопровождается гипозастрогенией, а эстрогены, как известно, обладают противоболевым эффектом. Эстрогеновые рецепторы широко представлены в центральной нервной системе (ЦНС) – в ядрах тройничного нерва, задних корешках спинного мозга и в областях мозга, отвечающих за модуляцию стресса, тревоги и боли (гипоталамус, миндалина, околосредовое серое вещество и дорсальное ядро шва) [9]. 17β -эстрадиол способен активировать нисходящие антиноцицептивные пути (в том числе эндорфиновую систему) и подавлять афферентацию адренергической системы, определяющую передачу болевых сигналов [10]. Кроме того, эстрогены также могут оказывать влияние на систему серотониновых нейронов, которые играют важную роль в контроле боли. Серотонинергические нейроны широко распространены по всей центральной нервной системе, начиная от ствола мозга и заканчивая корой больших полушарий. Их активация и повышение концентрации серотонина в ткани ЦНС оказывает общее тормозящее действие, в том числе восходящих афферентных ноцицептивных путей [11]. Эстрогены способны оказывать влияние на глутаматергическую систему, за счет воздействия на метаболитные глутаматные рецепторы (mGluR), участвующие в системной обработке ноцицептивных сигналов [12].

Боль после гинекологических операций имеет две составляющие: висцеральную и соматическую. Висцеральная боль после гистерэктомии обусловлена активацией ноцицепторов вегетативных нервных волокон параметрия, верхней части влагалища и висцеральной брюшины [13]. Соматическая боль возникает вследствие стимуляции нижних грудных и верхних поясничных нервов, иннервирующих кожу, мягкие ткани, фасции и мышцы. Технической особенностью при обширных гинекологических операциях является то, что в процессе выделения матки происходит ее натяжение, а висцеральная боль возникает именно в результате растяжения внутреннего органа, а не его разреза [14]. Висцеральная боль превалирует на протяжении первых 48 часов после гистерэктомии, а соматическая начинает доминировать спустя 48–72 часа [15].

Послеоперационная боль также имеет нейропатический компонент, обусловленный повреждением нервов в месте разреза [15]. Длительно существующая афферентная импульсация в результате

раздражения периферических болевых рецепторов, а также повреждения нервных волокон, приводит к развитию процессов гипервозбудимости нейронов задних рогов спинного мозга (центральной сенситизации), возникновению вторичной гипералгезии и хронизации болевого синдрома. Таким образом, после обширных гинекологических операций проблемой является не только острая послеоперационной боли, но и последующая хроническая боль. По данным различных авторов, частота развития хронического болевого синдрома у женщин после экстирпации матки варьирует от 5% до 32% [16, 17]. Факторами риска являются наличие боли до операции, молодой возраст, женский пол, травматичный хирургический доступ (с повреждением значительного количества нервных волокон), неадекватная анестезия во время операции, неадекватное обезболивание в раннем послеоперационном периоде [18].

Среди механизмов формирования послеоперационного болевого синдрома не маловажным является генетический фон пациента, который обеспечивает индивидуальные различия болевой чувствительности, влияет на порог болевой чувствительности, интенсивность болевого синдрома, и на эффективность анальгетической терапии [19]. В ряде исследований продемонстрирована

более высокая распространенность хронической боли и более сильная послеоперационная боль у женщин, по сравнению с мужчинами, важную роль в этом играет генетический диморфизм [20, 21].

Врачу клиницисту необходимо понимать патофизиологические механизмы развития болевого синдрома, для проведения адекватной патогенетической, а не только симптоматической терапии, это позволит ускорить реабилитацию в послеоперационном периоде, уменьшить количество осложнений и повысить качество жизни пациентов.

Оценка уровня боли. В настоящее время золотой стандарт оценки боли у пациентов, находящихся в сознании – это самооценка интенсивности и качественных характеристик боли. Для оценки уровня боли используются специализированные шкалы. Наиболее распространёнными из них являются визуально-аналоговая цифровая рейтинговая шкалы [22].

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) – шкала в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см (100 мм) с расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» и «невыносимая боль». Пациенту необходимо отметить свое восприятие боли на шкале, что позволяет количественно выразить оценку в процентах (рисунок 1).

нет боли

нестерпимая боль

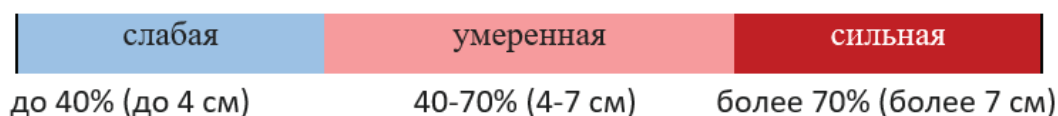


Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала

Цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ) оценки боли – шкала в виде горизонтальной линии с расположенными на ней цифрами от 0 до 10, где 0 – «отсутствие боли», 5 – «умеренная боль» и 10 – «сильнейшая боль, какую можно только представить». Во время тестирования пациента просят выбрать число от 0 до 10, соответствующее его

болевым ощущениям (рис. 2). Цифровая рейтинговая шкала может применяться как в графическом виде, так и в устной форме, что является несомненным преимуществом в сравнении с ВАШ [23]. Допустимые значения, рекомендованные Всемирной Организацией по изучению острой боли 3 балла в покое и 4 балла при движении [24].

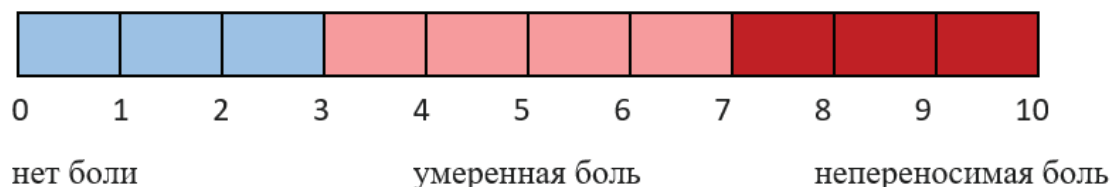


Рис. 2. Цифровая рейтинговая шкала

Для диагностики нейропатического компонента боли существуют специально разработанные инструменты, опросники и шкалы, нацеленные на описание типов боли. Такие опросники, как шкала LANSS (Лидский опросник симптомов нейропатической боли), опросник Douleur neuropathique en 4 (DN4) и опросник painDETECT, как правило, демон-

стрируют адекватную чувствительность и специфичность для определения интенсивности нейропатической боли [25, 26].

В нашей стране, для диагностики нейропатического компонента боли, наиболее часто используется опросник DN4 (рисунок 3). Опросник содержит 10 позиций, из которых: 7 связаны с качественными

характеристиками боли (жжение; ощущение холода; удар электрического тока), 3 позиции относятся к клиническому обследованию пациента и направлены на выявление гипоестезии, гиперэстезии и

аллодинии. Для подтверждения нейропатического характера боли необходимо получить 4 положительных ответа из 10 [27]. Чувствительность методики составляет 86%, специфичность – 90% [28].

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

1.	Ощущение жжения	Да	Нет
2.	Болезненное ощущение холода	Да	Нет
3.	Ощущение как от удара током	Да	Нет

Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

4.	Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	Да	Нет
5.	Покалыванием	Да	Нет
6.	Онемением	Да	Нет
7.	Зудом	Да	Нет

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

8.	Пониженная чувствительность к прикосновению	Да	Нет
9.	Пониженная чувствительность к покалыванию	Да	Нет

Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

10.	Проведя в этой области кисточкой	Да	Нет
-----	----------------------------------	----	-----

Рис. 3. Опросник DN4 [23]

Динамическая оценка уровня боли необходима, на всех этапах лечения, это позволяет оценивать эф-

фективность проводимой противоболевой терапии, а также своевременно вносить в неё коррективы.

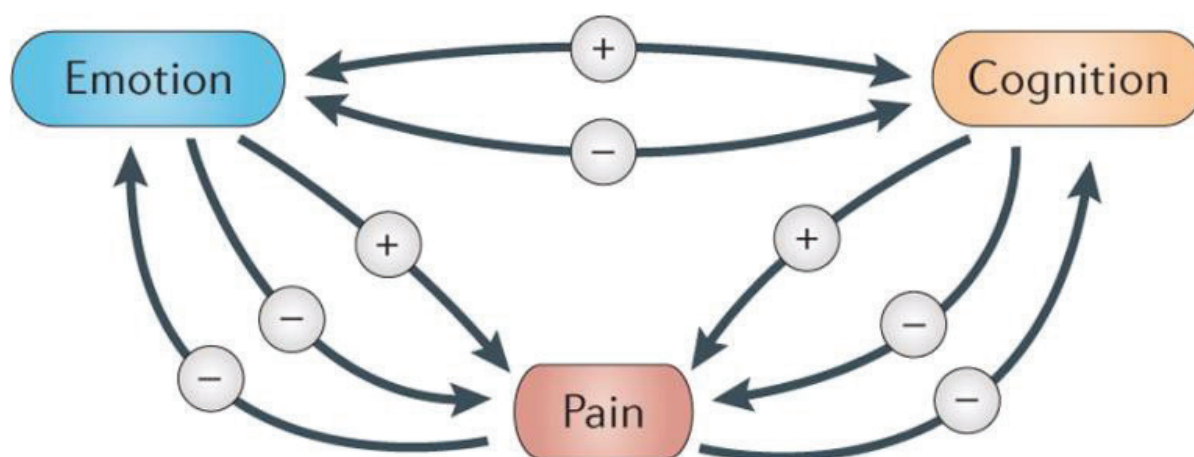


Рис. 4. Петли обратной связи между болью, эмоциями и познанием.

Влияние психологических факторов на уровень боли. Современное представление о боли, в том числе послеоперационной, позволяет рассматривать ее как результирующую сочетанного воздействия нейрохимических, патофизиологических, морфологических, психосоциальных факторов, последние формируются в определенных общественно-культуральных условиях и имеют индивидуально-личностную окраску. С этой точки зрения, боль является динамическим сенсорно-аффективным комплексом, в котором сен-

сорный компонент детерминирован биологическими особенностями тканевого поражения, а аффективный компонент тесно связан с мотивационными, когнитивными и поведенческими процессами. Действительно, боль, как сложное сенсорное и эмоциональное переживание, может существенно различаться не только у разных людей, но и у одного человека в зависимости от контекста и значения боли, а также психологического состояния человека. Боль может оказывать негативное влияние на эмоции и когнитивные

функции. И наоборот, негативное эмоциональное состояние может привести к усилению боли, тогда как положительное состояние может уменьшить боль. Аналогично, когнитивные состояния, такие как внимание и память, могут либо усиливать, либо уменьшать боль [29]. Конечно, эмоции и познание также могут взаимодействовать друг с другом (рис. 4).

Результаты ряда исследований доказали значимое влияние психокогнитивных параметров (феномен катастрофизации боли, уровень тревоги и депрессии, определенные стратегии преодоления боли, уровень оптимизма, психологическая устойчивость и др.) на формирование послеоперационной боли [30, 31]. Все это особенно актуально для пациентов гинекологического профиля, поскольку для них характерен высокий уровень ситуационно – личностной тревожности, среди женщин с гинекологическими онкологическими заболеваниями распространенность тревоги и депрессии составляла 44,9% и 36,1% соответственно [32]. Одним из наиболее фрустрирующих феноменов является катастрофизация боли, проявляющийся устойчивыми когнитивными установками на негативную экспектацию алгического опыта [33, 34]. В структурном плане феномен катастрофизации боли представляет собой комплекс:

- доминирующих представлений о каком-либо симптоме;
- гиперболизацию тяжести состояния;
- чувство безнадежности, связанное с заболеванием.

По характеру аффекта катастрофизация боли схожа с тревожно-депрессивным состоянием. Некоторыми авторами катастрофизация боли рассматривается как типичное проявление депрессивных идеаций или частное проявление аффективных нарушений. Доказано, что имеется корреляция между тяжестью катастрофизации боли и выраженностью аффективных расстройств, причем при терапевтической коррекции подавленного настроения интенсивность корреляционных связей между катастрофизацией боли и количественными показателями боли снижается [35]. Этот психологический феномен, потенциально может обострить восприятие болевых ощущений и усугубить влияние боли на повседневную жизнь [36]. Ряд исследований указали на важное прогностическое значение феномена катастрофизации боли как предиктора:

- повышенной интенсивности острой боли в раннем послеоперационном периоде;
- повышенной потребности в анальгетиках [37, 38];
- конверсии острой боли в хроническую [39].

A.T. Hirsh с соавт. объясняют интенсивный устойчивый болевой синдром у лиц с катастрофическим стилем мышления генетической предрасположенностью к боли [40]. Для определения уровня катастрофизации используют шкалу катастрофизации боли (The Pain Catastrophizing Scale, PCS), которая позволяет определить и оценить три аспекта катастрофизации: постоянное размышление («Я не могу перестать думать о том, как силь-

но это больно»), преувеличение («Я боюсь, что может случиться что-то серьезное») и безнадежность («Это ужасно, и я чувствую, что это подавляет меня»). Общий балл PCS рассчитывается путем суммирования ответов на все вопросы, результат варьируется от 0 до 52 баллов. Чем выше балл, тем выше уровень катастрофизации боли пациентом.

Некоторые авторы указываются на высокие уровни тревоги и депрессии у пациентов с болью [41]. Наличие депрессии ассоциировано с более выраженной тяжестью симптомов в послеоперационном периоде, а также с низкой удовлетворенностью исходом операции [42]. Взаимосвязь депрессии и боли детерминирована общими нейробиологическими путями и нейромедиаторными системами, причем главная роль отводится серотонину и норадреналину. Серотонин- и норадренергические нейроны ствола мозга участвуют в контроле настроения, аппетита, внимания и концентрации. Серотонин- и норадренергические пути проходят через основные субкортикальные центры (гипоталамус, таламус) и центры неокортекса, обуславливая эмоциональные и поведенческие реакции. Эти пути отдают эфферентные импульсы к спинному мозгу, способствуя подавлению ноцицептивных входов. Таким образом, дисфункции нейромедиаторных систем, возникающие при депрессии, могут приводить к нарушению работы антиноцицептивных систем и «открытию ворот боли» [43].

Для оценки уровня тревоги и депрессии применяется шкала госпитальной тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Шкала состоит из двух доменов, содержит 14 пунктов для оценки уровня тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D). Сумма баллов по каждому из доменов ≥ 8 свидетельствует о наличии симптомов тревоги или депрессии.

Психологические техники, направленные на уменьшение катастрофического мышления и тревоги, могут быть использованы для уменьшения выраженности послеоперационной боли и регулирования эффективного использования анальгетиков [44]. Результаты исследования A. Suffeda с соавт., R.R. Edwards с соавт. показывают, что комплексная предоперационная оценка психологических факторов, включая депрессию, катастрофичность, тревогу и устойчивость и послеоперационное психотерапевтическое воздействие уменьшают потребность в послеоперационном обезболивании пациентов [45, 46]. Нивелирование выраженности катастрофизации и симптомов депрессии потенциально может улучшить исход лечения после операций [47].

Боль, это не только сенсорное, но и эмоциональное, переживание. Острая боль (в том числе послеоперационная) как индикатор повреждения тканей, рассматривается некоторыми авторами как сигнал стресса, тревоги, сопровождаемый неспецифическим напряжением, беспокойством, соматовегетативными проявлениями. Это фрустрирует пациента и обуславливает необходимость купирования такого состояния. В течение жизни личность приобретает опыт

совладания со стрессом за счет формирования индивидуального набора копинг-стратегий. Копинг-стратегии можно разделить на адаптивные («здоровье ориентированные»), неадаптивные («болезнь ориентированные») и нейтральные. Неадаптивные варианты личностного реагирования на боль (пассивный стиль преодоления, катастрофизация, снижение физической активности) зачастую соотносятся с недостаточной психической зрелостью, эмоциональной нестабильностью, что затрудняет вовлечение пациента в процесс лечения и активизации. Адаптивное болевое поведение характеризуется ориентированностью не столько на избавление от боли, сколько на обретение контроля над ней, отказом от повышенной тревожности, адекватной оценкой боли и возможностей регулирования ее интенсивности. Пациенты, выбирающие адаптивное болевое поведение, имеют меньший уровень психологического дискомфорта, в то время как выбор пациентами неадаптивной копинг-стратегии коррелирует с его высоким уровнем [48]. Широко используется деление копинг-стратегий на активные и пассивные [49].

К пассивным копинг-стратегиям относятся:

- избегание деятельности;
- изменение характера социального взаимодействия;
- невербальное выражение боли;
- реакция дистанцирования от ситуации боли;

Активные копинг-стратегии направлены на поддержание у пациента чувства оптимизма, уверенности в возможности устранения боли, на адекватный анализ ситуации, на повышение субъективного чувства контроля над болью. Исследование с участием пациенток, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака молочной железы, показало, что психологическая устойчивость оказывала протективное действие относительно возникновения послеоперационной боли [50]. Для определения копинг-стратегии используется опросник Стратегии совладающего поведения (Ways of Coping Questionnaire, WCQ). Опросник был создан на основе методической разработки Фолькмана и Лазаруса, который составляли 68 пунктов-утверждений, в 2004 году методика была сокращена до 50 пунктов и валидизирована на российской популяции. Опросник позволяет определять особенности поведения личности в трудных и проблемных ситуациях, выявлять «мишени» и оценивать эффективность психопрофилактических и психокоррекционных воздействий [51].

В некоторых исследованиях показана связь между личностными качествами, болью и социальной дезадаптацией [52]. Важной личностной особенностью оказывающей влияние на уровень боли является алекситимия, которая отражает дефицитарную способность человека к идентификации

чувств и коэмпатическим ощущениям [53]. В ряде исследований установлено, что алекситимия взаимосвязана с аффективным восприятием боли; существует взаимосвязь между выраженностью боли, депрессии, тревоги и алекситимии при мышечно-скелетной боли и фибромиалгии [54]. Этим людям присуща холодность, эмоциональная отчужденность, равнодушие, отмечается скудность фантазий, сниженная образность мышления, трудность с определением ощущений, в том числе болевых. Пациенты с алекситимией гиперчувствительны как к внутренним соматическим неприятным ощущениям, так и к внешним болевым стимулам, однако описать отличия различных видов боли у них не получается [55]. Для определения уровня алекситимии используется Торонтская алекситимическая шкала (Toronto Alexithymia Scale, TAS), представляющая собой клинический опросник, из 26 вопросов, каждый из которых оценивается от 1 до 5 баллов [56]. Количество набранных баллов 74 и более соответствует алекситимическому типу личности.

Даже кратковременные эмоции способны оказать влияние на восприятие боли. Например, в экспериментах по изучению влияния реакции гнева на болевую чувствительность обнаружено усиление чувствительности к болевой стимуляции у пациентов с аффективными реакциями [57]. Управление аффектом может влиять на чувствительность к боли. У людей, склонных выражать свой гнев в физической или вербальной форме, обнаружена более высокая чувствительность к экспериментальной боли, а также к острой послеоперационной боли [58]. В противоположность негативным эмоциям, положительные наоборот способны уменьшать боль. В экспериментах на здоровых добровольцах показано, что вызванные положительные эмоции способствуют снижению болевой чувствительности [59]. Положительные эмоции могут оказывать протективный эффект в отношении трансформации острой боли в хроническую, так как эти эмоции препятствуют развитию или нивелируют ощущение страха, связанного с болью «повышенного риска» по развитию неконтролируемой боли в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Послеоперационный болевой синдром у пациенток гинекологического профиля связан не только с физиологическими механизмами развития боли, но и с психоэмоциональными факторами. Необходим мультидисциплинарный подход для облегчения боли у пациенток гинекологического профиля, включающий не только адекватную мультимодальную анестезию и аналгезию в периоперационном периоде, но и совместную работу с клиническими психологами, психиатрами, для оценки и возможного подбора психосоциальной терапии.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.
2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В. с соавт. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли. Российский журнал боли. 2020;18(4):5–7. <https://doi.org/10.17116/pain2020180415>.
Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV et al. New definition of pain by the international association for the study of pain. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(4):57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2020180415>.
3. Давыдова Н.С., Макарошкин А.Г., Бердникова А.А. Послеоперационное обезболивание в клиническом многопрофильном стационаре. Состояние вопроса. *Znanstvena misel journal*. 2017;1(8):51–54.
Davydova NS, Makarochkin AG, Berdnikova AA. Postoperative anesthesia in a clinical multidisciplinary hospital. The status of the issue. *Znanstvena misel journal*. 2017;1(8):51–54. (In Russ.).
4. Gerbeshagen H, Aduckathil S, Van Wijck A et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934–944.
5. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Современные представления о физиологической и патологической боли. Патогенез. 2015;13(1):4–17.
Reshetniak V, Kukushkin M. Modern understanding of the physiological and pathological pain. *Patogenez = Pathogenesis*. 2015;13(1):4–17. (In Russ.).
6. Киреев С.С., Беляева Е.А., Троицкий М.С., Купеев Р.В. Боль как стрессогенный фактор в практической деятельности врача (обзор литературы). Клиническая медицина и фармакология. 2017;3(1):12–20. https://doi.org/10.12737/article_59300a8b124bc2.62351130.
Kireev S, Belyaeva E, Troitskiy M, Kupeev R. the urgency of the application of methods of daily monitoring of ECG and transesophageal atrial electrical stimulation for the purpose of early diagnosis of WPW-syndrome and paroxysmal arrhythmias. *Clinical Medicine and Pharmacology*. 2017;3(1):12–20. (In Russ.). https://doi.org/10.12737/article_59300a8b124bc2.62351130.
7. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А. с соавт. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019;4:9–33. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>.
Ovechkin AM, Bayaliev A, Ezhevskaya AA et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019;4:9–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>.
8. Хусаинова И.И., Баялиева А.Ж., Браун М.К. Современные подходы к лечению послеоперационной боли в онкогинекологии. Вестник интенсивной терапии. 2017;(4):13–18. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-4-13-18>.
Khusainova II, Bayaliev AZh, Browne MK. Modern postoperative pain to the treatment approaches in oncogynecology. *Intensive Care Herald*. 2017;4:13–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-4-13-18>.
9. Паневин Т.С., Бобкова А.О., Каратеев А.Е., Зоткин Е.Г. Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли. Терапевтический архив. 2022;94(5):683–688. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201490>.
Panevin TS, Bobkova AO, Karateev AE, Zotkin EG. Terapevticheskii arkhiv. 2022;94(5):683–688. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201490>.
10. ZhangW, WuH, XuQ, et al. Estrogen modulation of pain perception with a novel 17 β -estradiol pretreatment regime in ovariectomized rats. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0271-5>.
11. Yan XJ, Feng CC, Liu Q, et al. Vagal afferents mediate antinociception of estrogen in a rat model of visceral pain: the involvement of intestinal mucosal mast cells and 5-hydroxytryptamine 3 signaling. *J Pain*. 2014;15(2):204–217. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.10.012>.
12. Osikowicz M, Mika J, Przewlocka B. The glutamatergic system as a target for neuropathic pain relief. *Experimental physiology*. 2013;98(2):372–384. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.069922>.
13. Tong C, Conklin D, Eisenach JC. A pain model after gynecologic surgery: the effect of intrathecal and systemic morphine. *Anesth. Analg*. 2006;103(5):1288–1293. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000244332.10571.4f>.
14. Brandsborg B. Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspects. *Danish medical journal*. 2012;59(1):B4374. PMID: 22239844.
15. Тимербаев В. Х., Смирнова О. В., Генов П. Г. с соавт. Оценка обезболивания пациентов с использованием различных схем мультимодальной анальгезии после травматичных гинекологических операций. Анестезиология и реаниматология. 2014;(2):32–37.
Timerbaev VH, Smimova OV, Genov PG et al. Assessment of pain relief in patients receiving different variants of multimodal analgesia after major gynecological surgery. *Anesteziol Reanimatol*. 2014;(2):32–37. (In Russ.). PMID: 25055490.
16. Тимербаев В. Х., Смирнова О. В., Генов П. Г. Проблема обезболивания женщин после операции экстирпации матки. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013;10(6):61–71.
Timerbaev VH, Smimova OV, Genov PG. The problem of analgesia I women after uterine extirpation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2013;10(6):61–71. (In Russ.).
17. Brandsborg B, Nikolajsen L, Kehlet H, Jensen TS. Chronic Pain after Hysterectomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52:327–331. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01552.x>.
18. Овечкин А. М. Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии (аналитический обзор). Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014;8(2):5–16. <https://doi.org/10.17816/RA36203>.
Ovechkin AM. Postoperative analgesia in obstetrics and gynecology: foreign guidelines and our reality. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2014;8(2):5–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RA36203>.
19. Packiasabapathy S, Horn N, Sadhasivam S. Genetics of perioperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(6):749–755. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000660>.
20. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental

- findings. *J Pain*. 2009;10:447–485. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.12.001>.
21. Fillingim RB, Maixner W, Amodi N et al. Gender differences in the responses to noxious stimuli. *Pain Forum*. 1995;4:209–221. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(97\)00199-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(97)00199-1).
 22. Мохов Е.М., Кадыков В.А., Сергеев А.Н. с соавт. Оценочные шкалы боли и особенности их применения в медицине (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал*. 2019;18(2):34–37.
 - Mokhov EM, Kadykov VA, Sergeev AN et al. Pain scoring systems and their application features in medicine (Literature review). *Upper Volga Medical Journal*. 2019;18(2):34–37. (In Russ.).
 23. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. Региональная анестезия и лечение острой боли. 2015;9(2):29–39. <https://doi.org/10.17816/RA36255>.
 - Ovechkin AM. Postoperative pain: the state of problem and current trends in postoperative analgesia. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2015;9(2):29–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RA36255>.
 24. Haanpaa M, Attal N, Backonja M et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152(1):14–27. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.031>.
 25. Severgnini P, Pelosi P, Contino E et al. Accuracy of critical care pain observation tool and behavioral pain scale to assess pain in critically ill conscious and unconscious patients: prospective, observational study. *Journal intensive care*. 2016;68(4). <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0192-x>.
 26. Freeman R, Baron R, Bouhassira D et al. Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. *Pain*. 2014;155(2):367–376. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.10.023>.
 27. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1–2):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>.
 28. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Пронина Е.А., Боброва О.П. Диагностика нейропатической боли: шкалы и вопросники. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(3):61–69. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-61-69>.
 - Petrova MM, Shnayder NA, Pronina EA, Bobrova OP. Diagnosis of neuropathic pain: scales and questionnaires. *Siberian Medical Review*. 2020;(3):61–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-61-69>.
 29. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(7):502–511. <https://doi.org/10.1038/nrn3516>.
 30. Цединова Ю.Б., Чурюканов М.В., Медведева Л.А. с соавт. Психологические особенности пациентов с хронической послеоперационной болью. *Российский журнал боли*. 2020;18(2):29–33. <https://doi.org/10.17116/pain20201802129>.
 - Tsedinova YB, Churyukanov MV, Medvedeva LA et al. Psychological characteristics of patients with chronic postsurgical pain. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(2):2933. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20201802129>.
 31. Попов М.О., Давыдова Н.С., Собетова Г.В. с соавт. Сравнительный анализ уровня боли, дооперационной тревоги, депрессии и лабораторных показателей при операциях на матке. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(1):23–31. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-23-31>.
 - Popov MO, Davidova NS, Sobetova GV et al. Comparative analysis of pain levels, preoperative anxiety, depression and laboratory parameters during uterine surgery. *Ural Medical Journal*. 2023;22(1):23–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-23-31>.
 32. Zhao H, Zhao Z, Chen C. Prevalence, risk factors and prognostic value of anxiety and depression in cervical cancer patients underwent surgery. *Translational cancer research*. 2020;9(1):65–74. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.11.04>.
 33. Ruschak I, Montesó-Curto P, Rosselló L et al. Fibromyalgia syndrome pain in men and women: A scoping review. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(2):223. <https://doi.org/10.3390/healthcare11020223>.
 34. Sullivan MJL, Thorn B, Haythornthwaite JA et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2001;17(1):52–64. <https://doi.org/10.1097/00002508-200103000-00008>.
 35. Hirsh AT, George SZ, Riley JL 3rd, Robinson ME. An evaluation of the measurement of pain catastrophizing by the coping strategies questionnaire. *Eur. J. Pain*. 2007;11:75–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.12.010>.
 36. Sullivan MJ, D'Eon JL. Relation between catastrophizing and depression in chronic pain patients. *J. Abnorm. Psychol*. 1990;99:260–263. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.99.3.260>.
 37. Hirakawa Y, Hara M, Fujiwara A et al. The relationship among psychological factors, neglect-like symptoms and postoperative pain after total knee arthroplasty. *Pain Research and Management*. 2014;19(5):251–256. <https://doi.org/10.1155/2014/471529>.
 38. Pavlin DJ, Sullivan MJL, Freund PR, Roesen K. Catastrophizing: a risk factor for postsurgical pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2005;21(1):83–90. <https://doi.org/10.1097/00002508-200501000-00010>.
 39. Коберская Н.Н., Табеева Г.Р. Роль когнитивных и эмоциональных факторов в формировании боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):111–118. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121111111>.
 - Koberskaya NN, Tabeeva GR. A role of cognitive and emotional factors in formation of pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):111118. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121111111>.
 40. Hirsh AT, George SZ, Bialosky JE, Robinson ME. Fear of pain, pain catastrophizing, and acute pain perception: relative prediction and timing of assessment. *J Pain*. 2008;9:806–912. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.03.012>.
 41. Martinez-Calderon J, Struyf F, Meeus M et al. Influence of psychological factors on the prognosis of chronic shoulder pain: protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(3):e012822. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012822>.
 42. Sinikallio S, Airaksinen O, Aalto T et al. Coexistence of pain and depression predicts poor 2-year surgery outcome among lumbar spinal stenosis patients. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2010;64(6):391–396. <https://doi.org/10.3109/08039481003759193>.
 43. Данилов А.Б., Исагулян Э.Д., Макашова Е.С. Психогенная боль. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):103–108. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118111103>.
 - Danilov AB, Isagulyan ED, Mackaschova ES. Psychogenic pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(11):103108. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118111103>.
 44. Papaioannou M, Skapinakis P, Damigos D et al. The role of catastrophizing in the prediction of postoperative pain. *Pain Medicine*. 2009;10(8):1452–1459. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00730.x>.
 45. Suffeda A, Meissner W, Rosendahl J, Guntinas-Lichius O. Influence of depression, catastrophizing, anxiety, and resilience on postoperative pain at the first day after otolaryngological surgery: A prospective single center cohort observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4256. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004256>.
 46. Edwards RR, Haythornthwaite JA, Smith MT et al. Catastro-phizing and depressive symptoms as prospective predictors

- of outcomes following total knee replacement. *Pain Research and Management*. 2009;14(4):307–311. <https://doi.org/10.1155/2009/273783>.
47. Якупов Э.З., Якупова С.П., Муслимова Е.А. Мультивекторный характер купирования острой и хронической боли и необходимость использования копинг-стратегий ее преодоления. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):98–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511298-103>.
- Iakupov EZ, Yakupova SP, Muslimova EA. The multivector nature of relief of acute and chronic pain and necessity of using pain coping strategies. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12):98103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511298-103>.
48. Watkins KW, Shifren K, Park DC, Morrell RW. Age, pain, and coping with rheumatoid arthritis. *Pain*. 1999;82(3):217–228. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00047-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00047-0).
49. Bruce J, Thornton AJ, Powell R et al. Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: A population-based cohort study. *Pain*. 2014;155(2):232–243. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.028>.
50. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Исаева Е.Р. с соавт. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями. Санкт-Петербург: НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2009.
- Wasserman LI, Iovlev BV, Isaeva ER et al. A technique for the psychological diagnosis of ways of coping with stressful and problematic situations for a person. Saint Petersburg: V. M. Bekhterev NRC for Psychiatry and Neurology; 2009. (In Russ.).
51. Huber A, Suman AL, Biasi G, Carli G. Alexithymia in fibromyalgia syndrome: associations with ongoing pain, experimental pain sensitivity and illness behavior. *J Psychosom Res*. 2009;66(5):425–433. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.11.009>.
52. Seto A, Han X, Price LL et al. The role of personality in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2019;38(1):149–157. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4316-7>.
53. Есин Р.Г., Горобец Е.А., Галиуллин К.Р., Есин О.Р. Алекситимия — основные направления изучения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):148–151. <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121148-151>.
- Esin RG, Gorobets EA, Galiullin KR, Esin OR. Alexithymia — baseline trends of research. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(12):148151. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121148-151>.
54. Nyklíček I, Vingerhoets AJJM. Alexithymia is associated with low tolerance to experimental painful stimulation. *Pain*. 2000;85(3):471–475. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00295-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00295-X).
55. Middendorp H, Lumley MA, Jacobs JWJ et al. The effects of anger and sadness on clinical pain reports and experimentally-induced pain thresholds in women with and without fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1370–1376. <https://doi.org/10.1002/acr.20230>.
56. Celikel FC, Saatcioglu O. Alexithymia and anxiety in female chronic pain patients. *Ann Gen Psychiatry*. 2006;5(13). <https://doi.org/10.1186/1744-859X-5-13>.
57. Celestin J, Edwards RR, Jamison RN. Pretreatment psychosocial variables as predictors of outcomes following lumbar surgery and spinal cord stimulation: A systematic review and literature synthesis. *Pain Med*. 2009;10:639–653. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00632.x>.
58. Trost Z, Vangronsveld K, Linton SJ et al. Cognitive dimensions of anger in chronic pain. *Pain*. 2012;153(3):515–517. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.023>.
59. Liu X, Wang N, Gu L et al. Reward processing under chronic pain from the perspective of “Liking” and “Wanting”: A narrative review. *Pain Res Manag*. 2019;6760121. <https://doi.org/10.1155/2019/6760121>.

Информация об авторах

М. О. Попов

врач — анестезиолог-реаниматолог, doctorjosef@mail.ru

С. В. Кинжалова

доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии, руководитель научного отделения интенсивной терапии и реанимации, sveking@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2576-6742>

Н. С. Давыдова

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии, davidovaeka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

А. П. Сиденкова

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии, sidenkovs@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>.

Статья поступила в редакцию 02.11.2023;
одобрена после рецензирования 09.12.2023;
принята к публикации 11.12.2023.

Information about authors

M. O. Popov

Anesthesiologist, Resuscitator, doctorjosef@mail.ru

S. V. Kinzhalova

Doctor of Science (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology and Transfusiology, Head of the Department of Intensive Care and Reanimation, sveking@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2576-6742>

N. S. Davydova

Doctor of Science (Medicine), Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology and Transfusiology, davidovaeka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

A. P. Sidenkova

Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Narcology, sidenkovs@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>

The article was submitted 02.11.2023; approved after reviewing 09.12.2023; accepted for publication 11.12.2023.

Научная статья

УДК 616.89:[616.1:616.9]

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-104-112>

Влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ВИЧ-инфекцией

Ольга Георгиевна Горячева¹, Наталья Александровна Терехина^{2✉},
Георгий Анатольевич Терехин³

^{1,2} Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

³ Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

✉ terekhina@list.ru

Аннотация

Введение. Алкогольная зависимость – состояние, последствия которого у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и иммунодефицитом характеризуются тяжелым течением. **Цель исследования** – оценить влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. **Материалы и методы.** Клиническое исследование с включением 240 больных с ВИЧ-инфекцией, из них у 160 диагностирована хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у 72 выявлена алкогольная зависимость. Шкала AUDIT применялась для диагностики алкогольной зависимости. Всем больным проведена эхокардиография, в плазме крови определена концентрация NT-proBNP, в сыворотке – содержание СРБ, трансферрина, ферритина, железа, калия, натрия, билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, активность АСТ, АЛТ, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). Статистические расчеты: методы Колмогорова – Смирнова, Манна – Уитни, отношения шансов и рисков. **Результаты.** В группе больных с алкогольной зависимостью преобладали застойные явления, более низкая частота сердечных сокращений. На фоне алкогольной зависимости в сыворотке крови установлено снижение уровня общего холестерина, трансферрина, калия, повышение содержания общего билирубина и активности ГГТП, снижение количества тромбоцитов. В плазме крови установлено увеличение концентрации NT-proBNP. **Обсуждение.** Алкоголю свойственен кардиотоксический эффект, а регулярное употребление этанола сопряжено с развитием неишемической дилатационной кардиомиопатии и ХСН. Эхокардиографические данные свидетельствуют о преобладании дилатации правого предсердия и левого желудочка в группе больных с алкогольной зависимостью среди всех больных с ХСН, инфицированных ВИЧ, вследствие формирования кардиомиопатии. **Заключение.** Алкогольная зависимость является состоянием, утяжеляющим течение ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией, что проявляется более высокими значениями NT-proBNP плазмы крови, при этом ХСН чаще приобретает застойный характер. Течение ХСН у ВИЧ-инфицированных на фоне алкогольной зависимости сопровождается нарушениями работы печени, в 3,5 раза увеличивается шанс развития холестаза, в 2,5 раза увеличиваются шансы смерти в течение 2 месяцев после поступления в стационар.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, хроническая сердечная недостаточность, ВИЧ-инфекция

Для цитирования: Горячева О.Г., Терехина Н.А., Терехин Г.А. Влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ВИЧ-инфекцией. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):104–112. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-104-112>

© Горячева О. Г., Терехина Н. А., Терехин Г. А., 2023

© Goryacheva O. G., Terekhina N. A., Terekhin G. A., 2023

The influence of alcohol dependence on the course of chronic heart failure in patients with HIV infection

Olga G. Goryacheva¹, Natalya A. Terekhina^{2✉}, Georgy A. Terehin³

^{1,2} E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

³ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

✉ terekhina@list.ru

Abstracts

Introduction. Alcohol dependence is a condition, the consequences of which are severe in persons with cardiovascular diseases and immunodeficiency. **The purpose of the study** is to evaluate the influence of alcohol dependence on the course of chronic heart failure (CHF) in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV). **Materials and methods.** A clinical study including 240 HIV-infected patients, 160 of them were diagnosed with CHF, 72 had alcohol dependence. AUDIT scale was used for diagnostics of alcohol dependence. All patients underwent echocardiography, NT-proBNP concentration was determined in blood plasma, serum - content of SRB, transferrin, ferritin, iron, potassium, sodium, bilirubin, creatinine, urea, uric acid, AST, ALT, GGTP activity. Statistical calculations: Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney methods, odds ratios and risks. **Results.** Congestion, lower heart rate prevailed in the group of patients with alcohol dependence. On the background of alcohol dependence in blood serum there was a decrease in the level of total cholesterol, transferrin, potassium, an increase in total bilirubin and GGTP activity, a decrease in the number of platelets. Increase in NT-proBNP concentration was found in blood plasma. **Discussion.** Alcohol is characterized by cardiotoxic effect, and regular ethanol consumption is associated with the development of non-ischemic dilated cardiomyopathy and CHF. Echocardiographic findings suggest a predominance of right atrial and left ventricular dilatation in the group of patients with alcohol dependence among all patients with CHF infected with HIV due to the formation of cardiomyopathy. **Conclusion.** Alcohol dependence is a condition aggravating the course of CHF in HIV-infected patients, which is manifested by higher values of blood plasma NT-proBNP, with CHF more often acquiring a congestive character. The course of CHF in HIV-infected patients against the background of alcohol dependence is accompanied by liver dysfunction - 3.5 times increase the chance of cholestasis development, 2.5 times increase the chances of death within 2 months after admission to hospital.

Keywords: alcohol dependence, chronic heart failure, HIV infection

For citation:

Goryacheva OG, Terekhina NA, Terehin GA. The influence of alcohol dependence on the course of chronic heart failure in patients with HIV infection. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):104–112. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-104-112>

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольная зависимость – хроническое состояние, калечащее судьбы множества людей. Далеко не каждый пациент с алкогольной зависимостью состоит на учете и признается в ней. Тяжело протекают последствия алкогольной зависимости у лиц с хроническими заболеваниями, особенно с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и иммунодефицитными состояниями. Известно, что ежедневное употребление алкоголя в течение длительного времени сопряжено с развитием ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ишемических и геморрагических инсультов, фибрилляции предсердий (при употреблении 60 и более грамм чистого алкоголя в неделю) [1]. Люди, злоупотребляющие алкоголем, а именно, употребляющие более 90 грамм алкоголя в день (приблизительно семь-восемь стандартных порций в день, учитывая стандартную порцию 12–15 г алкоголя) в течение более 5 лет, подвержены риску развития бессимптомной алкогольной кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности [2, 11]. Для умеренного употребления алкоголя, а это 20–60 г/

сут для мужчин (1,5–4 стандартных порции) и 10–40 г/сут для женщин (1–3 стандартных порции), также характерно развитие алкогольной кардиомиопатии, но уже через более длительное время – через 10 лет и более [2]. По данным Министерства здравоохранения Греции, употребление менее 16 г алкоголя в день для женщин и менее 24 г для мужчин ежедневно, при этом в течение недели 2 дня обязательно алкоголь не употребляется, считается алкогольной зависимостью низкого риска [2]. Распространенность злоупотребления алкоголя среди ВИЧ-инфицированных в Соединенных Штатах Америки колеблется по разным данным от 8 % [3] до 42 % [4], однако подобных данных в российском сегменте обнаружить не удалось. Систематический обзор 13 исследований [5] свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний, связанном с употреблением алкоголя у ВИЧ-инфицированных в диапазоне от 37 % (95 % ДИ: 2–84 %) до 78 % (95 % ДИ: 9 %–293 %).

Цель работы – оценить влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у лиц, инфицированных вирусом

иммунодефицита человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с принципами GCP и Хельсинской декларации и носило характер одномоментного, скринингового. В условиях многопрофильного лечебного учреждения стационарного типа в течение 4 лет были обследованы 240 больных с ВИЧ-инфекцией, поступивших на лечение. Пациенты включались в исследования после купирования острых процессов в течении основного заболевания. У 160 человек из них был выставлен диагноз ХСН в соответствии с требованиями клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН 2020 г. пересмотра. В исследование включались пациенты, подписавшие добровольное согласие, имеющие подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции. Критериями не включения в исследование были наличие онкопатологии, острой хирургической патологии, острой декомпенсации ХСН или острой сердечной недостаточности.

Определение наличия алкогольной зависимости у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией проводилось по опроснику AUDIT и признавалось очевидным в случае набора пациентом 20 и более баллов. По результатам тестирования у 72 больных из 160 пациентов с ХСН и ВИЧ выявлена алкогольная зависимость. Большинство пациентов с выявленной алкогольной зависимостью состоят на учете у наркологов. В группу сравнения вошли 88 больных с ХСН и ВИЧ без алкогольной зависимости.

Всем больным проводился в рамках исследования одинаковый объем диагностических процедур – эхокардиография на аппарате VIVID-T8 (GE Healthcare) по стандартной методике, неинвазивная артериография на аппарате TensioMed ArterioGraph 24, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), оценка тяжести ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева. У всех больных в плазме крови определена концентрация N-концевого натрийуретического мозгового пептида (NT-proBNP), в сыворотке крови – содержание трансферрина, ферритина, железа, натрия, калия, общего билирубина, креатинина, мочевины,

мочевой кислоты, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). Данные об уровне CD4-лимфоцитов получены из свежих медицинских документов пациентов, либо в течение госпитализации образцы крови отправлялись в специализированную лабораторию центра СПИД. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в лицензионных версиях программ Statistica 13 и SPSS 28. Анализ нормальности распределения признаков проводился методом Колмогорова – Смирнова. Признаки с неправильным распределением были представлены медианой, первым и третьим квартилями (Me [LQ; UQ]). Признаки с нормальным распределением прописаны в виде среднего арифметического значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$). Качественные признаки представлены в виде абсолютного значения и процентного содержания ($n(\%)$). Достоверность различий между количественными признаками с нормальным распределением определялась с помощью критерия Стьюдента, между признаками с неправильным распределением – методом Манна – Уитни. Достоверность различий между порядковыми признаками определялась методом четырехпольных таблиц с определением критерия Х-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне алкогольной зависимости становится более тяжелым течение, что проявляется снижением количества шагов по тесту шестиминутной ходьбы и увеличением количества баллов по шкале оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева (табл. 1). В группе этих больных преобладают застойные явления ХСН в виде отеков нижних конечностей, гидроперикарда, гидроторакса и асцита, при этом количество жидкости в перикарде оказалось больше, чем у лиц группы сравнения. Больные с алкогольной зависимостью имели более низкую частоту сердечных сокращений в покое и более низкую скорость пульсовой волны в аорте, в 2,5 раза чаще умирали в течение двух месяцев после госпитализации. При этом они практически не страдали сахарным диабетом, но в большей степени имели пристрастие к курению.

Таблица 1

Влияние алкогольной зависимости на показатели клинического и гемодинамического статуса больных, инфицированных вирусом иммунодефицита, с хронической сердечной недостаточностью

Факторы	Больные с алкогольной зависимостью, n=72	Больные без алкогольной зависимости, n=88	p
Некоторые признаки физикального обследования и анамнеза			
Возраст, лет	36,73±6,62	37,09±6,50	0,408
ИМТ, кг/м ²	19,1 [17,7;21,6]	20,2 [17,8;22,2]	0,161
ЧСС покоя в минуту	75,0 [70,0;89,0]	86,0 [72,0;105,0]	0,034*
САД, мм рт ст	126,0 [108,0;146,0]	119,0 [108,0;132,0]	0,224
ДАД, мм рт ст	72,0 [60,0;84,0]	70,0 [64,0;79,0]	0,610
ТШХ, м	350,0 [200,0;400,0]	400,0 [350,0;450,0]	0,006*
ШОКС, баллов	6,0 [5,0;8,0]	5,0 [4,0;7,0]	0,005*
Курение, n (%)	61 (84,7)	49 (55,7)	<0,001*
Наркопотребление, n (%)	58 (80,5)	67 (76,1)	0,501

Факторы	Больные с алкогольной зависимостью, n=72	Больные без алкогольной зависимости, n=88	p
Смерть в течение 2 месяцев с момента поступления в стационар, n (%)	15 (20,8)	7 (7,9)	0,018*
Прием АРТ, n (%)	13 (18,0)	14 (15,9)	0,718
Сопутствующие заболевания			
ИБС, n (%)	15 (20,8)	23 (26,1)	0,432
Клапанные пороки, n (%)	20 (27,7)	21 (23,8)	0,572
Сахарный диабет, n (%)	0 (0,0)	8 (9,1)	0,008*
Желудочковые нарушения ритма, n (%)	29 (40,3)	32 (36,4)	0,612
ОНМК, ТИА, n (%)	2 (2,7)	2 (2,3)	0,838
ХБП, n (%)	18 (25,0)	20 (22,7)	0,736
ХВГС, n (%)	52 (72,2)	64 (72,7)	0,943
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (31,9)	17 (19,3)	0,066
Отеки на нижних конечностях, n (%)	22 (30,5)	8 (9,1)	<0,001*
Некоторые показатели эхокардиографии			
ИММЛЖ, г/м ²	129,5 [111,0;164,0]	142,0 [103,1;84,0]	0,180
ГЛЖ, n (%)	36 (50,0)	46 (52,3)	0,774
Увеличен объем левого предсердия, n (%)	39 (44,3)	30 (41,6)	0,736
Увеличен объем правого предсердия, n (%)	42 (58,3)	22 (25,0)	<0,001*
Увеличен объем левого желудочка, n (%)	66 (91,6)	48 (54,5)	<0,001*
ФВ ЛЖ, %	55,0 [46,0;64,0]	55,5 [46,0;55,0]	0,659
ЛАГ, n (%)	32 (44,4)	46 (52,3)	0,324
Сепарация перикарда, мм	6,0 [4,0; 6,0]	0,0 [0,0;4,0]	0,028*
Гидроперикард, n (%)	9 (12,5)	2 (2,27)	<0,001*
Асцит, n (%)	24 (33,3)	12 (13,6)	0,003*
Гидроторакс, n (%)	18 (25,0)	10 (11,4)	0,023*
Показатели неинвазивной артериографии			
SBPao, мм рт ст	109,0 [100,0;142,0]	107,0 [102,0;120,0]	0,340
AIХаo mean, %	16,5 [2,9;27,2]	11,3 [2,1;26,7]	0,673
AIХbr mean, %	-41,8 [-68,7;-20,7]	-52,0 [-70,3;-21,5]	0,673
Рраo, мм рт ст	43,0 [30,0;53,0]	39,0 [32,0;46,0]	0,191
Рwao, м/с	7,2 [6,5;8,0]	7,6 [6,7;8,8]	0,042*

Примечание: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ФВ ЛЖ% – фракция выброса левого желудочка %, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ЧСС – частота сердечных сокращений, SBPao – систолическое артериальное давление в аорте, AIХаo – индекс аугментации на аорте, AIХbrmean – индекс аугментации на плечевой артерии, Рраo – пульсовое давление в аорте, Рwao – скорость пульсовой волны в аорте, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек, ХВГС – хронический вирусный гепатит С, АРТ – антиретровирусная терапия.

На фоне алкогольной зависимости в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных больных с ХСН установлено достоверное снижение уровня общего холестерина и трансферрина (табл. 2). Концентрация значимого для диагностики ХСН лабораторного показателя NT-proBNP значительно выше в плазме крови больных с алкогольной зависимостью, чем без неё, что еще раз свидетельствует об усилении тяжести ХСН на фоне алкогольной интоксикации. Количество тромбоцитов в сыворотке крови больных с алкогольной зависимостью было значительно ниже, а холеста

встречался чаще, что указывает на существенные изменения функции печени. При этом в сыворотке крови больных с алкогольной зависимостью были выше содержание общего билирубина и активность ГГТП. Не было получено значимой разницы при сравнении между группами таких показателей, как глюкоза, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, ферритин. На фоне алкогольной зависимости содержание калия в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных больных с ХСН оказалось сниженным (табл. 2). При этом не было получено значимых различий по функции почек.

Таблица 2

Влияние алкогольной зависимости на лабораторные показатели больных, инфицированных вирусом иммунодефицита, с хронической сердечной недостаточностью

Лабораторный показатель	Больные с алкогольной зависимостью, n=72	Больные без алкогольной зависимости, n=88	p
Глюкоза сыворотки, ммоль/л	5,0 [4,3;6,0]	5,1 [4,4;6,1]	0,625
Холестерин общий, ммоль/л	3,6 [3,3;3,7]	3,9 [3,7;4,7]	0,032*
Мочевина, ммоль/л	4,9 [3,3;12,0]	6,7 [4,3;12,6]	0,066
АЛТ, ед/л	34,0 [17,0;78,0]	26,0 [18,0;49,0]	0,117
АСТ, ед/л	54,5 [33,0;115,0]	38,5 [25,0;69,0]	0,081
Общий билирубин, мкмоль/л	18,1 [13,0;36,0]	11,0 [8,0;25,0]	0,033*
ГГТП, ед/л	65,0 [32,0;80,0]	27,0 [20,0;36,0]	0,001*
Натрий, ммоль/л	142,0 [138,0;144,0]	141,50 [137,0;145,0]	0,908
Калий, ммоль/л	3,0 [3,0;4,0]	4,5 [3,0;4,5]	0,003*
Креатинин, ммоль/л	95,0 [76,0;142,0]	98,0 [74,0;149,0]	0,982
СКФ, мл/мин/1,73м ²	80,0 [51,0;100,0]	79,0 [43,0; 109,0]	0,960
Трансферрин, мг/дл	84,0 [41,0;127,0]	111,0 [64,0;158,7]	0,009*
Ферритин, нг/мл	167,4 [61,5;359,0]	145,3 [81,5;429,8]	0,379
Мочевая кислота, ммоль/л	104,6 [49,0;187,9]	133,1 [46,1; 54,5]	0,359
NT-proBNP, пг/мл	531,9 [291,5;1501,3]	423,9 [192,2;1128,5]	0,035*
CD4-лимфоциты, кл/мкл	200,0 [31,0;350,0]	145,0 [42,0;300,0]	0,990
Гемоглобин, г/л	98,0 [72,0;113,0]	92,0 [75,0;112,0]	0,976
Тромбоциты, кл × 10 ⁹	110,0 [59,0;233,5]	180,0 [125,0;269,5]	0,005*
Цитотиз, n (%)	26 (36,1)	25 (28,4)	0,298
Холестаз, n (%)	18 (25,0)	9 (10,2)	0,013*

На фоне алкогольной зависимости ВИЧ-инфицированные больные с ХСН чаще принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и

макролиды, при этом значимой разницы между группами по приему других препаратов, в том числе антиретровирусной терапии, выявлено не было (табл.3).

Таблица 3

Влияние алкогольной зависимости на частоту назначения лекарственных препаратов ВИЧ-инфицированным больным с хронической сердечной недостаточностью

Группа препаратов	Больные с алкогольной зависимостью, n=72		Больные без алкогольной зависимости, n=88		p
	абс.	%	абс.	%	
ИАПФ	18	25,0	25	34,7	0,628
АРА	8	11,1	5	6,9	0,211
Диуретики	25	34,7	27	37,5	0,587
Бета-блокаторы	14	19,4	10	13,9	0,154
Спиронолактон	25	34,7	24	33,3	0,309
ИПП	17	23,6	24	27,3	0,597
НПВС	35	48,6	29	32,9	0,044*
Цефалоспорины	58	80,55	60	68,2	0,076
Защищенные пенициллины	8	11,1	13	14,8	0,495
Карбапенемы	8	11,1	6	6,8	0,339
Макролиды	46	63,8	39	44,3	0,013*
Флуконазол	14	19,4	9	10,2	0,098
Нитромидазолы	13	18,0	17	19,3	0,838
Ко-тримоксазол	34	47,2	33	37,5	0,215
Препараты железа	6	8,33	14	15,9	0,149
НИОТ	13	18,0	20	2,3	0,467
ННИОТ	2	2,7	3	3,4	0,819
ИП	11	15,3	17	19,3	0,503

Примечание: ИАПФ – ингибиторы АПФ, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ИП – ингибиторы протеазы.

Проведен анализ шансов развития различных осложнений у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией. Выявлено, что наличие алкогольной зависимости в 2,5 раза

увеличивает шансы смерти больных в течение 2 месяцев после поступления в стационар ($p = 0,041$; ОШ = 2,48, ДИ 1,09–5,65). Алкогольная зависимость увеличивает

в 3,5 раза шанс развития асцита (ОШ = 3,549; ДИ 95 % 1,71–7,31), в 2,25 раз – гидроторакса (ОШ = 2,249; 95 % ДИ 1,08–4,70), в 3,5 раза – шанс развития холестаза ($p = 0,002$; ОШ = 3,51; 95 % ДИ 1,58–7,81).

ОБСУЖДЕНИЕ

Алкоголю свойственен кардиотоксический эффект, а регулярное употребление этанола сопряжено с развитием неишемической дилатационной кардиомиопатии, которая обозначается как «алкогольная кардиомиопатия» (АКМП) [1, 6]. В настоящем исследовании показано, что эхокардиографические данные свидетельствуют о значимом преобладании дилатации правого предсердия и левого желудочка в группе больных с алкогольной зависимостью среди всех больных с ХСН, инфицированных ВИЧ, вследствие формирования кардиомиопатии в результате работы нескольких этиологических факторов. АКМП является вторичным поражением сердца на фоне множественной полиорганной патологии, возникающей у лиц, длительно употребляющих алкоголь. Классическое представление АКМП – это дилатированный левый желудочек, нормальная или редуцированная толщина стенок левого желудочка и повышенная масса миокарда левого желудочка [6]. Поражение сердца при ВИЧ-инфекции чаще проявляется дилатацией его полостей [7]. Алкогольная зависимость сопряжена с прямыми и косвенными токсическими эффектами алкоголя на миокард. Прямой токсический эффект провоцируется окислительным стрессом, приводящим к развитию миоцитолита и некроза кардиомиоцитов, а косвенный – апоптозом и повышенной напряженностью нейрогуморального метаболизма, что приводит к развитию кардиомиопатии и ХСН [8–10]. В нашем исследовании установлено снижение содержания белка-антиоксиданта трансферрина в сыворотке крови больных с алкогольной зависимостью. Ранее нами было установлено, что антиоксиданты церулоплазмин и глутатион являются мишенью для действия этанола, их концентрация в сыворотке крови значительно повышается при острой алкогольной интоксикации [11]. Среди алкоголиков наблюдалась значимая отрицательная корреляция между фракцией выброса и потреблением алкоголя в течение жизни и положительная корреляция между массой миокарда левого желудочка и пожизненным потреблением алкоголя [12]. Зачастую АКМП сопровождается дефицитом тиамина, что сопровождается увеличением сердечного выброса и снижением периферического сосудистого сопротивления, формируя гипердинамический вариант кардиомиопатии с высоким сердечным выбросом, в дальнейшем ведущий к дилатации полостей сердца, прежде всего левых отделов. Но если не успевает сформироваться дефицит витамина В1, то развивается АКМП со сниженным сердечным выбросом и системной вазоконстрикцией [8]. Отдельно выделяют «пивное сердце» у любителей частого употребления пива, характеризующееся развитием дилатационной кардиомиопатией и тяжелым ин-

терстициальным нефритом [8]. При АКМП часто возникает нарушение контрактильной функции обоих желудочков. К дегенеративным процессам в миокарде нередко присоединяются и воспалительные – так проявляется алкоголь-ассоциированный миокардит [13]. При равнозначном длительном употреблении алкоголя у самок-крыс масса миокарда и толщина стенки левого желудочка меньше, чем у самцов, что безусловно указывает на определенные гендерные различия кардиотоксичности алкоголя [14, 15]. Хронический алкоголизм ведет к активации процессов апоптоза в миокарде, главным морфологическим проявлением которого является снижение толщины стенки левого желудочка [16]. Смертность от АКМП очень высока и сравнима с цифрами смертности от прогрессирующей ХСН от других причин и злокачественных аритмий [9, 17]. Не только этанол, но и его главный активный метаболит – ацетальдегид являются активными кардиотоксическими агентами, при этом именно ацетальдегид напрямую повреждает контрактильную функцию, вызывая интенсивный окислительный стресс [9].

Хроническое употребление этанола нарушает функции митохондрий кардиомиоцитов в результате нарушения целостности митохондриальной ДНК, что является следствием дисфункции митохондриальной топоизомеразы [18]. Имеются данные о том, что длительное употребление алкоголя связано с развитием окислительного стресса в кардиомиоцитах либо непосредственно через стимуляцию образования свободных радикалов, либо косвенно через активацию других систем или гормонов, таких как ангиотензин II [19]. Употребление алкоголя влияет на пациентов с уже имеющейся ХСН, так среди лиц с ишемической дисфункцией левого желудочка потребление от 1 до 14 доз алкоголя (или дринков) в неделю было связано с более низким риском смертности на 23% по сравнению с трезвенниками (1 дринок эквивалентен 10 граммам чистого этанола) [20]. Положительное влияние алкоголя на сердечно-сосудистые заболевания может быть опосредовано повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, улучшением чувствительности к инсулину, повышением уровня адипонектина в плазме крови, уменьшением воспаления, улучшением эндотелиальной функции, влиянием на агрегацию тромбоцитов и другие факторы свертывания [21]. Эти множественные эффекты алкоголя могут снизить влияние основных факторов риска сердечной недостаточности, включая инфаркт миокарда и сахарный диабет 2 типа, при употреблении алкоголя от легкого до умеренного [22]. Доказана связь эпизодического тяжелого употребления алкоголя с началом фибрилляции предсердий, что получило в литературе название синдрома «праздничного сердца» [23, 24]. Злоупотребление алкоголем повышает риски развития ишемического и геморрагического инсультов [24].

ХСН и заболевание печени часто и длительно со-

существуют вместе, что связано с тем, что такие системные процессы, как злоупотребление алкоголем, наркотиками, воспаление, аутоиммунные заболевания, инфекции, поражают оба органа, а также из-за сложных сердечно-печеночных взаимодействий, при этом печень получает 25% объема сердечного выброса [25]. В настоящем исследовании показано, что течение ХСН у ВИЧ-инфицированных на фоне алкогольной зависимости сопровождается нарушениями работы печени в виде холестаза, что проявляется повышением уровня общего билирубина и активности гамма-глутамилтранспептидазы, усиливаются проявления синдрома печеночно-клеточной недостаточности, что проявляется тромбоцитопенией, снижением концентрации общего холестерина и трансферрина. Снижение сердечного выброса сопровождается реперфузионным повреждением гепатоцитов, которое парадоксально усугубляется после восстановления доставки кислорода к гепатоцитам. Реперфузионное повреждение печени характеризуется ранней активацией клеток Купфера, поздней активацией полиморфноядерных клеток с развитием «нейтрофильного гепатита», внутриклеточной перегрузкой кальцием, окислительным стрессом, повреждением митохондрий и нарушением микроциркуляции печени [26]. В то же время цирротическая кардиомиопатия присутствует у 50% пациентов с циррозом печени, что проявляется систолической дисфункцией, нарушением диастолической релаксации и электрофизиологическими нарушениями, такими как удлинение интервала QT [27]. Появляется все больше данных, подтверждающих возможную роль печеночного фермента ацетальдегиддегидрогеназы-2 в различных формах сердечной недостаточности [28].

ГГТП является основным из показателей гепатобилиарных заболеваний и чрезмерного употребления алкоголя, однако имеются сведения о связи активности ГГТП с сердечно-сосудистыми заболеваниями [29, 30]. Выявлена положительная связь уровня ГГТП в сыворотке крови с частотой сердечной смерти и инфаркта миокарда у 469 пациентов с ишемией и ангиографически подтвержденной атеросклеротической ИБС [31]. При этом прогностическое значение было особенно очевидным в подгруппе пациентов с многососудистым поражением и инфарктом миокарда в анамнезе. Активность ГГТП коррелирует не только со степенью поражения коронарных артерий, но и с нестабильностью атеросклеротической бляшки, так как активность ГГТП была обнаружена в атероматозных бляшках коронарных и сонных артерий [19]. Патофизиологический механизм, связывающий уровень ГГТП в сыворотке крови и ИБС, — это прооксидантные эффекты ГГТП [30]. В нашем исследовании активность ГГТП была существенно выше в группе больных с алкогольной зависимостью на фоне ХСН и ВИЧ-инфекции.

В клинической практике сложно выделить группу больных исключительно с одним факто-

ром повреждения сердечной мышцы. В нашем исследовании больные имели несколько значимых для кардиомиоцитов хронических повреждающих факторов – это комбинация алкогольной интоксикации и воздействия вируса иммунодефицита человека. К сожалению, АКМП сложно поддается лечению и наиболее действенным методом является трансплантация сердца, что не всегда возможно у лиц, инфицированных ВИЧ. Не существует безопасного количества алкоголя, и пациенты с АКМП должны стремиться к воздержанию, чтобы оптимизировать медикаментозное лечение [3]. Не исключено, что НПВС и макролиды способны утяжелять течение ХСН у лиц, инфицированных ВИЧ и имеющих алкогольную зависимость, данные результаты получены в нашем исследовании. В литературе недостаточно данных по коморбидности ВИЧ-инфекции, ХСН и алкогольной зависимости, существуют лишь единичные исследования.

Злоупотребление алкоголем – фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда, в частности, среди ВИЧ-инфицированных, но не среди людей без ВИЧ [32–34]. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе риска ИБС среди ВИЧ-инфицированных, употребляющих алкоголь, до конца неясны, но однозначно связаны с воспалением [35]. На фоне алкогольной зависимости антиретровирусная терапия и подавление вирусной нагрузки ВИЧ не устраняют повышенный риск ИБС [33] и не возвращают интенсивность воспаления к уровням, предшествующим ВИЧ-инфекции. Хотя очевидно, что алкоголь повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний среди ВИЧ-инфицированных, однако роль алкоголя в повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний заслуживает дальнейшего изучения. Кардиомиопатия является состоянием, этиологией которого могут быть как алкоголь, так и ВИЧ, но степень влияния этих комбинированных воздействий на данную патологию не определена. В целом, злоупотребление алкоголем у ВИЧ-инфицированных способствует усугублению иммунодефицита, интенсификации хронического воспаления и окислительного стресса. При этом больные чаще отказываются от проведения антиретровирусной терапии, у них чаще возникают коморбидные ВИЧ-заболевания и состояния, увеличивающие в конечном итоге смертность [36, 37, 38], что подтверждается и нашими данными – значимом преобладании случаев смерти в течение 2 месяцев после поступления в стационар среди лиц с ХСН и ВИЧ-инфекцией, имеющих алкогольную зависимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алкогольная зависимость является состоянием, утяжеляющим течение ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией, что проявляется более высокими значениями NT-proBNP плазмы крови, более высокими баллами шкалы оценки клинического состояния больных с ХСН в модификации В.Ю. Мареева, при этом ХСН чаще приобретает застойный характер. Эхокардио-

графические данные свидетельствуют о значимом преобладании дилатации правого предсердия и левого желудочка в группе больных с алкогольной зависимостью среди всех больных с ХСН, инфицированных ВИЧ, вследствие формирования кардиомиопатии. Течение ХСН у ВИЧ-инфицированных больных на фоне алкогольной зависимости сопровождается нарушениями работы печени – в 3,5 раза

увеличивается шанс развития холестаза ($p = 0,002$; ОШ = 3,51; 95 % ДИ 1,58–7,81), что проявляется повышением уровня общего билирубина и активности гамма-глутамилтранспептидазы. Наличие алкогольной зависимости в 2,5 раза увеличивает шансы смерти больных с ХСН на фоне ВИЧ-инфекции в течение 2 месяцев после поступления в стационар ($p = 0,041$; ОШ = 2,48, ДИ 1,09–5,65).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось в соответствии со стандартами GCP и стандартами Хельсинской декларации.

Информированное согласие на участие в клиническом исследовании получено у всех участников.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval

The study was conducted in accordance with the standards of the GCP and the standards of the Declaration of Helsinki.

Informed consent for participation in the clinical trial was obtained from all participants.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Roerecke M. Alcohol's Impact on the Cardiovascular System. *Nutrients*. 2021;13(10):3419. <https://doi.org/10.3390/nu13103419>.
2. Cífková R, Krajčoviechová A. Alcohol and cardiovascular disease: Position Paper of the Czech Society of Cardiology. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27 Suppl:S6–S9. <https://doi.org/10.21101/cejph.a5998>.
3. Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Stud Alcohol*. 2002;63(2):179–186. <https://doi.org/10.15288/jsa.2002.63.179>.
4. Samet JH, Phillips SJ, Horton NJ et al. Detecting alcohol problems in HIV-infected patients: use of the CAGE questionnaire. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(2):151–155. <https://doi.org/10.1089/088922204773004860>.
5. Kelso NE, Sheps DS, Cook RL. The association between alcohol use and cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2015;41(6):479–488. <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1058812>.
6. Andersson C, Schou M, Gustafsson F, Torp-Pedersen C. Alcohol Intake in Patients With Cardiomyopathy and Heart Failure: Consensus and Controversy. *Circ Heart Fail*. 2022;15(8):e009459. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009459>.
7. Горячева О.Г., Козиолова Н.А., Терехина Н.А. ВИЧ-ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):148–154. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-148-154>.
8. Koziołova NA, Goryacheva OG, Terekhina NA. HIV-associated cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):148–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-148-154>.
9. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: The result of dosage and individual predisposition. *Herz*. 2016;41(6):484–493. <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4469-6>.
10. Fernández-Solá J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020;12(2):572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>.
11. Терехина Н.А., Терехин Г.А., Жидко Е.В. с соавт. Анализ проницаемости эритроцитарных мембран и активности ферментов холестаза при острой алкогольной интоксикации и обострении хронического панкреатита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;59(9):132.
12. Terekhina NA, Terekhin GA, Zhidko EV et al. Analysis of the permeability of erythrocyte membranes and the activity of cholestasis enzymes in acute alcohol intoxication and exacerbation of chronic pancreatitis. *Clinical laboratory diagnostics*. 2014;59(9):132. (In Russ.)
13. Терехина Н.А., Жидко Е.В., Терехин Г.А., Горячева О.Г. Окислительная модификация белков и показатели антиоксидантной защиты при острой алкогольной интоксикации. *Медицинский алфавит*. 2017;4(28):53–54.
14. Teryokhina NA, Zhidko EV, Teryokhin GA, Goryacheva OG. Oxidative modification of proteins and indicators of antioxidant protection in acute alcohol intoxication. *Medical alphabet*. 2017;4(28):53–54. (In Russ.)
15. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*. 1989;320(7):409–415. <https://doi.org/10.1056/NEJM198902163200701>.
16. Wilke A, Kaiser A, Ferency I, Maisch B. Alcohol and myocarditis. *Herz*. 1996;21(4):248–257. (In German).
17. Vary TC, Kimball SR, Sumner A. Sex-dependent differences in the regulation of myocardial protein synthesis following long-term ethanol consumption. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(2):R778–787. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00203.2006>.
18. Mouton AJ, Ninh VK, El Hajj EC et al. Exposure to chronic alcohol accelerates development of wall stress and eccentric remodeling in rats with volume overload. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.jymcc.2016.04.010>.
19. Rodriguez A, Chawla K, Umoh NA et al. Alcohol and Apoptosis: Friends or Foes? *Biomolecules*. 2015;5(4):3193–3203. <https://doi.org/10.3390/biom5043193>.
20. Liu R, Sun F, Armand LC et al. Chronic Ethanol Exposure Induces Deleterious Changes in Cardiomyocytes Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(6):2314–2331. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10267-y>.

18. Laurent D, Mathew JE, Mitry M et al. Chronic ethanol consumption increases myocardial mitochondrial DNA mutations: a potential contribution by mitochondrial topoisomerases. *Alcohol Alcohol*. 2014;49(4):381–389. <https://doi.org/10.1093/alc/alu029>.
19. Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights. *Cardiovasc Toxicol*. 2014;14(4):291–308. <https://doi.org/10.1007/s12012-014-9252-4>.
20. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(7):1753–1759. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00625-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00625-2).
21. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10(2):117–120. <https://doi.org/10.1007/s11883-008-0017-z>.
22. Frost L, Vestergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):1993–1998. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.18.1993>.
23. Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(4):427–436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.08.641>.
24. Mukamal K. Alcohol intake and noncoronary cardiovascular diseases. *Ann Epidemiol*. 2007;17(5 Suppl):S8–S12. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.01.003>.
25. Pang J, Wang J, Zhang Y et al. Targeting acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in heart failure—Recent insights and perspectives. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(8):1933–1941. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.10.004>.
26. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart failure and liver disease: Cardiohepatic interactions. *JACC Heart Fail*. 2019;7(2):87–97. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.10.007>.
27. Voiosu AM, Dahan IC, Voiosu TA et al. Prevalence and impact on survival of hepatopulmonary syndrome and cirrhotic cardiomyopathy in a cohort of cirrhotic patients. *Liver Int*. 2015;35(12):2547–2555. <https://doi.org/10.1111/liv.12866>.
28. Laurent D, Edwards JG. Alcoholic cardiomyopathy: Multigenic changes underlie cardiovascular dysfunction. *J Cardiol Clin Res*. 2014;2(1):1022.
29. Seo Y, Aonuma K. Gamma-Glutamyl Transferase as a Risk Biomarker of Cardiovascular Disease — Does It Have Another Face? *Circ J*. 2017;81(6):783–785. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0409>.
30. Терехина Н.А., Терехин Г.А., Жидко Е.В., Горячева О.Г. Окислительная модификация белков, проницаемость эритроцитарных мембран и активность гамма-глутамилтранспептидазы при различных интоксикациях. *Медицинская наука и образование Урала*. 2019;20(4):78–82. EDN: <https://elibrary.ru/xcwgkm>.
- Terekhina NA, Terekhin GA, Zhidko EV, Goryacheva OG. Oxidative modification of proteins, permeability of erythrocyte membranes and activity gamma-glutamyltranspeptidase in various intoxications. *Medical Science and Education of Ural*. 2019;20(4):78–82. EDN: <https://elibrary.ru/xcwgkm>.
31. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation*. 2005;112(14):2078–2080. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.571919>.
32. Freiberg MS, McGinnis KA, Kraemer K et al. The association between alcohol consumption and prevalent cardiovascular diseases among HIV-infected and HIV-uninfected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(2):247–253. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181c6c4b7>.
33. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614–622. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3728>.
34. Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020;12(2):572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>.
35. Armah KA, McGinnis K, Baker J et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin Infect Dis*. 2012;55(1):126–136. <https://doi.org/10.1093/cid/cis406>.
36. Williams EC, Hahn JA, Saitz R et al. Alcohol Use and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Current Knowledge, Implications, and Future Directions. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(10):2056–2072. <https://doi.org/10.1111/acer.13204>.
37. Day E, Rudd JHF. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*. 2019;114(9):1670–1678. <https://doi.org/10.1111/add.14703>.
38. Lazarević AM, Nakatani S, Nesković AN et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1599–1606. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00565-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00565-9).

Информация об авторах**О. Г. Горячева**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
пропедевтики, o.goryacheva@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-3336-229X>

Н. А. Терехина

доктор медицинских наук, профессор,
завкафедрой биохимии, terekhina@list.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0168-3785>

Г. А. Терехин

доктор медицинских наук, профессор,
завкафедрой экстремальной медицины и
товароведения, terehin-ga@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5633-0242>

Information about authors**O. G. Goryacheva**

PhD (Medicine), Associate Professor,
o.goryacheva@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-3336-229X>

N. A. Terekhina

Doctor of Science (Medicine), Professor,
terekhina@list.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0168-3785>

G. A. Terehin

Doctor of Science (Medicine), Professor,
terehin-ga@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5633-0242>

Статья поступила в редакцию 02.11.2023;
одобрена после рецензирования 11.12.2023;
принята к публикации 12.12.2023.

The article was submitted 02.11.2023; approved
after reviewing 11.12.2023; accepted for publication
12.12.2023.

Фебрильные судороги в педиатрической практике: факторы риска, клинические проявления, интенсивная терапия

Ю. В. Быков[✉], А. Н. Обедин, В. В. Фишер, Е. В. Волков, И. В. Яцук

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

[✉] yubikov@gmail.com

Аннотация

Введение. Фебрильные судороги (ФС) – наиболее частая причина судорожных состояний у детей младшего возраста. Изучение методов интенсивной терапии (ИТ) при ФС является актуальным направлением современной педиатрии. **Цель работы** – определение современного состояния проблемы факторов риска, клинических проявлений и неотложной помощи ФС в педиатрической практике. **Материалы и методы.** Авторами проведен поиск и анализ работ, с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, Medscape, по поисковым словам: фебрильные судороги, дети и подростки, интенсивная терапия, антиконвульсанты (febrile seizures, children and adolescents, intensive care, anticonvulsants). Для обзора проанализировано 64 источника. **Результаты и обсуждение.** Факторы риска при ФС могут быть многочисленны, среди основных этиологических причин у детей рассматривают генетическую предрасположенность, вирусные инфекции и вакцинацию. Клинические проявления ФС характеризуются развитием генерализованного тонико-клонического припадка на фоне повышения температуры. Выделяют три основные клинические формы ФС: простые, сложные и фебрильный эпилептический статус (ФЭС). Сбор анамнеза и физикальный осмотр являются основными диагностическими тестами, позволяющими выявить форму ФС и найти источник инфекции. Лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимия крови), электроэнцефалография, нейровизуализационные методы и люмбальная пункция, применяются ограничено, в основном у детей со сложными ФС, при подозрении на инфекционное поражение головного мозга. ИТ в условиях стационара необходима детям с длительными фебрильными судорогами или ФЭС. Препаратами выбора для купирования ФС являются бензодиазепины. Терапевтической эффективностью также обладают производные барбитуровой кислоты и вальпроевая кислота. Антипиретики не влияют на выраженность ФС, не предотвращают рецидивы, а лишь купируют лихорадку. К основным жаропонижающим препаратам, применимым в педиатрической практике при ФС, относят: парацетамол, ибупрофен, нимесулид. ИТ при ФЭС, помимо назначения бензодиазепинов, проводится при помощи внутривенного фосфенитоина, фенобарбитала или леветирацетама. **Заключение.** Оптимизация качества оказания ИТ в педиатрической практике может улучшить терапевтический прогноз при ФС, снизить процент осложнений и летальности.

Ключевые слова: фебрильные судороги, дети и подростки, интенсивная терапия, антиконвульсанты

Для цитирования: Быков Ю. В., Обедин А. Н., Фишер В. В. с соавт. Фебрильные судороги в педиатрической практике: факторы риска, клинические проявления, интенсивная терапия. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):113–123. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-113-123>

Febrile seizures in pediatric practice: Risk factors, clinical manifestations, and intensive therapy

Yu. V. Bykov✉, A. N. Obedin, V. V. Fischer, E. V. Volkov, I. V. Yatsuk

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

✉ yubykov@gmail.com

Abstract

Introduction. Febrile seizures (FS) is the most common type of epileptic seizure experienced by young children. Study of methods of intensive treatment (IT) of FS represents a vital area of research in today's pediatric science. **The aim of this work:** to assess the current approaches to risk factors, clinical manifestations and emergency care for patients with FS in pediatric practice. **Materials and methods.** The authors performed an analysis of publications that were found in the Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, and Medscape databases using the following search terms: febrile seizures, children and adolescents, intensive treatment, anticonvulsants. A total of 64 published sources were chosen for review. **Results and Discussion.** The risk factors for FS may be numerous, with the main etiological causes in children being genetic susceptibility, viral infections and vaccination. The clinical presentation of FS is characterized by the development of a generalized tonic-clonic seizure in the setting of a high body temperature ($\geq 39^{\circ}\text{C}$). FS are subdivided into three main clinical types: simple, complex and febrile status epilepticus (FSE). History taking and physical examination represent the main diagnostic means for determining the type of FS and discovering the cause of infection. Laboratory tests, electroencephalography, neuroimaging studies and lumbar puncture are used on a limited basis, mainly in children with complicated FS accompanied by a brain infection. Hospitalization for IT is necessary if the child has prolonged febrile seizures or FSE. The drugs of choice for relieving FS are benzodiazepines. Barbituric acid derivatives and valproic acid also possess therapeutic efficacy against FS. Antipyretic agents are effective only in relieving the toxic syndrome, but have no effect on the severity of FS and do not prevent relapses. The main antipyretic medications used for treatment of FS in pediatric practice are paracetamol, ibuprofen and nimesulide. Besides benzodiazepines, IT of FSE involves the use of intravenous fosphenytoin, phenobarbital or levetiracetam. **Conclusion.** Improvement of the quality of IT in pediatric practice may improve the therapeutic prognosis in patients with FS and bring down complication and mortality rates.

Keywords: febrile seizures, children and adolescents, intensive care, anticonvulsants

For citation:

Bykov YuV, Obedin AN, Fischer VV et al. Febrile seizures in pediatric practice: Risk factors, clinical manifestations, and intensive therapy. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):113–123. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-113-123>

ВВЕДЕНИЕ

Фебрильные судороги (ФС) являются наиболее частой причиной судорог у детей в возрасте от 3-х месяцев до 6 лет [1–5]. Они определяются как судорожные состояния сопровождающиеся повышением температуры тела без каких-либо других причин или заболеваний, провоцирующих судороги, например: инфекции центральной нервной системы (ЦНС), электролитные нарушения, травма головного мозга или установленная эпилепсия [1, 4, 6, 7]. В настоящее время ФС фиксируются у 3-5% мирового населения детей, при этом заболеваемость ФС в развивающихся странах в детском возрасте может достигать 10 % [2, 3, 8, 9]. Пик распространенности дебюта ФС приходится на второй год жизни ребёнка, а у 90 % детей первые ФС возникают в возрасте 3-х лет [1]. Выделяют два сезонных пика заболеваемости ФС: ноябрь-январь, соответствующий подъёму заболеваемости вирусных инфекций верхних дыхательных путей, и

июнь-август, когда возникают распространённые вирусные желудочно-кишечные инфекции [10, 11]. Некоторые исследования выявили более высокую частоту ФС у мальчиков, хотя другие авторы не обнаружили существенных различий при этой патологии в зависимости от пола [12, 13].

ФС представляют собой серьёзную проблему в педиатрической практике из-за их высокой распространённости у детей раннего возраста, склонности к рецидивам и частой госпитализации [4]. Хотя ФС считаются доброкачественным неврологическим состоянием они могут быть связаны с повышенным риском трансформации в эпилепсию и, реже, с внезапной смертью, причём развитие данных осложнений возрастает с каждым новым рецидивом ФС [9, 14, 15]. Недавние исследования выявили положительную корреляцию между ФС, когнитивным дефицитом и нарушениями памяти у детей [16]. ФС являются частой патологией в рамках неотложной педиатрической помощи [17].

В последние годы улучшилось понимание потенциальных осложнений ФС и методов интенсивной терапии (ИТ) этого состояния [4]. В связи с этим рассмотрение методов ИТ при ФС по-прежнему является актуальным направлением современной педиатрии [17].

Цель работы – определение современного состояния проблемы факторов риска, клинических проявлений и неотложной помощи при ФС в педиатрической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск и анализ отечественных и иностранных работ по изучаемой проблематике, с использованием баз данных Medscape PubMed и eLibrary.ru. Поиск научных источников проводился с помощью поисковых слов: фебрильные судороги, дети и подростки, интенсивная терапия, антиконвульсанты (febrile seizures, children and adolescents, intensive care, anticonvulsants). При поиске источников было найдено 214 работ, опубликованных в высокорейтинговых журналах с 2010 по 2023 гг. После тщательного анализа имеющейся информации для данного научного обзора было отобрано 64 работы, которые четко отвечали цели настоящего исследования. Критерии включения источников в обзор: результаты исследований, в которых представлена информация о факторах риска, клинических проявлениях и неотложной помощи при ФС в педиатрической практике. Критерии невключения статей: результаты работ, в которых были освещены вопросы патологической физиологии, дифференциальной диагностики и профилактики ФС у детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска (Этиология)

Причины ФС – многофакторны [4, 10, 18]. ФС представляют собой неврологическое нарушение, возникающее в результате инфекционного процесса, которое порождает воспалительную реакцию и лихорадку [2, 3, 19, 20]. Повышение температуры вызывает повышение возбудимости нейронов, нарушение нейротрансмиссии, что приводит к судорогам [3, 13, 21]. Отмечено что ФС возникают преимущественно у детей в возрасте до 3-х лет, которые имеют низкий судорожный порог [21]. Сегодня многие исследователи сходятся во мнении, что высота температуры тела играет более важную роль в патогенезе ФС по сравнению со скоростью её повышения (то есть, чем выше температура тела, тем больше вероятность развития ФС) [1, 18, 20, 22]. Вирусные заболевания, некоторые прививки и генетическая предрасположенность являются наиболее распространёнными факторами риска, которые могут повлиять на развитие ФС в условиях лихорадки [18]. Другие факторы риска ФС включают: негативные воздействия внутриутробного развития (курение матери и стресс во время беременности); нахождение ребёнка в отделении ИТ новорожденных более 28 дней; задержка ней-

ропсихического развития (НПР); наличие у родственников первой и второй степени родства ФС в анамнезе [23]. К факторам риска развития ФС также относят низкий уровень кальция, натрия или глюкозы в сыворотке крови, микроцитарную гипохромную анемию, дефицит железа и цинка [24]. Можно заключить, что ФС представляют собой aberrantную физиологическую реакцию на лихорадку у детей, вызванную сложным взаимодействием цитокин-опосредованного нейровоспаления, триггеров окружающей среды и генетической предрасположенности. Таким образом, этиология ФС в детском возрасте имеет множественные причины развития, которые могут вызывать данное патологическое состояние как синергически, так и в виде отдельных триггеров, изучение которых является важным этапом при оказании неотложной помощи. Рассмотрим основные факторы риска развития ФС в детском возрасте более подробно.

Генетика. Определенные гены, которые были идентифицированы как факторы риска синдромов семейной эпилепсии, могут повышать вероятность ФС [18]. Показано, что примерно 30–50 % детей с ФС имеют семейный анамнез эпилепсии [25, 26]. Наличие высокой степени конкордантности ФС среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами указывает на то, что генетические и негенетические факторы вносят существенный вклад в развитие данной патологии [26]. В настоящее время выявлен ряд аутосомно-доминантных генов, ответственных за возникновение ФС, локализующихся на хромосомных локусах: 5q14-15, 19q, 8q13-q21, 2q23-34 [27]. Мутация в гене SCN1A, кодирующего натриевый канал (VGSC) NaV1.1, признана ведущей причиной генетических ФС из-за снижения плотности Na⁺ каналов, влияющего на тормозную нейрональную передачу [28]. Лежащие в основе генетические нарушения могут повысить восприимчивость к факторам риска окружающей среды, в том числе и к высокой температуре [29]. Можно резюмировать, что генетическая основа ФС включает в себя регуляцию различных процессов, в том числе индивидуальную и семейную восприимчивость, модуляцию иммунного ответа, возбудимость нейронов и взаимодействие с экзогенными агентами, такими как вирусы.

Вирусные инфекции. Вирусные инфекции являются наиболее частой причиной лихорадочных заболеваний, связанных с ФС (до 82 % случаев) [20, 23]. Вирусы, чаще всего вызывающие ФС, включают: вирус герпеса человека 6 типа (детская розеола), гриппа, аденовирус и вирус парагриппа [18, 30]. Некоторые клинические исследования показали, что инфекция верхних дыхательных путей была определена как самый распространенный триггер (81,6 %) при ФС, за которым следовали острый гастроэнтерит (15,4 %) и инфекция мочевыводящих путей (3 %) [13, 22]. Среди 108 детей, с вирусным гастроэнтеритом и судорогами, у 49 (45,4 %) был

диагностирован ФС, тогда как у 59 (54,6 %) наблюдались афебрильные судороги [31]. М.И. Нан с соавт. показали, что у 15–20 % детей, госпитализированных по поводу инфекции гриппа А, развиваются ФС [32]. Следовательно, спектр вирусов, которые могут провоцировать ФС, весьма многообразен, однако тип вирусной инфекции не имеет значения для прогнозирования особенностей или будущих рецидивов ФС в детском возрасте.

Вакцинация. Было доказано, что некоторые вакцинные препараты и возраст детей при их введении повышают риск ФС [33]. Например, вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи связана с повышенным риском ФС (10 дополнительных случаев на 10 000 детей в возрасте от 16 до 23 месяцев, и 4 дополнительных случая на 10 000 детей в возрасте от 12 до 15 месяцев) [34]. Причём увеличение риска возникновения ФС наблюдается уже в течение 24 часов после вакцинации [35]. ФС могут также возникнуть после введения комбинированных дифтерийно-столбнячных, анатоксино-коклюшных, пневмококковых конъюгированных вакцин и вакцины против гриппа [36]. Относительный риск развития ФС возможен в течение первых 1–2 дней после вакцинации. Однако, в связи с небольшой распространённостью, поствакцинальные ФС не должны вызывать большого беспокойства, но врачам необходимо учитывать этот риск при обследовании и лечении детей, склонных к судорогам, провоцируемых лихорадкой.

Клинические проявления

ФС обычно возникают в течение первых 24 часов после начала заболевания, часто в течение первого часа после появления лихорадки [1, 37]. Средняя продолжительность ФС составляет 4–7 минут, и только 10–15 % из них продолжаются более 10 минут [38]. У пациентов обычно наблюдается высокая температура тела ($\geq 39^\circ\text{C}$) [4, 38]. У детей ФС могут развиваться в любой момент лихорадочного заболевания, а максимальный уровень лихорадки может появляться уже после судорог [2]. Признаки и симптомы ФС включают: потерю сознания, нарушение ритма дыхания, бледность или цианоз, пену изо рта, заведение глазных яблок или фиксированный взгляд [2, 39]. ФС в основном носит генерализованный характер, но примерно в 5 % случаев ФС имеют бессудорожные проявления, сопровождающиеся потерей сознания, атонией или цианозом [10]. Потеря сознания во время приступа ФС является постоянным признаком [39]. После припадка может возникнуть постиктальный период сонливости, возбуждения или спутанности сознания продолжительностью до 30 минут [2, 4]. Следовательно, клинические проявления ФС представляют собой классический тонико-клонический приступ, с обязательным симптомом в виде повышения температуры тела ($\geq 39^\circ\text{C}$), который может иметь свои клинические особенности. В связи с этим, ФС у детей подразделяются на три типа: простые, сложные или фебрильный эпилептиче-

ский статус (ФЭС) в зависимости от продолжительности, физических характеристик и характера рецидивов [5, 12, 32, 37].

Простые фебрильные судороги. Простые ФС длятся около 15 минут и вызваны единичной инфекцией (например, желудочно-кишечной) [12, 26]. Простые ФС, составляют от 70 до 85 % всех ФС и обычно не имеют долгосрочных негативных последствий для ЦНС ребёнка [2, 40]. По данным литературы, возникновение типичных ФС в возрасте до 7 месяцев встречается довольно редко [26]. Начало этой формы ФС чаще происходит в возрасте до 3-х лет, с пиком между 18 и 24 месяцами [26]. Для простых ФС характерны генерализованные тонико-клонические судороги без фокального компонента, которые, как правило, разрешаются спонтанно [2, 4, 26]. Рецидивов в течение 24 часов не бывает [2, 26]. Почти все дети с простыми ФС имеют благоприятный прогноз, в отношении возникновения последующих эпилептических припадков [41]. Таким образом, простые ФС определяются как генерализованные судороги до 15 минут, возникающие один раз в течение 24 часов у ребёнка с лихорадкой, у которого нет внутричерепной инфекции, метаболических нарушений или эпилепсии в анамнезе.

Сложные фебрильные судороги. Продолжительность сложных ФС составляет от 15 до 30 мин., при этом за один эпизод лихорадки происходит более одного приступа (два и более) [2, 4, 12]. Встречается очаговая неврологическая симптоматика, при которой поражается, например, только одна сторона тела или одна конечность [4]. В течение 1 часа или более, полного восстановления ребёнка, как правило, не происходит. Сохраняются постиктальные неврологические симптомы в виде «паралича Тодда» [2]. Простые ФС являются доброкачественными, тогда как сложные ФС и ФЭС с большей вероятностью будут иметь высокий риск развития злокачественной неврологической патологии, например, височной эпилепсии [12].

Фебрильный эпилептический статус. ФЭС, наиболее тяжёлый тип сложных ФС, представляет собой непрерывные или интермиттирующие ФС без восстановления сознания в межприступном состоянии в течение более 30 минут [4, 12, 42]. Показано, что 5,8 % ФС соответствуют критерию ФЭС среди всех сложных ФС, что составляет около 25% всех эпизодов детского эпилептического статуса, причём более двух третей случаев приходится именно на 2-х летний возраст [10, 42]. ФЭС может возникнуть менее чем у 10 % детей во время первого фебрильного приступа [6, 22]. У детей с ФЭС чаще наблюдаются аномалии гиппокампа и они подвергаются повышенному риску последующего развития ФЭС [4]. ФЭС связан с повышенным риском последующего эпилептического статуса и дальнейших неврологических осложнений, включая эпилепсию и когнитивную дисфункцию [26]. До 41 % детей с ФЭС в будущем возникают повторные ФС, что увеличивает

риск других негативных исходов [20].

Можно сделать вывод, что существует достоверно более высокая распространенность простых ФС по сравнению со сложными формами и лишь в некоторых случаях возникают проявления ФЭС. У большинства детей прогноз при ФС благоприятный.

Диагностика

Сбор анамнеза и физикальный осмотр. Обследование детей с ФС следует начинать со сбора анамнеза и физического обследования для определения причины лихорадки [1, 43]. Ключевые особенности анамнеза включают: выяснение характера и продолжительности судорожного эпизода, личный или семейный анамнез по судорогам и эпилепсии, наличие у ребёнка острых инфекционных заболеваний, недавнее применение антибиотиков и статус иммунизации против *Haemophilus influenzae* типа В и *Streptococcus pneumoniae* [4, 10, 18].

Проводится тщательное физическое обследование [4]. Выпуклая эритематозная барабанная перепонка, мясистый красный зев, увеличенные и гиперемизированные миндалины, наличие кожной сыпи - могут указывать на источник лихорадки [4]. Оценивается уровень сознания, мышечный тонус и сила, а также наличие менингеальных знаков [4, 10]. У ребёнка младшего возраста с ФС необходимо исключить наличие менингита, симптомы которого в данном возрасте могут быть выражены минимально [10, 18]. Обращают внимание на такие признаки менингита, как: раздражительность, повышенная чувствительность к раздражителям, включая тактильные, ригидность затылочных мышц, выбухание или напряжение родничка (у детей до одного года), а также положительные симптомы Брудзинского или Кернига [1, 4]. Следует также отметить наличие очаговых неврологических признаков или паралича Тодда (т.е. постиктальную слабость или паралич, обычно на одной стороне тела) [43].

Клиническая оценка должна быть сосредоточена в первую очередь на выявлении инфекции, вызывающей лихорадку.

Диагностические исследования. Детям с простыми ФС, обычно требуются только основные лабораторные тесты - общий анализ крови и мочи. Иные лабораторные исследования, нейровизуализация или электроэнцефалография (ЭЭГ) рутинно не используется [18]. Решения о диагностическом тестировании в основном принимаются у детей со сложными ФС и ФЭС [18, 44]. ФЭС особенно должен вызвать подозрение на серьезную бактериальную инфекцию, внутричерепные нарушения или отравление токсическими веществами [44].

Лабораторные исследования. Для решения вопроса о назначении антибактериальной терапии, необходимо проведение общего анализа крови. Определение электролитов сыворотки, уровня кальция, магния, фосфора в крови обычно не рекомендуются для диагностики ФС, поскольку они не

изменяют тактику лечения этой экстренной неврологической патологии [1, 10, 45]. Лабораторные исследования при ФС следует проводить только в том случае, если на необходимость этих исследований указывают другие клинические признаки, такие как длительная постиктальная сонливость или подозрение на бактериемию [45]. Нарушение психического статуса между или после приступов должно потребовать обследования на предмет гипогликемии и нарушений электролитного баланса [1, 18]. Дальнейшие лабораторные исследования пациентов необходимо проводить индивидуально и основываться на анамнезе и результатах физикального обследования [1, 10].

Электроэнцефалография. ЭЭГ имеет ограниченную ценность при оценке детей с ФС, поэтому она не считается полезной и рутинной методикой для диагностики данного патологического состояния [10, 18, 45]. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что рутинная ЭЭГ необходима после первого эпизода ФС [10]. Считается, что ЭЭГ должна проводиться детям с наличием факторов риска эпилепсии: задержка нейropsychического развития, семейный анамнез по эпилепсии, сложные ФС [44]. ЭЭГ с большей вероятностью будет изменена у детей старшего возраста с ФС, со сложными ФС или с ранее существовавшими аномалиями развития ЦНС [10]. Хотя ЭЭГ может демонстрировать патологическую активность у 34 % пациентов с ФЭС, отсутствие эпилептиформных паттернов не исключает наличия судорог [45].

Нейровизуализация. Риск внутричерепных нарушений у пациентов с ФС весьма низкий [18]. Американская академия педиатрии не рекомендует проводить рутинную компьютерную томографию (КТ)/магниторезонансную томографию (МРТ) пациентам с простыми ФС [1]. Также нет никаких доказательств в поддержку использования методов нейровизуализации при обследовании ребёнка с дебютом ФС [10]. КТ/МРТ также не требуется при сложных ФС, за исключением случаев, когда при неврологическом обследовании у ребёнка обнаруживается очаговая симптоматика или данная методика необходима для исключения травмы головного мозга [18, 45]. Однако методы нейровизуализации предоставили доказательства того, что повреждение гиппокампа (отёк гиппокампа) может возникать во время длительных и очаговых ФС у детей младшего возраста [10]. Как и в случае с ЭЭГ, КТ/МРТ может рассматриваться в качестве диагностической методики у детей с неврологическими симптомами и у детей с рецидивирующим ФС [10].

Люмбальная пункция. Физикальное обследование имеет решающее значение при принятии решения о проведении люмбальной пункции (ЛП) [18]. Хотя ЛП клинически не показана большинству детей с ФС, наличие менингеальных симптомов, являются показаниями для проведения данной диагностической процедуры в детском возрасте

[1, 18, 45]. ЛП может быть выполнена детям в возрасте 13–18 месяцев при наличии достаточного клинического подозрения на менингит или у ребёнка с ФЭС [45]. У детей младше 12 мес. настоятельно рекомендуется выполнение ЛП, поскольку клинические признаки и симптомы, связанные с менингитом, могут быть минимальными или отсутствовать в этой возрастной группе [10]. У детей, перенесших ФС и ранее получавших лечение антибиотиками, лечение может маскировать признаки и симптомы менингита [10].

Анализ ликвора с большей вероятностью будет изменён у детей, с лихорадкой и судорогами, у которых имеется:

- 1) общемозговые, очаговые неврологические симптомы, особенно менингеальные знаки при физическом и/или неврологическом обследовании, особенно менингеальные знаки;
- 2) сложные ФС;
- 3) визит к педиатру в течение 48 часов до приступа в связи с проявлениями любой вирусной инфекции;
- 4) длительные постиктальные состояния;
- 5) дебют судорог после 3-х летнего возраста [10].

Таким образом, расширенное лабораторно-инструментальное исследование следует проводить детям с признаками и симптомами серьезного сопутствующего, инфекционного заболевания (пневмония или менингит / энцефалит). У детей в возрасте до одного года с первым эпизодом сложных ФС или симптомами, указывающими на внутричерепную инфекцию, следует рассмотреть возможность проведения дальнейших диагностических исследований. Базовое лабораторное обследование должно быть индивидуальным, руководствуясь данными анамнеза и результатами физикального обследования.

Интенсивная терапия

Общие аспекты. В большинстве случаев ФС купируются самостоятельно ещё до госпитализации ребёнка в стационар [1, 4, 18, 46]. ИТ следует начинать, если к моменту прибытия ребёнка в медицинское учреждение судорожные приступы продолжаются [4, 47]. Неотложная помощь также потребует пациентам с длительным фебрильным приступом и ФЭС [48]. В острой фазе терапия в первую очередь направлена на выявление основной причины лихорадки и её симптоматическое лечение [2]. С 1990-х гг. были опубликованы сотни статей по медикаментозному лечению ФС, однако споры на эту тему продолжаются, так как существуют различные взгляды на особенности ИТ при данной патологии [22]. На сегодняшний день авторы сходятся в одном мнении, не существует специфического лечения простых или сложных ФС, кроме лечения основного заболевания, вызвавшего лихорадку [6, 22].

При возникновении ФС в условиях стационара, или при экстренном поступлении ребёнка с данным патологическим состоянием из дома в лечеб-

ное учреждение, он требует обязательной госпитализации в отделение анестезиологии-реанимации [4]. При оказании неотложной помощи, во время судорожного приступа постоянно следует контролировать такие жизненно важные показатели, как: частота дыхания, артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура [4, 48]. Детям с гипоксией показан увлажнённый кислород через носовые канюли, и лицевую маску при показателях $SpO_2 > 92\%$ [4]. С учётом внутривенного введения антиконвульсантов и антипиретиков, ребёнку необходимо обеспечить внутривенный периферический доступ [4]. Противосудорожные препараты назначают при любых тонико-клонических судорогах, продолжающихся более 5 минут [50, 51]. Выбор фармакологической (антиконвульсивной) терапии зависит от лекарственных форм, доступных в разных странах [10]. Нормализация температуры тела не может предотвратить дальнейшие ФС; однако использование жаропонижающих средств может облегчить состояние ребёнка [4].

Таким образом, ребёнка с простыми ФС лучше госпитализировать, даже если он находится в удовлетворительном клиническом состоянии и источник инфекции ясен, потому нельзя исключить повторного эпизода ФС. Большинство эпизодов ФС кратковременны, проходят самостоятельно и не требуют длительного лечения противосудорожными препаратами. У ребенка, у которого при поступлении в отделение ИТ еще наблюдаются судороги, показаниями к назначению противоэпилептических препаратов являются судороги длительностью более 5 минут, ФЭС и рецидивирующие судороги. Госпитализация должна рассматриваться для детей с подозрением на серьезную инфекцию и пациентов с длительными и/или фокальными припадками, особенно если наблюдается задержка восстановления уровня сознания до исходного уровня или остаточная неврологическая симптоматика.

Антиконвульсанты

Бензодиазепины. Лечение бензодиазепинами (БЗД) рассматривается в качестве первичной, но временной стратегии, как симптоматическая терапия, направленная на купирование судорожного синдрома [6]. БЗД необходимо использовать у детей с частыми приступами ФС или при ФС продолжительностью более 10 минут [52]. В настоящее время препаратами выбора являются диазепам (0,1–0,2 мг/кг) или лоразепам (0,05–0,1 мг/кг), эффективность которых доказана при периодическом введении у детей перорально, ректально, внутривенно или интраназально [10, 12, 43, 45, 47]. В Кокрейновском обзоре 2018 года отмечено, что внутривенное введение лоразепама и диазепама имеет одинаковые показатели прекращения приступов и угнетения дыхания в детском возрасте [50].

Диазепам является самым быстродействующим БЗД и быстро проникает через биологические мем-

браны, включая слизистую оболочку прямой кишки и гематоэнцефалический барьер [10]. Суточная доза этого БЗД составляет не более 5 мг для детей до 5 лет; 20 мг – для детей 6-12 лет и 40 мг – для детей старше 12 лет [53]. Если приступ ФС не прекращается при внутривенном введении, через 5 минут введение диазепама повторяют в той же дозировке [1,4, 48]. Основным недостатком диазепама является его короткая продолжительность действия (препарат быстро выводится из организма) [10]. К тому же диазепам вызывает такие побочные эффекты, как: угнетение дыхания, брадикардия, головокружение, сонливость, атаксия и гипотония, что может затруднить диагностику серьезных лихорадочных заболеваний, таких как менингит или энцефалит [12]. Лоразепам обладает более длительным противосудорожным действием, но эффект достигается менее быстро, чем у диазепама [10].

При отсутствии внутривенного доступа диазепам вводят ректально (0,5 мг/кг), буккально (0,5 мг/кг) или интраназально (0,2 мг/кг), мидазолам применяют буккально (0,2 мг/кг) или интраназально (0,2 мг/кг), что является безопасной и эффективной альтернативой [4, 10, 20, 47, 50]. В странах Евросоюза для купирования приступа назначается ректальный диазепам, который быстро всасывается и является хорошим выбором в практике неотложной помощи ФС у детей [53].

Следовательно, лечение БЗД во время эпизодов лихорадки, эффективно снижает частоту рецидивов при условии назначения адекватных доз и минимизации проблем с соблюдением режима лечения. БЗД обычно не используют в качестве профилактики ФС, поскольку было продемонстрировано, что они не снижают риск развития эпилепсии.

Производные барбитуровой кислоты. Для детей с более высоким риском развития эпилепсии (т.е. детей с нарушением нейropsychического развития, сложными ФС или семейным анамнезом афебрильных судорог) можно рассмотреть возможность лечения фенobarбиталом [10]. Терапию производными барбитуровой кислоты также можно рассмотреть для детей, у которых дебют ФС произошел в течение первого года жизни, тем более у которых было несколько эпизодов ФС за этот период [10]. В многочисленных контролируемых исследованиях было продемонстрировано, что барбитураты, такие как фенobarбитал, помогают снизить частоту рецидивов ФС при ежедневном применении в дозах, обеспечивающих концентрацию в сыворотке 15 г/мл или выше [9, 10, 47]. Пероральный фенobarбитал применяется в дозе 50–100 мг в сутки (3–5 мг/кг в сутки) в 2 приема с 12-часовым интервалом в течение лихорадки и несколько дней после нее [53]. Фенobarбитал, имеющий много тяжелых побочных эффектов, практически безопасен при столь кратковременном приеме [53]. Фенobarбитал, являющийся агонистом рецепторов ГАМК, вызывает такие побочные реак-

ции как: дневная сонливость, расстройство сна, нарушение когнитивных функций, снижение памяти, дефицит внимания и гиперактивность [54].

Вальпроевая кислота. Применение препаратов вальпроевой кислоты в рамках ИТ при ФС рассматривается, когда нет эффекта от введения БЗД [12, 45, 48, 53]. В Российской Федерации применяется депакин для инъекций (один флакон – 400 мг вальпроата натрия, 10–15 мг/кг в сутки разовая доза, средняя суточная доза препарата составляет 20–30 мг/кг) [53]. Применяется депакин хроно в дозе 500–1500 мг в сутки (20–40 мг/кг в сутки) перорально дважды в день [53]. К достоинствам препарата следует отнести отсутствие седативного эффекта, угнетения дыхания, брадикардии, аритмии, артериальной гипотензии [53]. Применение препаратов вальпроевой кислоты ограничено из-за серьезных побочных эффектов, таких как: почечная токсичность, фатальная гепатотоксичность и тромбоцитопения [12]. В доклинических исследованиях и работах с участием показано, что ежедневная терапия вальпроевой кислотой помогает снизить вероятность рецидивов ФС [10, 47].

Жаропонижающие препараты

Несмотря на установленную связь между фебрильным иммунным ответом и ФС, польза от жаропонижающих препаратов обычно ограничивается купированием интоксикационного синдрома и не влияет на риск будущих рецидивов или тяжести заболевания [2, 4, 6, 45, 55]. То есть повышенная температура является эпифеноменом, связанным с другими процессами (иммунологическими и т. д.), которые могут быть ответственны за ФС, поэтому жаропонижающие средства неэффективны для предотвращения повышения температуры во время эпизодов, которые приводят к ФС [2, 56].

Из антипиретиков в неотложной помощи ФС у детей наиболее часто применяют парацетамол или ибупрофен (таблица № 1) [57]. Некоторые авторы не рекомендуют назначать парацетамол и ибупрофен вместе, поскольку клиническая польза от их совместного использования невелика, и это увеличивает риск передозировки [58]. Парацетамол является одним из наиболее широко применяемых антипиретиков в педиатрической практике в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки [59]. Ибупрофен дозируют из расчета 5–10 мг/кг массы тела, не чаще 4 раз в сутки [59]. Только одно рандомизированное контрольное исследование в Японии показало, что парацетамол назначенный ректально может снизить риск рецидива ФС в пределах одного и того же эпизода лихорадки [60]. В недавнем Кокрейновском систематическом обзоре авторы сделали вывод, что использование парацетамола и ибупрофена не принесло никакой пользы при лечении ФС у детей [61]. При применении парацетамола существуют риски гепатотоксичности, метаболического ацидоза, почечной или дыхательной недостаточности; или развитие коматозного состояния

при приеме ибупрофена в случае передозировки или при наличии других факторов риска [10].

Нимесулид – препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств с мощным жаропонижающим действием, который применяется в качестве антипиретика при ФС из расчёта 1,5-2 мг/кг, исключая пациентов первого года жизни и т.д. и при необходимости назначают 2–3 раза в сутки [59].

Применяются нурофен в суспензии в дозе 5-10 мг/кг каждые 6-8 ч, максимально до 300 мг в сутки; эффералган в ректальных свечах [53]. Использование ацетилсалициловой кислоты у детей грудного и раннего возраста не рекомендуется, так как сопряжено с потенциальным риском развития синдрома Рея (острой токсической энцефалопатии с жировой дегенерацией головного мозга и печени) [59].

Таблица 1

Жаропонижающие препараты, обычно используемые для лечения детей с ФС, поступающих в отделение неотложной помощи [2]

Препарат	Дозировка, мг/кг	Путь введения	Частота	Максимальная частота введения	Показания
Парацетамол	12	Перорально, ректально или в/в	Каждые 4-6 часов	5 раз в течение 24 часов	Лихорадка у детей с фебрильными судорогами
Ибупрофен	5-10	Перорально	Каждые 6-8 часов	4 раза в течение 24 часов	Лихорадка у детей с фебрильными судорогами, при отсутствии признаков обезвоживания

При высокой лихорадке показано введение литических смесей внутримышечно (анальгетик + но-шпа + антигистаминный препарат). В тяжелых случаях назначают кортикостероидные гормоны [53].

Для снижения температуры тела широко рекомендуются физические методы охлаждения: обтирание тела прохладной водой, растирание спиртовым раствором, раздевание ребёнка, проветривание помещения и т.д. [27]. Однако, применение жаропонижающих средств считается более предпочтительным, чем использование физических методов охлаждения [27]. Следует подчеркнуть, что у детей с ФС целесообразно добиваться снижения температуры тела, даже когда ее уровень не достиг фебрильных значений, и регистрируется в пределах фебрильных цифр (от 37,5°C до 38°C) [59].

Можно сделать вывод, что жаропонижающие препараты купируют лихорадку, но не эффективны в предотвращении ФС в детском возрасте. Существуют недостаточные данные о возможной роли антипиретиков в предотвращении рецидива ФС в пределах одного и того же эпизода лихорадки. Очевидно, что антипиретическая профилактика не играет никакой роли в предотвращении ФС во время отдаленных эпизодов лихорадки.

Интенсивная терапия фебрильного эпилептического статуса

ФЭС редко прекращается спонтанно, и для лечения часто требуется более одного противоэпилептического препарата (табл. 2) [1, 62]. Любому ребенку с ФЭС следует назначать ректальный или внутривенный диазепам или внутривенный лоразепам [4, 6, 22, 45]. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании с участием 273 детей (в возрасте от 3 мес. до 17 лет) с ФЭС пациенты были рандомизированы для приема либо 0,2 мг/кг диазепама ($n = 140$), либо 0,1 мг/кг лоразепама ($n = 140$) [63]. Прекращение ФЭС на 10 мин. без рецидива в течение 30 мин. отмечалось у 101 из 140 (72,1 %) в группе диазепама и у 97 из 133 (72,9 %) в группе лоразепама с абсолютной эффективностью. Если судороги продолжаются в течение 10–15 мин., необходимо внутривенно ввести фосфенитоин в дозе 20 мг [4]. Существуют также рекомендации по интраназальному введению мидазолама у детей с ФЭС [6, 22]. Другой вариант лечения ФЭС – внутривенное введение фенobarбитала в дозе 20 мг/кг, вальпроовой кислоты в дозе 20–40 мг/кг или леветирацетама 20–60 мг/кг [4, 64]. Если данные дополнительные мероприятия не принесли терапевтического успеха, рекомендуемыми окончательными мерами являются интубация трахеи с последующим переводом на искусственную вентиляцию лёгких и проведение общей анестезии.

Таблица 2

Препараты, используемые для лечения ФЭС [1]

Препараты первой линии (дозу можно повторить через 5 минут)	Препараты второй линии
Лоразепам 0,1 мг/кг в/в. Максимальная доза 4 мг.	Леветирацетам 20–60 мг/кг в/в. Максимальная доза 4500 мг.
Диазепам 0,2 мг/кг в/в. Максимальная доза 10 мг.	Фосфенитоин 20 мг в/в. Максимальная доза 1500 мг.
Если внутривенного доступа нет	Вальпроат натрия 20–40 мг/кг в/в.
Мидазолам 0,3–0,5 мг/кг буккально, или 0,2 мг/кг интраназально, или 0,1–0,2 мг/кг в/м. Максимальная доза 10 мг.	Фенобарбитал 20 мг/кг в/в. Максимальная доза 1 грамм.
Диазепам 0,5 мг/кг буккально, или 0,2 мг/кг интраназально, или 0,5 мг/кг ректально. Максимальная доза 20 мг.	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФС являются наиболее частым типом судорог у пациентов детского возраста. У большинства детей при данной патологии прогноз является благоприятным, и лишь у немногих развиваются долгосрочные проблемы со здоровьем. Чтобы избежать злоупотребления диагностическими тестами и лечением, педиатры, неврологи и анестезиологи-реаниматологи должны быть надлежащим образом информированы о современных диагностических и терапевтических алгоритмах при ФС. Более глубокое понимание практических аспектов ИТ при данной патологии, позволит улучшить терапевтические результаты и снизить процент осложнений, в том числе и долгосрочно-го характера.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не применима.

Информированное согласие не требуется.

стеziологи-реаниматологи должны быть надлежащим образом информированы о современных диагностических и терапевтических алгоритмах при ФС. Более глубокое понимание практических аспектов ИТ при данной патологии, позволит улучшить терапевтические результаты и снизить процент осложнений, в том числе и долгосрочно-го характера.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not applicable.

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Eilbert W, Chan C. Febrile seizures: A review. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2022;3(4):e12769. <https://doi.org/10.1002/emp2.12769>.
2. Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Management of pediatric febrile seizures. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(10):2232. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102232>.
3. Mosili P, Maikoo S, Mabandla MV, Qulu L. The Pathogenesis of Fever-Induced Febrile Seizures and Its Current State. *Neurosci Insights* 2020;15:2633105520956973. <https://doi.org/10.1177/2633105520956973>.
4. Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context* 2018;7:212536. <https://doi.org/10.7573/dic.212536>.
5. Biltz S, Speltz L. Febrile Seizures. *Pediatr Ann* 2023;52(10):e388–e393. <https://doi.org/10.3928/19382359-20230829-03>.
6. Xixis KL, Samanta D, Keenaghan M. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing; 2023.
7. Paul SP, Eaton M. At a glance: Febrile convulsion in children. *J. Fam. Health Care*. 2013;23:34–37. PMID: 23540007.
8. Patel N, Ram D, Swiderska N et al. Febrile seizures. *BMJ*. 2015;351:h4240. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4240>.
9. Faraji Gavani L, Laghousi D, Sarbakhsh P et al. Comparing the effect of intermittent diazepam and continuous phenobarbital in preventing recurrent febrile seizures among children under 6 years old: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2023;28(1):38. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_1114_21.
10. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr*. 2014;57(9):384–395. <https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.9.384>.
11. Mikkonen K, Uhari M, Pokka T et al. Diurnal and seasonal occurrence of a febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2015;52(4):424–427. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.001>.
12. Seinfeld S, Pellock JM. Recent research on febrile seizures: a review. *J Neurol Neurophysiol*. 2013;4(165):19519. <https://doi.org/10.4172/2155-9562.1000165>.
13. Tarhani F, Nezami A, Heidari G, Dalvand N. Factors associated with febrile seizures among children. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;75:103360. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103360>.
14. Gould L, Delavale V, Plovnick C et al. Are brief febrile seizures benign? A systematic review and narrative synthesis. *Epilepsia*. 2023;64(10):2539–2549. <https://doi.org/10.1111/epi.17720>.
15. Dreier JW, Pedersen CB, Cotsapas C, Christensen J. Childhood seizures and risk of psychiatric disorders in adolescence and early adulthood: A Danish nationwide cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(2):99–108. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30351-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30351-1).
16. Patterson KP, Barry JM, Curran MM et al. Enduring memory impairments provoked by developmental febrile seizures are mediated by functional and structural effects of neuronal restrictive silencing factor. *J. Neurosci*. 2017;37(14):3799–3812. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3748-16.2017>.
17. Cheng A, Xiong Q, Wang J et al. Development and validation of a predictive model for febrile seizures. *Sci Rep*. 2023;13(1):18779. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45911-9>.
18. Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician*. 2019;99(7):445–450. PMID: 30932454.
19. King D, King A. Question 2: should children who have a febrile seizure be screened for iron deficiency? *Arch Dis Child*. 2014;99(10):960–964. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306689>.
20. Cappellari AM, Mariani S, Bruschi G. Febrile seizures and convulsions with mild gastroenteritis: age-dependent acute symptomatic seizures. *Front Pediatr*. 2023;11:1151770. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1151770>.
21. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of risk factors associated with first episode febrile seizure. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(5):SC10–13. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18635.7853>.
22. Yi Y, Zhong C, Wei-Wei H. The long-term neurodevelopmental outcomes of febrile seizures and underlying mechanisms. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1186050. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1186050>.
23. Thébault-Dagher F, Herba CM, Séguin JR et al. Age at first febrile seizure correlates with perinatal maternal emotional symptoms. *Epilepsy Res*. 2017;135:95–101. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.06.001>.

24. Indar Kumar S, Jitender S, Lesa D. Evaluation of Risk Factors associated with First Episode Febrile Seizures. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016;10:10–13. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18635.7853>.
25. Veisani Y, Delpisheh A, Sayehmiri K. Familial history and recurrence of febrile seizures; a systemic review and meta-analysis. *Iran J Pediatr.* 2013;23(4):389–395. PMID: 24427491.
26. Pavone P, Pappalardo XG, Parano E et al. Fever-associated seizures or epilepsy: An overview of old and recent literature acquisitions. *Front Pediatr.* 2022;10:858945. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.858945>.
27. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И., Пак ЛА. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты. Вопросы практической педиатрии. 2010;5(2):66–74. EDN: <https://elibrary.ru/mbdusz>.
Studenikin VM, Tursunkhuzhaeva SS, Shchelkovsky VI, Pak LA. Febrile seizures in children: theoretical and practical aspects. *Questions of practical pediatrics.* 2010;5(2):66–74. EDN: <https://elibrary.ru/mbdusz>.
28. Scalise S, Zannino C, Lucchino V et al. Human iPSC modeling of genetic febrile seizure reveals aberrant molecular and physiological features underlying an impaired neuronal activity. *Biomedicines.* 2022;10(5):1075. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051075>.
29. Haerian BS, Baum L, Kwan P et al. Contribution of GABRG2 polymorphisms to risk of epilepsy and febrile seizure: a multicenter cohort study and meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2016;53(8):5457–5467. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9457-y>.
30. Teran CG, Medows M, Wong SH et al. Febrile seizures: current role of the laboratory investigation and source of the fever in the diagnostic approach. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28(6):493–497. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3182586f90>.
31. Hu MH, Lin KL, Wu CT et al. Clinical characteristics and risk factors for seizures associated with norovirus gastroenteritis in childhood. *J Child Neurol.* 2017;32:810–814. <https://doi.org/10.1177/0883073817707302>.
32. Han MJ, Heo JH, Hwang JS et al. Incidence of Febrile Seizures in Children with COVID-19. *J Clin Med.* 2023;12(3):1076. <https://doi.org/10.3390/jcm12031076>.
33. Francis JR, Richmond P, Robins C et al. An observational study of febrile seizures: the importance of viral infection and immunization. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):202. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0740-5>.
34. Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Lewis E et al. Effect of age on the risk of fever and seizures following immunization with measles-containing vaccines in children. *JAMA Pediatr.* 2013;167(12):1111–1117. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2745>.
35. MacDonald SE, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2014;186(11):824–829. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140078>.
36. Li X, Lin Y, Yao G et al. The influence of vaccine on febrile seizure. *Curr Neuroparmacol.* 2018;16(1):59–65. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170726115639>.
37. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures. *Pediatr Ann.* 2013;42(12):249–254. <https://doi.org/10.3928/00904481-20131122-09>.
38. Sfaiha L, Maaloul I, Kmiha S et al. Febrile seizures: an epidemiological and outcome study of 482 cases. *Chil Nerv Syst.* 2012;28(10):1779–1784. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1789-6>.
39. Paul SP, Blaikley S, Chinthapalli R. Clinical update: Febrile convulsion in childhood. *Community Practitioner.* 2012;85:36–38. PMID: 22866531.
40. Canpolat M, Per H, Gumus H et al. Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey: an assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy. *Seizure.* 2018;55:36–47. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.007>.
41. Wang D, Jiang Y, Hong S et al. Prognostic factors for the recurrence of afebrile seizures after benign convulsions associated with mild gastroenteritis. *Epilepsia.* 2021;62:3068–3075. <https://doi.org/10.1111/epi.17102>.
42. Sharafi R, Hassanzadeh Rad A, Aminzadeh V. Risk factors of febrile status epilepticus. *Iran J Child Neurol.* 2019;13:57–63. PMID: 30598673.
43. Kimia AA, Bachur RG, Torres A, Harper MB. Febrile seizures: Emergency medicine perspective. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(3):292–297. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000220>.
44. Hofert SM, Burke MG. Nothing is simple about a complex febrile seizure: looking beyond fever as a cause for seizures in children. *Hosp Pediatr.* 2014;4(3):181–187. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2013-0098>.
45. Sawires R, Buttery J, Fahey M. A review of febrile seizures: Recent advances in understanding of febrile seizure pathophysiology and commonly implicated viral triggers. *Front Pediatr.* 2022;9:801321. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.801321>.
46. Okubo Y, Handa A. National trend survey of hospitalized patients with febrile seizure in the United States. *Seizure.* 2017;50:160–165. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.06.020>.
47. Tiwari A, Meshram RJ, Kumar Singh R. Febrile seizures in children: A review. *Cureus.* 2022;14(11):e31509. <https://doi.org/10.7759/cureus.31509>.
48. Рахимова С.Р., Мирзаева А.Д., Курбанова Р.Р., Акбаева Н.А. Клинические аспекты фебрильных судорог. *Medicus.* 2021;4(40):29–33. EDN: <https://elibrary.ru/qxmwfz>.
Rakhimova SR, Mirzayeva AD, Kurbanova RR, Kabaeva NA. Clinical aspects of febrile seizures. *Medicus.* 2021;4(40):29–33. EDN: <https://elibrary.ru/qxmwfz>.
49. Cheng A, Xiong Q, Wang J et al. Development and validation of a predictive model for febrile seizures. *Sci Rep.* 2023;13(1):18779. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45911-9>.
50. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:CD001905. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001905.pub3>.
51. Agarwal M, Fox SM. Pediatric seizures. *Emerg Med Clin North Am.* 2013;31(3):733–754. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.04.001>.
52. Myers KA, Scheffer IE, Berkovic SF. ILAE Genetics Commission Genetic literacy series: Genetic epilepsy with febrile

- seizures plus. *Epileptic Disord.* 2018;20:232–238. <https://doi.org/10.1684/epd.2018.0985>.
53. Долинина А.Ф., Громова Л.Л., Мухин К.Ю. Фебрильные судороги у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(3):86–88. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153186-88>.
- Dolinina AF, Gromova LL, Mukhin KYu. Febrile convulsions in children. *Journal of Neurology and Psychiatry named after C.C. Korsakov.* 2015;115(3):86–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153186-88>.
54. Lason W, Chlebicka M, Rejda K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacol Rep.* 2013;65:787–801. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71060-0](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71060-0).
55. Martins M, Abecasis F. Healthcare professionals approach paediatric fever in significantly different ways and fever phobia is not just limited to parents. *Acta Paediatr.* 2016;105:829–833. <https://doi.org/10.1111/apa.13406>.
56. Kopsidas I, Dasoula FE, Kourkouni E et al. Management of children with febrile seizures: a Greek nationwide survey. *Eur J Pediatr.* 2023;182(7):3293–3300. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05004-1>.
57. Paul SP, Kirkham EN, Shirt B. Recognition and management of febrile convulsion in children. *Nurs Stand.* 2015;29(52):36–43. <https://doi.org/10.7748/ns.29.52.36.e9927>.
58. Wragg E, Francis J, Amblium J. Managing pediatric patients with pyrexia. *Emerg. Nurse.* 2014;22:20–23. <https://doi.org/10.7748/en.22.8.20.e1387>.
59. Курбанова Ш.Б., Садыкова Г.К., Кудратов Ш.А. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты (научный обзор). Профилактическая и клиническая медицина. 2015;4(57):95–102. EDN: <https://elibrary.ru/vooiwp>.
- Kurbanova ShB, Sadykova GK, Kudratov ShA. Febrile seizures in children: theoretical and practical aspects (scientific review). *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina = Preventive and clinical medicine.* 2015;4(57):95–102. EDN: <https://elibrary.ru/vooiwp>.
60. Murata S, Okasora K, Tanabe T, Ogino M et al. Acetaminophen and febrile seizure recurrences during the same fever episode. *Pediatrics.* 2018;142:e20181009. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1009>.
61. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;2(2):CD003031. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003031.pub3>.
62. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S et al. FEBSTAT study team. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2014;55(3):388–395. <https://doi.org/10.1111/epi.12526>.
63. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M et al. Pediatric emergency care applied research network (PECARN) lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(16):1652–1660. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2625>.
64. Lawton B, Davis T, Goldstein H et al. An update on the initial management of pediatric status epilepticus. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(3):359–363. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000616>.

Сведения об авторах

Юрий Витальевич Быков

кандидат медицинских наук, доцент,
yubykov@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Александр Николаевич Обедин

доктор медицинских наук, доцент,
volander@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Василий Владимирович Фишер

кандидат медицинских наук, доцент,
vvfisher26@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

Евгений Владимирович Волков

кандидат медицинских наук, доцент,
volkov26@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

Иван Викторович Яцук

кандидат медицинских наук, доцент,
yatsukiv@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>

Information about the authors

Yuri V. Bykov

PhD (Medicine), Associate Professor,
yubykov@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Alexander N. Obedin

Doctor of Science (Medicine), Associate Professor,
volander@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Vasily V. Fischer

PhD (Medicine), Associate Professor,
vvfisher26@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

Evgeny V. Volkov

PhD (Medicine), Associate Professor,
volkov26@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

Ivan V. Yatsuk

PhD (Medicine), Associate Professor,
yatsukiv@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>

Статья поступила в редакцию 14.11.2023;
одобрена после рецензирования 27.11.2023;
принята к публикации 00.11.2023.

The article was submitted 14.11.2023; approved
after reviewing 27.11.2023; accepted for publication
00.11.2023.

Научная статья

УДК 616-01:[618.8:616.4]-0.53.2

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-124-135>

Результаты оценки нейрометаболической и реабилитационной терапии винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом

О. В. Корякина^{1✉}, О. П. Ковтун², Л. Г. Фечина³, В. В. Базарный⁴, А. В. Резайкин⁵^{1, 2, 4, 5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия^{1, 3} Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

✉ koryakina09@mail.ru

Аннотация

Введение. Винкристиновая полиневропатия (ВП) – актуальная проблема при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Эффективных терапевтических стратегий ВП не существует. **Цель работы** – представить результаты оценки нейрометаболической терапии в остром периоде ВП у детей с ОЛЛ и способа виртуальной реабилитации в восстановительном периоде. **Материалы и методы.** В одноцентровом проспективном сравнительном пилотном исследовании участвовало 69 детей с ВП, которым в остром периоде назначали препараты: в группе 1 – пиридоксин, группе 2 – тиоктовую кислоту, группе 3 – инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту. Проанализировали клинико-электрофизиологические показатели до и после медикаментозного лечения. Среди 10 детей с двигательным дефицитом в нижних конечностях в восстановительном периоде ВП выполнили реабилитацию с помощью иммерсивной виртуальной реальности, и сравнили клинические показатели перед началом и после курса. **Результаты.** Выявлено положительное влияние изучаемых препаратов на клиническое состояние пациентов к 30-му дню терапии. В группах 1 и 3 общий балл по шкале NIS-LL сопоставлялся с лёгкой полиневропатией – 4 [2÷8] и 2 [2÷6] баллов, соответственно. Неврологические нарушения в каждой из этих групп сохранялись в течение 19 [14÷25] и 19 [13÷30] дней, что было меньше в отличие от продолжительности симптомов в группе 2 ($p_{1-2} = 0,021$ и $p_{2-3} = 0,046$). В восстановительном периоде ВП до и после виртуальной реабилитации: повысилась мышечная сила в нижних конечностях ($p = 0,025$); снизилась степень выраженности полиневропатии по шкале NIS-LL ($p = 0,003$); улучшилось равновесие по шкале Берга ($p = 0,017$); увеличилась мобильность пациентов по тесту «Функциональная категория ходьбы» ($p = 0,025$) и скорость передвижения по тесту ходьбы с регистрацией времени ($p = 0,008$). **Обсуждение.** Показано улучшение клинических показателей при нейрометаболической терапии и виртуальной реабилитации у детей с ВП. **Заключение.** Получены предварительные результаты эффективности пиридоксина и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты в остром периоде ВП у детей с ОЛЛ и способа виртуальной реабилитации в восстановительном периоде.

Ключевые слова: полиневропатия, винкрестин, острый лейкоз, нейрометаболическая терапия, виртуальная реальность, реабилитация

Для цитирования: Корякина О.В., Ковтун О.П., Фечина Л.Г. с соавт. Результаты оценки нейрометаболической и реабилитационной терапии винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):124–135. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-124-135>

© Корякина О. В., Ковтун О. П., Фечина Л. Г., Базарный В. В., Резайкин А. В., 2023

© Koryakina O. V., Kovtun O. P., Fechina L. G., Bazarny V. V., Rezaikin A. V., 2023

Results of evaluation of neurometabolic and rehabilitation therapy for vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia

O. V. Koryakina^{1✉}, O. P. Kovtun², L. G. Fechina³, V. V. Bazarny⁴, A. V. Rezaikin⁵

^{1, 2, 4, 5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

^{1, 3} Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ koryakina09@mail.ru

Abstract

Introduction Vincristine-induced peripheral neuropathies (VIPN) is a current problem in the management of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). There are no effective therapeutic strategies for VIPN. **The aim of the study** to present the results of evaluation of neurometabolic therapy in the acute period of VIPN in children with ALL and the method of virtual rehabilitation in the recovery period. **Materials and methods** The single-center prospective comparative pilot study involved 69 children with VIPN who were treated in the acute period with the following drugs: group 1 - pyridoxine, group 2 - thioktovic acid, group 3 - inosine + nicotinamide + riboflavin + succinic acid. Clinical and electrophysiological parameters before and after drug treatment were analyzed. Among 10 children with motor deficits in the lower extremities in the recovery period of VIPN, rehabilitation with immersive virtual reality was performed, and the clinical parameters before and after the course were compared. **Results** A positive effect of the studied drugs on the clinical condition of patients by the 30th day of therapy was revealed. In groups 1 and 3 the total score on the NIS-LL scale correlated with mild polyneuropathy - 4 [2÷8] and 2 [2÷6] points, respectively. Neurologic impairment in each of these groups persisted for 19 [14÷25] and 19 [13÷30] days, which was less in contrast to the duration of symptoms in group 2 ($p_{1-2} = 0.021$ and $p_{2-3} = 0.046$). In the VIPN recovery period before and after virtual rehabilitation: muscle strength in the lower limbs increased ($p = 0.025$); the severity of polyneuropathy decreased according to the NIS-LL scale ($p = 0.003$); balance improved according to the Berg scale ($p = 0.017$); and patients' mobility increased according to the Functional Walking Category test ($p = 0.025$) and walking speed according to the time-recorded walking test ($p = 0.008$). **Discussion** Improvement of clinical parameters with neurometabolic therapy and virtual rehabilitation in children with VIPN has been shown. **Conclusion** Preliminary results of the effectiveness of pyridoxine and inosine + nicotinamide + riboflavin + succinic acid in the acute period of VIPN in children with ALL and the method of virtual rehabilitation in the recovery period were obtained.

Keywords: polyneuropathy, vincristine, acute leukemia, neurometabolic therapy, virtual reality, rehabilitation

For citation:

Koryakina OV, Kovtun OP, Fechina LG et al. Results of evaluation of neurometabolic and rehabilitation therapy for vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):124–135. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-124-135>

ВВЕДЕНИЕ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является преобладающим онкологическим заболеванием в детском возрасте, на которое приходится около 30 % всех случаев рака и примерно 80 % от общего числа лейкозов [1, 2]. В последние годы благодаря оптимизации протоколов лечения 5-летняя безобъёмная выживаемость детей достигла 80 % и более [3, 4]. Однако химиотерапевтические препараты вызывают побочные эффекты, что может приводить к серьёзным последствиям, включая формирование инвалидности и снижение качества жизни пациентов [5]. Основным противоопухолевым препаратом, входящим в протоколы лечения ОЛЛ у детей, является винкристин. К распространённым побочным эффектам цитостатика относится полиневропатия, её частота встречаемости может достигать 80 % и более [6, 7]. Винкристиновая полиневропатия (ВП) сопровождается нарушением двигательных, чувстви-

тельных и вегетативных функций, что приводит к развитию изнурительных симптомов, сохраняющихся в течение нескольких месяцев или даже лет после прекращения лечения [8]. Ни один из препаратов среди изучаемых фармацевтических средств не продемонстрировал убедительных доказательств своей эффективности [9]. В настоящее время основной способ лечения ВП заключается в снижении дозы или отмене винкрестина при тяжёлых неврологических проявлениях, что способствует ухудшению прогноза ОЛЛ, поскольку цитостатик относится к жизненно важным препаратам. Таким образом, в фокусе внимания исследователей остается поиск таких терапевтических решений, которые позволят оптимизировать сопроводительное лечение ВП у детей с ОЛЛ.

Цель работы – представить результаты оценки нейрометаболической терапии в остром периоде ВП у детей с ОЛЛ и способа виртуальной реабилитации в восстановительном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы Екатеринбурга (ОДКБ) в период с 2021 по 2023 гг. На первом этапе выполнено одноцентровое проспективное сравнительное пилотное исследование для оценки эффективности нейрометаболических препаратов в остром периоде ВП. Критерии включения пациентов в исследование: установленный на основании клинических и электронейромиографических признаков диагноз ВП; подписанное информированное согласие законными представителями и подростками с 15 до 17 лет. Критерии невключения: наличие противопоказаний к использованию препаратов, отмеченных в инструкциях по их применению; наличие критического состояния, связанного с течением ОЛЛ; факт предшествующей патологии центральной или периферической нервной системы; легкая степень тяжести ВП. Первоначально в исследовательскую группу вошли 102 ребенка с ВП, которых распределили на 3 терапевтические группы с назначением следующих препаратов: в группе 1 – пиридоксин; в группе 2 – тиоктовую кислоту; в группе 3 – инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту. Распределение детей происходило случайным попаданием в терапевтические группы. С целью оценки однотипных проявлений ВП из общего числа больных в анализируемую когорту включили 69 пациентов, имеющих клинически значимые неврологические симптомы, связанные с поражением нижних конечностей (рис. 1).

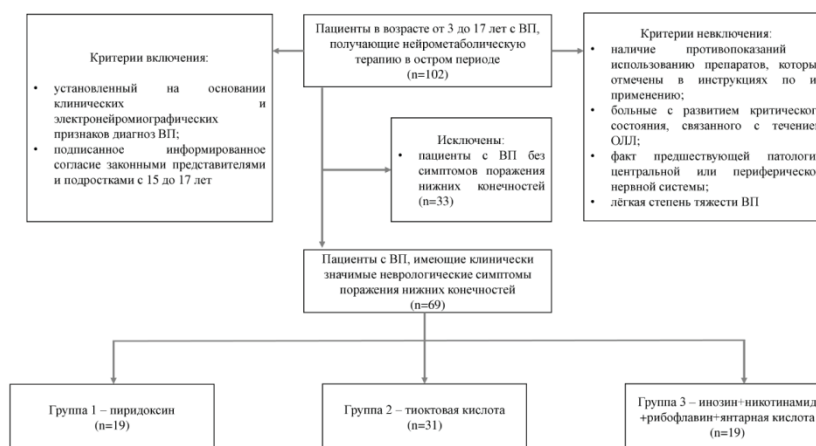


Рис. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в анализируемую группу на первом этапе исследования

Продолжительность наблюдения за детьми на первом этапе исследования составила 3 месяца. При этом после исходной клинко-электрофизиологической оценки выполнены контрольные визиты через 15 дней, 1 и 3 мес. в процессе рутинной клинической практики. На визитах в период лечения оценивали эффективность терапии с помощью комплексной клинической оценки неврологического состояния и безопасность по частоте, характеру нежелательных явлений (НЯ). Основным визитом по исследованию считалось посещение к моменту завершения нейрометаболической терапии (через 1 мес.), когда помимо неврологического осмотра проводилось контрольное электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование.

Описание медицинского вмешательства. После установленного диагноза ВП пациенты группы 1 получали пиридоксин с внутривенным введением раствора для инъекций в дозе 1 мг/кг/сутки; в группе 2 – тиоктовую кислоту с внутривенно капельным введением раствора в дозе 10–15 мг/кг/сутки, но не более 600 мг в день; в группе 3 – инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота с внутривенно капельным введением

критического состояния, связанного с течением ОЛЛ; факт предшествующей патологии центральной или периферической нервной системы; легкая степень тяжести ВП. Первоначально в исследовательскую группу вошли 102 ребенка с ВП, которых распределили на 3 терапевтические группы с назначением следующих препаратов: в группе 1 – пиридоксин; в группе 2 – тиоктовую кислоту; в группе 3 – инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту. Распределение детей происходило случайным попаданием в терапевтические группы. С целью оценки однотипных проявлений ВП из общего числа больных в анализируемую когорту включили 69 пациентов, имеющих клинически значимые неврологические симптомы, связанные с поражением нижних конечностей (рис. 1).

раствора из расчёта 0,5 мл/кг/сутки, максимальная доза составляла не более 10 мл. Продолжительность курса лечения составила 30 дней. Нейрометаболическую терапию проводили на фоне продолженной химиотерапии, включающей винкристин.

Основной исход исследования определяли с помощью оценки клинко-нейрофизиологических данных, используя шкалу Neuropathy Impairment Score–Low Limbs (NIS-LL) и ЭНМГ-исследование, результаты которого сравнивали с общепринятыми нормативными значениями [10, 11]. Сумму баллов по шкале NIS-LL соотносили со степенью тяжести полиневропатии следующим образом: 0–4 балла – отсутствие или лёгкая полиневропатия, 5–13 баллов – умеренная, ≥14 баллов – выраженная [10]. Дополнительно в ходе исследования учитывали все НЯ при их наличии по клиническим проявлениям и лабораторным показателям, которые проводятся всем пациентам в процессе рутинной практики по основному заболеванию.

Пациенты терапевтических групп исходно были сопоставимы по клинко-демографическим характеристикам (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик в терапевтических группах

Показатель	Группа 1 n = 19	Группа 2 n = 31	Группа 3 n = 19	p
Возраст, Ме [Q1÷Q3]	4 [3÷7]	5 [4÷8]	7 [3÷10]	$p_1=0,253$ $p_2=0,093$ $p_3=0,250$
Пол, девочки / мальчики, абс.	8 / 11	16 / 15	11 / 8	0,429
Шкала NIS-LL, балл, Ме [Q1÷Q3]	10 [6÷12]	10 [8÷12]	6 [6÷12]	$p_1=0,176$ $p_2=0,941$ $p_3=0,063$

Примечание: p_1 – при сравнении показателей в группах 1 и 2; p_2 – при сравнении показателей в группах 1 и 3; p_3 – при сравнении показателей в группах 2 и 3.

На втором этапе у 10 детей с ВП в восстановительном периоде проводили реабилитацию с помощью разработанного способа, основанного на применении иммерсивной виртуальной реальности (ВР) [12]. Критерии включения в данную группу были следующие: возраст пациентов старше 7-ми лет; наличие пареза нижних конечностей; подписанное информированное согласие законными представителями. Критерии невключения: декомпенсация по основному заболеванию; эпилепсия или регистрация субклинической эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме; наличие любых нарушений, затрудняющих взаимодействие с системой (снижение остроты зрения, слуха, когнитивный дефицит, психические расстройства и др.). Критерии выбывания: ухудшение состояния, связанного с прогрессированием ОЛЛ; непереносимость способа с появлением выраженных симуляторных расстройств; отказ ребёнка от участия в исследовании.

Продолжительность периода наблюдения за пациентами, включенными на второй этап исследования, составила 3 месяца. Исходно наблюдение за детьми этой группы осуществлялось на первом этапе при проведении нейрометаболической терапии в остром периоде. В последующем в связи с сохраняющимся неврологическим дефицитом, зафиксировав показатели клинической оценки, наблюдали за больными на втором этапе в течение 1 месяца. Основным контрольным визитом по второму этапу считалось посещение к моменту завершения реабилитационной терапии (через 15 дней), когда провели оценку неврологического состояния с помощью всех анализируемых шкал и тестов.

Описание медицинского вмешательства. Сущность разработанного способа реабилитации заключается в его интерактивности, то есть возможности взаимодействия пользователя и виртуальной среды по принципу «восприятие-действие». Во время сеанса пациент полностью погружался в трёхмерное пространство с использованием шлема ВР с эффектом погружения от первого лица и ему предлагались игровые сценарии, стимулирующие повседневные дела с выполнением действий из привычной жизни, которые имеют развлекательный и весёлый характер с соревновательным компонентом. Важный критерий выбора видеоигр – наличие психологически безопасной виртуальной среды без возрастных ограничений.

В качестве базовой комплектации для погружения в искусственную среду применяли аппаратно-программное оборудование, включающее следующие составляющие: шлем ВР (HTC Vive Pro, Китай); трекеры, отслеживающие движения; ноутбук для запуска приложений ВР и наблюдения за действиями пациента в условиях виртуального пространства; поддерживающий пояс (Bazmed, Россия) для контроля за пациентом с целью предотвращения падения. Реабилитационный курс состоял из 6-ти сеансов, которые проводили по одному сеансу в день с интервалом через день. Продолжительность одного занятия составляла 20–30 минут.

Основной исход исследования проводили до и после виртуальной реабилитации с помощью комплексной оценки неврологического статуса по шкалам NIS-LL, Берга [13], тестам «Функциональная категория ходьбы» и «Тест ходьбы с регистрацией времени» [14]. Дополнительные исходы исследования выполняли в конце каждой тренировки для определения НЯ посредством опросника Simulator Sickness Questionnaire «Симуляторные расстройства» [15].

Этическая экспертиза. Допустимость проведения исследования одобрено локальным этическим комитетом ОДКБ (протокол № 69 от 23.11.21г.). От законных представителей пациентов и подростков 15–17 лет получено информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биометрических исследований, представленных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Статистический анализ. Обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы Jamovi (версия 2.3.18). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При этом анализ показал, что большая часть переменных, включенных в исследование, не имели нормального распределения. Поэтому в дальнейшем применяли непараметрическую статистику. Каче-

ственные показатели описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах). Оценку значимости качественных различий проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона (при необходимости с поправкой Йейтса). Совокупности количественных показателей описывали при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1÷Q3]. Для сравнения совокупностей количественных данных использовали тест Манна – Уитни (для независимых переменных) и Вилкоксона (для зависимых переменных). За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. При множественных проверках статистических гипотез выполнялся контроль над ожидаемой долей ложных отклонений согласно методу Бенджамини – Хохберга [16]. С учётом того, что при проверке гипотез непараметрические критерии более грубо определяют уровень статистической значимости,

долю ложных отклонений приняли за 0,1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-электрофизиологическая характеристика ВП

В исследуемой группе детей проведена детализация исходных субъективных и объективных показателей при тестировании нижних конечностей. При анализе жалоб у всех пациентов ($n = 69$) отмечалась мышечная слабость в нижних конечностях, которая привела к нарушению походки у большинства детей, трудностям при подъеме и спускании по лестнице. В 21,7 % ($n = 15$) случаев наблюдалось отсутствие самостоятельной ходьбы. Среди неврологических расстройств со стороны чувствительной сферы одним из частых субъективных симптомов была боль в нижних конечностях, практически каждый второй ребёнок жаловался на парестезии (рис. 2).



Рис. 2. Частота встречаемости неврологических симптомов при винкристиновой полиневропатии у детей исследуемой группы

При объективной оценке неврологических симптомов по шкале NIS-LL отмечено, что у большинства детей 79,3 % ($n = 65$) наблюдалось снижение силы мышц при разгибании в голеностопных суставах. У каждого третьего ребёнка 31,7 % ($n = 26$) выявлено снижение мышечной силы при разгибании пальцев стоп. В 15,8 % ($n = 13$) случаев определено нарушение

функции при сгибании в тазобедренных суставах. При анализе рефлекторной сферы у всех детей зарегистрировано снижение или отсутствие ахилловых рефлексов и у половины пациентов 62,2 % ($n = 51$) – коленных рефлексов. Среди чувствительных нарушений – снижение вибрационной, тактильной и мышечно-суставной чувствительности (табл. 2).

Таблица 2

Результаты объективной оценки неврологических симптомов по шкале NIS-LL

Показатель	Балл, Me [Q1÷Q3]	Количество больных ($n = 69$)	
		абс.	%
Разгибание в голеностопных суставах	4,0 [3,5÷6,0]	51	73,9
Разгибание пальцев стоп	2,0 [2,0÷4,0]	20	28,9
Сгибание в тазобедренных суставах	4,0 [2,0÷4,0]	10	14,5
Ахилловы рефлексы	2,0 [2,0÷4,0]	69	100
Коленные рефлексы	2,0 [2,0÷2,0]	41	59,4
Вибрационная чувствительность	2,0 [2,0÷2,0]	13	18,8
Тактильная чувствительность	2,0 [2,0÷2,0]	7	10,1
Мышечно-суставная чувствительность	2,0 [2,0÷2,0]	8	11,6

В целом при рассмотрении балльной оценки в исследуемой группе детей, полученной по шкале

NIS-LL, в большинстве случаев 71,0 % ($n = 49$) регистрировался балл в диапазоне от 5-и до 13-и.

При этом медианный балл составил 10,0 [6,0÷10,0], что сопоставимо с умеренной полиневропатией. У 29,0% ($n = 20$) детей определялся балл ≥ 14 -и со значением 16,0 [14,0÷17,2] баллов, характеризующий выраженную полиневропатию.

По результатам проведённого ЭНМГ-исследования у всех пациентов выявлены низкие значения амплитуды моторного-ответа (М-ответа) при

стимуляции малоберцовых нервов с обеих сторон: справа – 1,9 [1,2÷2,8] мВ; слева – 1,8 [1,2÷2,6] мВ. Показатели скорости распространения возбуждения (СРВ) на проксимальных и дистальных участках проекции нервов была в пределах нормативных значений. При оценке чувствительных нервов нижних конечностей патологических изменений не выявлено (табл.3).

Таблица 3

Результаты ЭНМГ-исследования у детей с ВП

Оценка моторных волокон		
Исследуемый нерв	Амплитуда М-ответа, мВ (норма > 3,0) Ме [Q1÷Q3]	СРВ, м/с (норма > 40) Ме [Q1÷Q3]
Большеберцовый нерв (справа)	6,0 [4,6÷8,5]	48,7 [44,7÷53,0]
Большеберцовый нерв (слева)	5,8 [3,3÷7,5]	50,6 [47,5÷52,5]
Глубокий малоберцовый нерв (справа)	1,9 [1,2÷2,8]	48,8 [46,5÷51,9]
Глубокий малоберцовый нерв (слева)	1,8 [1,2÷2,6]	47,9 [45,2÷51,3]
Оценка сенсорных волокон		
Исследуемый нерв	Амплитуда ПД S-ответа, мкВ (норма 5,0 – 30,0) Ме [Q1÷Q3]	СРВ, м/с (норма > 40) Ме [Q1÷Q3]
Поверхностный малоберцовый нерв (справа)	9,7 [7,3÷15,0]	46,3 [43,9÷50,4]
Поверхностный малоберцовый нерв (слева)	9,8 [5,6÷15,0]	46,7 [45,1÷50,0]
Икроножный нерв (справа)	9,0 [6,5÷12,0]	45,3 [41,4÷48,8]
Икроножный нерв (слева)	9,2 [6,8÷12,7]	44,3 [40,6÷50,0]

Примечание: М-ответ – моторный ответ, S-ответ – сенсорный ответ, СРВ – скорость распространения возбуждения, ПД – потенциал действия, мВ – милливольт, м/с – метры в секунду, мкВ – микровольт

Нейрометаболическая терапия в остром периоде ВП

Результаты исследования показали, что в группах пациентов, получавших нейрометаболические препараты, после завершения лечения наблюда-

лась положительная динамика с уменьшением степени выраженности полиневропатии по шкале NIS-LL со статистически значимым снижением общего балла во всех терапевтических группах (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ общего балла по шкале NIS-LL в терапевтических группах до и после лечения

Терапевтическая группа	Шкала NIS-LL (балл) Ме [Q1÷Q3]		p
	До лечения	После лечения	
Группа 1	10 [6÷12]	4 [2÷8]	0,001
Группа 2	10 [8÷12]	6 [4÷7]	<0,001
Группа 3	6 [6÷12]	2 [2÷6]	<0,001

Также при сравнительном анализе интегрального показателя по шкале NIS-LL в терапевтических группах на 30-е сутки лечения отмечено, что общий балл в группах, получавших пиридоксин и инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарную кислоту соответствовал лёгкой полиневропатии, в отличие от детей, принимавших тиоктовую кислоту, у которых показатель был сопоставим с умеренной полиневропатией (рис. 3).

Дополнительно нами выявлено, что длительность сохранения неврологических симптомов у пациентов, получавших пиридоксин (группа 1) и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту (груп-

па 3), была практически одинаковой и составила 19 [14÷25] и 19 [13÷30] дней, соответственно. У детей в группе 2 неврологические нарушения сохранялись в течение 28 [15÷45] дней, что статистически значимо отличалось от продолжительности клинических проявлений в группах 1 и 3 (рис. 4).

При сравнительном анализе исходных результатов ЭНМГ-исследования, с данными, полученными при завершении медикаментозной терапии, отмечено, что у пациентов во всех терапевтических группах сохранялось снижение амплитуды М-ответа при стимуляции малоберцовых нервов, которое существенно не изменялось (табл. 5).

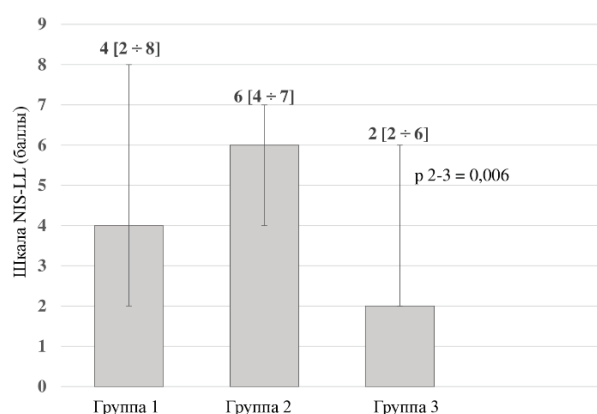


Рис. 3. Сравнительный анализ неврологического дефицита в нижних конечностях по шкале NIS-LL в терапевтических группах на 30-е сутки лечения винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом (общий балл, медиана)

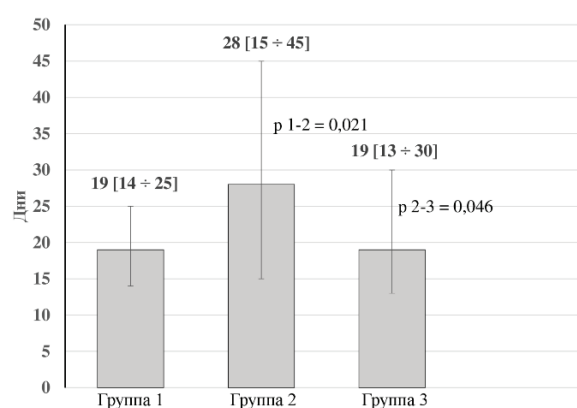


Рис. 4. Сравнительный анализ продолжительности неврологических симптомов винкристиновой полиневропатии в терапевтических группах у детей с острым лимфобластным лейкозом (дни, медиана)

Таблица 5

Сравнительный анализ амплитуды М-ответа малоберцовых нервов у детей в терапевтических группах до и после нейрометаболической терапии

Терапевтическая группа	Амплитуда М-ответа, (норма > 3,0 мВ) Ме [Q1+Q3]				p
	До лечения		После лечения		
	Справа	Слева	Справа	Слева	
Группа 1	2,1 [1,7÷3,1]	2,0 [1,7÷2,2]	2,0 [1,0÷3,2]	2,1 [0,8÷2,3]	$p_1=0,465$ $p_2=0,357$
Группа 2	1,8 [1,0÷2,7]	1,8 [1,1÷2,3]	2,1 [1,2÷2,8]	1,7 [1,3÷2,8]	$p_1=0,754$ $p_2=0,969$
Группа 3	1,9 [1,2÷3,2]	1,9 [1,2÷2,9]	1,7 [0,7÷3,1]	2,2 [1,1÷2,5]	$p_1=0,555$ $p_2=0,645$

Примечание: p_1 - при сравнении показателей правого малоберцового нерва до и после лечения; p_2 - при сравнении показателей левого малоберцового нерва до и после лечения.

Следует отметить хорошую переносимость изучаемых препаратов, и за период наблюдения НЯ терапии выявлено не было.

Реабилитационная терапия в восстановительном периоде ВП

Среди детей с сохраняющимися двигательными нарушениями в восстановительном периоде ВП, проводили курс лечения с помощью способа, основанного на иммерсивной виртуальной реальности (ВР). В исследовательскую группу включили 10 пациентов с признаками периферического пареза нижних конечностей. Для оценки эффективности проводили сравнительный анализ показателей функции нижних конечностей и мобильности пациентов до и после ре-

абилитации. Нами установлено, что под воздействием виртуальной реабилитации отмечалось улучшение по всем используемым шкалам и тестам. Так, у детей наблюдалось увеличение мышечной силы в дистальных отделах нижних конечностей с 3 [3÷4] до 4 [3÷5] баллов шкале Medical Research Council Scale, MRCS ($p=0,025$), снизилась степень выраженности полиневропатии по шкале NIS-LL до 11 [5÷15] баллов. Значимо улучшилось равновесие, о чём свидетельствовало нарастание балла по шкале равновесия Берга до 50 [44÷55] баллов. Соответственно, повысилась категория мобильности пациентов и увеличилась скорость передвижения по результатам проведения теста ходьбы с регистрацией времени (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительный анализ показателей функции нижних конечностей и мобильности пациентов с винкристиновой полиневропатией до и после проведения виртуальной реабилитации

Показатель	До реабилитации Ме [Q1÷Q3]	После реабилитации Ме [Q1÷Q3]	p
Шкала MRCS (балл)	3 (3÷4)	4 (3÷5)	0,025
Шкала NIS-LL (балл)	13 (7÷18)	11 (5÷15)	0,003
Шкала Берга (балл)	45 (41÷52)	50 (44÷55)	0,017
Тест «Функциональная категория ходьбы» (уровень)	4 (2÷5)	5 (3÷5)	0,025
Тест ходьбы с регистрацией времени (метр в секунду)	0,80 (0,12÷0,91)	0,90 (0,20÷1,00)	0,008

НЯ в виде чувства «тошноты», потливости, головокружения, чувства «сухого глаза» и ощущения «расплывчатости» зрения выявлены у 5-ти пациентов, которые возникали после первых сеансов, были незначительные и кратковременные, что не помешало дальнейшему проведению реабилитационного курса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Успехи детской онкологии, связанные с усовершенствованием протоколов лечения, привели к увеличению продолжительности жизни пациентов с ОЛЛ. Это расширило круг вопросов, требующих решений для улучшения качества жизни детей. Одной из актуальных проблем, которая заслуживает внимания, является токсичность химиотерапевтических препаратов. Присоединение побочных эффектов может приводить к инвалидизированным исходам, что обуславливает социальную дезадаптацию после выздоровления от онкологического заболевания [5]. Поэтому изучение и разработка программ сопроводительной терапии осложнений, связанных с химиотерапией, позволит оптимизировать протоколы лечения ОЛЛ для достижения не только максимального противоопухолевого эффекта, но и улучшения общего здоровья излеченных детей.

Винкристин является одним из ключевых препаратов, применяемых для лечения ОЛЛ в детском возрасте [14]. Нейротоксичность относится к его специфическим побочным эффектам и связана с поражением периферической нервной системы [8].

Одна из сложных задач заключается в лечении ВП и в настоящее время эффективных терапевтических стратегий не разработано, поскольку патогенетические закономерности до конца не изучены. Существующие гипотезы, лежащие в основе механизмов развития ВП многочисленны, и включают прямое повреждение аксонов, митохондриальную дисрегуляцию, а также участие факторов роста и цитокинов [7, 8]. Например, в одном из пилотных исследований продемонстрирована корреляция между тяжестью невропатии, вызванной химиотерапией, и дефицитом фактора роста нервов [18]. В некоторых публикациях обсуждается роль активации свободнорадикального окисления в результате изменения функции митохондрий, что вызывает повреждение нервной ткани [19]. Одновременно с этим в ряде исследований отмечен существенный вклад иммунной системы с развитием нейровоспаления, что указывает на значимость нейроиммунного взаимодействия при ВП [20, 21]. Таким образом, наличие сложных молекулярных механизмов затрудняет выбор оптимального препарата для лечения, поэтому проводится активный поиск эффективных лекарственных средств. Причём в основном фармакологические вмешательства изучаются у взрослых и в настоящее время нет доказательной базы, чтобы рекомендовать использование какого-либо медикамента в клини-

ческой практике [22]. В отдельных исследованиях проведена оценка результативности некоторых препаратов у детей с ВП. Одни авторы в рандомизированных контролируемых исследованиях рассматривали глутаминовую кислоту, относящуюся к метаболическим средствам, получив противоречивые выводы [23, 24], другие – показали положительное влияние пиридоксина, описав небольшую группу пациентов [25]. Из-за недостаточных доказательств эффективности медикаментозной терапии, в последние годы обсуждается роль физических упражнений в лечении химиоиндуцированной полиневропатии. В нескольких систематических обзорах и мета-анализах показано, что нефармакологические подходы, включающие реабилитационные программы, относятся к многообещающим, но недостаточно изученным терапевтическим способам лечения [26, 27, 28].

В нашей работе мы представили результаты терапии в остром периоде ВП, используя такие препараты как пиридоксин, тиоктовую кислоту и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту с проведением сравнительного анализа клинико-электрофизиологических показателей в терапевтических группах до и после лечения. Выбор препаратов был обоснован их широким спектром действия в отношении полиневропатии другой этиологии, включая диабетическую, при которой механизм поражения имеет схожие патогенетические звенья [29–31]. Дополнительным основанием послужило наличие безопасного применения этих лекарственных средств в детской практике в предыдущих исследованиях [32–35]. При оценке динамики клинических параметров отмечено улучшение во всех терапевтических группах, что подтверждалось снижением степени выраженности ВП по шкале NIS-LL на 30-ый день лечения. Причём наиболее существенное снижение интегрального балла наблюдалось в группах детей, принимавших пиридоксин или инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту. Также у этих пациентов отмечался более ускоренный процесс восстановления в отличие от больных, которые получали тиоктовую кислоту. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о преобладающей эффективности пиридоксина и инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарной кислоты при ВП у детей, которое мы объясняем тем, что отличительной чертой этих препаратов является способность подавлять активацию воспалительных клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов, которые имеют ключевую роль в развитии ВП [36, 37]. Однако, для подтверждения нашей гипотезы требуется проведение дальнейших исследований. Несмотря на достигнутую клиническую эффективность мы не выявили существенной динамики при сравнении результатов электрофизиологического исследования до и после лечения. Во всех терапевтических

группах сохранялись изменения, определяющие аксональное поражение моторных волокон малоберцовых нервов. Такую диссоциацию мы связываем со стойким характером нарушений в ответ на токсическое воздействие винкристина и отсроченным восстановлением периферических нервов на морфологическом уровне.

В последние годы помимо фармакологического лечения химиоиндуцированной полиневропатии пристальное внимание уделяется нефармакологическим вмешательствам [27]. Следует подчеркнуть, что в научной литературе имеющиеся исследования по изучению физических упражнений у больных с поражением периферических нервов в ответ на химиотерапию неоднородны в отношении исследовательских групп, способов и продолжительности реабилитационных программ. Однако, полученные доказательства применения физической активности демонстрируют высокий потенциал [38]. Одним из перспективных методов реабилитации при различных неврологических расстройствах рассматривается иммерсивная виртуальная реальность (ВР), преимущество которой связывают с мультимодальной сенсорной стимуляцией, что имеет ключевое значение при восстановлении утраченных функций [39]. Исследований по оценке цифровых вмешательств при химиоиндуцированной полиневропатии не проводилось, хотя, некоторые авторы подчёркивают достоинства этой технологии, которая может стать альтернативой традиционным способам лечения [40]. В одной из своих работ мы впервые показали эффективность иммерсивной ВР у ребёнка с последствиями, возникшими в результате развившейся ВП [41]. Это послужило основанием для проведения дальнейшего исследования, которое показало предварительную результативность применения разработанного нами способа в реабилитации 10 детей с признаками поражения нижних конечностей в восстановительном периоде ВП. Причём положительная динамика отмечалась по всем оцениваемым шкалам и тестам. Поскольку в нашем исследовании не было контрольной группы, поэтому однозначное утверждение об эффективности предлагаемого способа невозможно и исключить тенденцию к спонтанному улучшению мы не можем. Однако, несмотря на ограниченный дизайн

работы, полученные обнадеживающие результаты определяют целесообразность проведения крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований по применению современных технологий в комплексе специализированных реабилитационных программ при ВП в детском возрасте.

Ограничения исследования. Среди ограничений исследования на первом этапе следует отметить отсутствие плацебо-контролируемой группы, затрудняющего в полной мере оценить эффективность изучаемых лекарственных средств. Следующим ограничивающим условием является небольшой размер выборки, соответственно, полученные результаты не могут быть экстраполированы на всю генеральную совокупность. Второй этап нашей работы по применению способа реабилитации, основанного на иммерсивной виртуальной реальности, представлен описанием серии клинических случаев. Основным недостатком такого дизайна исследования является отсутствие групп контроля и сравнения, что не позволяет отличить спонтанное улучшение или применение традиционной реабилитации от улучшения вследствие лечения предлагаемым способом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведённом нами исследовании показана предварительная эффективность терапии, заключающаяся в назначении нейрометаболических препаратов в остром периоде и нефармакологического вмешательства в восстановительном периоде ВП у детей с ОЛЛ. Отмечено, что в группах детей, получавших пиридоксин или инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту, достигнуты равноценные результаты, направленные на обеспечение снижения степени выраженности ВП в более ранние сроки, в отличие от пациентов, принимавших тиоктовую кислоту. Авторский способ реабилитации детей в восстановительном периоде ВП, основанный на иммерсивной виртуальной реальности, продемонстрировал улучшение по всем объективным показателям в описании серии случаев. Однако для пополнения доказательной базы об эффективности описанного нефармакологического вмешательства и решения вопроса о его широком применении в клинической практике требуется проведение дальнейших исследований, имеющих высокий уровень доказательности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование проведено при поддержке Уральского государственного медицинского университета.

Этическая экспертиза

Допустимость проведения исследования одобрено локальным этическим комитетом ОДКБ (протокол от 23.11.21 № 69).

Информированное согласие

От законных представителей пациентов и подростков 15–17 лет получено информированное согласие на участие в исследовании.

Благодарности

Авторы выражают признательность и благодарность заведующей отделом функциональной диагностики ОДКБ С.И. Михайловской и врачу функциональной диагностики А.В. Репаковой за помощь в проведении нейрофизиологических исследований.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The study was supported by the Ural State Medical University.

Ethical expertise

The admissibility of the study was approved by the local ethical committee of the CSTC (protocol of 23.11.21 No. 69).

Informed consent

Informed consent was obtained from the legal representatives of patients and adolescents 15–17 years of age to participate in the study.

Acknowledgements

The authors express their gratitude and appreciation to S.I. Mikhailovskaya, Head of the Department of Functional Diagnostics of ODKB, and A.V. Repakova, Doctor of Functional Diagnostics, for their help in conducting neurophysiological studies.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Каприн А.Д., В.В. Старинский В.В., Шахзадов А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022:252 с. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadov AO. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow : P.A. Herzen MNIIOI – branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2022:252 p. (In Russ.).
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73:17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
- Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016;95(4):11–22. Rumyantsev AG. Evolution of acute lymphoblastic leukemia treatment in children. Journal Pediatrics named after G.N. Speransky. 2016;95(4):11–22. (In Russ.).
- Tran TH, Hunger SP. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and precision medicine opportunities. Semin Cancer Biol. 2022;84:144–152. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.10.013>.
- Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. с соавт. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. Современная Онкология. 2015;18(1):55–60. Zueva GE, Valiev TT, Gavrilenko TF et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. Journal of Modern Oncology. 2015;18(1):55–60. (In Russ.).
- Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C et al. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. J Peripher Nerv Syst. 2015;20(1):37–46. <https://doi.org/10.1111/jns.12114>.
- Tay N, Laakso EL, Schweitzer D et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. Front Mol Biosci. 2022;9:1015746. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1015746>.
- Triarico S, Romano A, Attinà G et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) in pediatric tumors: mechanisms, risk factors, strategies of prevention and treatment. Int J Mol Sci. 2021;22(8):4112. <https://doi.org/10.3390/ijms22084112>.
- Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(28):3325–3348. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>.
- Bril V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. Eur Neurol. 1999;41:8–13. <https://doi.org/10.1159/000052074>.
- Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов. М.: Геотар-Медиа; 2022. 80 с. Sanadze AG, Kasatkina LF. Clinical electromyography for practising neurologists. Moscow : Geotar–Media ; 2022: 80 p. (In Russ.).
- Патент № 2789174 Российская Федерация, МПК А61Н 1/00 (2006.01), СПК А61Н 1/00 (2022.08). Способ реабилитации детей с неврологическими осложнениями, связанными с химиотерапией при остром лимфобластном лейкозе: № 2022108586: заявл. 30.03.2022: опубликовано 30.01.2023. Корякина О.В., Москвина Е.Ю., Ковтун О.П., Фечина Л.Г., Казаева А.В.; заявитель УГМУ. — 14 с. Patent № 2789174 Russian Federation, MPC A61H 1/00 (2006.01), SPK A61H 1/00 (2022.08). Method of rehabilitation of children with neurological complications associated with chemotherapy in acute lymphoblast leukaemia: № 2022108586: avv. 30.03.2022: published 30.01.2023. Koryakina OV, Moskvina EYu, Kovtun OP, Fechina LG, Kazaeva AV; applicant USMU. 14 p. (In Russ.).

13. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А. с соавт. Валидация Шкалы баланса Берг в России. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):12–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-12-18>.
- Suponeva NA, Yusupova DG, Zimin AA et al. Validation of a Russian version of the Berg Balance Scale. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):12–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-12-18>.
14. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М : Практическая медицина ; 2018. 696 с. Belova AN. Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery. Moscow : Practical medicine ; 2018. pp. 696. (In Russ.).
15. Ковалев А.И., Меньшикова Г.Я. Векция в виртуальных средах: психологические и психофизиологические механизмы формирования. Национальный психологический журнал. 2015;4(20):91–104. <https://doi.org/10.11621/npj.2015.0409>.
- Kovalev AI, Menshikova GYa. Vection in virtual environments: psychological and psychophysiological mechanisms. National Psychological Journal. 2015;4(20):91–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.11621/npj.2015.0409>.
16. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 1995;57:289–300.
17. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541–1552. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972>.
18. De Santis S, Pace A, Bove L et al. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor. Clin Cancer Res. 2000;6(1):90–95.
19. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Front Mol Neurosci. 2017;10:174. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>.
20. Lees JG, Makker PG, Tonkin RS et al. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Eur J Cancer. 2017;73:22–29. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.006>.
21. Starobova H, Monteleone M, Adolphe C et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 β release. J Exp Med. 2021;218(5):e20201452. <https://doi.org/10.1084/jem.20201452>.
22. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(28):3325–3348. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>.
23. Mokhtar GM, Shaaban SY, Elbarbary NS, Fayed WA. A trial to assess the efficacy of glutamic acid in prevention of vincristine-induced neurotoxicity in pediatric malignancies: a pilot study. J Pediatr Hematol Oncol. 2010;32(8):594–600. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181e9038d>.
24. Bradfield SM, Sandler E, Geller T et al. Glutamic acid not beneficial for the prevention of vincristine neurotoxicity in children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(6):1004–1010. <https://doi.org/10.1002/pbc.25384>.
25. Aydin Köker S, Gözmen S, Demirağ B et al. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience. Neurol Sci. 2021;42(9):3681–3686. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04970-w>.
26. Kanzawa-Lee GA, Larson JL, Resnicow K, Smith EML. Exercise effects on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a comprehensive integrative review. Cancer Nurs. 2020;43(3):E172–E185. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000801>.
27. Tanay MAL, Armes J, Moss-Morris R et al. A systematic review of behavioural and exercise interventions for the prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms. J Cancer Surviv. 2023;17(1):254–277. <https://doi.org/10.1007/s11764-021-00997-w>.
28. Guo S, Han W, Wang P et al. Effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Surviv. 2023;17(2):318–331. <https://doi.org/10.1007/s11764-022-01182-3>.
29. He DD, Gao Y, Wang S et al. Systematic administration of b vitamins alleviates diabetic pain and inhibits associated expression of P2X3 and TRPV1 in dorsal root ganglion neurons and proinflammatory cytokines in spinal cord in rats. Pain Res Manag. 2020;2020:3740162. <https://doi.org/10.1155/2020/3740162>.
30. Ziegler D, Papanas N, Schnell O et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. J Diabetes Investig. 2021;12(4):464–475. <https://doi.org/10.1111/jdi.13401>.
31. Щепанкевич Л.А., Танащян М.М., Николаев Ю.А. с соавт. Болевая форма диабетической полинейропатии: фокус на улучшение качества жизни пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(5):76–79. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905176>.
- Shhepankevich LA, Tanashyan MM, Nikolaev YuA et al. Painful diabetic polyneuropathy: focus on patient's life quality improvement. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(5):76–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905176>.
32. Антонов А.Г., Буркова А.С., Им В.Л., Рогаткин С.О. Эффективность применения цитофлавина в интенсивной терапии недоношенных новорожденных с церебральной ишемией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010;1. [Интернет].
- Antonov AG, Burkova AS, Im VL, Rogatkin SO. Efficiency of using cytoflavin in intensive therapy of premature neonates with cerebral ischemia. Ros Vestn Perinatol Pediat. 2010;1. [Internet]. (In Russ.).
33. Светлова Г.Н., Кураева Т.Л., Ходжамирян Н.Л., Петеркова В.А. Результаты применения Тиоктацида БВ в лечении диабетической периферической сенсомоторной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2007;10(1):36–41. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5913>.
- Svetlova GN, Kuraeva TL, Xodzhamiryan NL, Peterkova VA. Results of the use of Thioktacid BV in the treatment of diabetic peripheral sensorimotor neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2007;10(1):36–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5913>.
34. Измайлова Т.Д., Федорова Н.В., Петричук С.В., Басаргина Е.Н. Митохондриальные нарушения у детей с хронической сердечной недостаточностью: эффекты цитофлавина. Российский педиатрический журнал. 2012;5:19–22.
- Izmailova TD, Fyodorova NV, Petrichuk SV, Basargina EN. Mitochondrial disorders in children with chronic heart failure:

effects of Cytoflavin. Russian Paediatric Journal. 2012;5:19–22. (In Russ.).

35. Малюжинская Н.В., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В. с соавт. Возможности фармакотерапии на преклинической стадии кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа. Фармация и фармакология. 2022;10(1):93–103. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-93-103>.

Malyuzhinskaya NV, Shishimorov IN, Magniczka OV et al. Pharmacotherapy possibilities of cardiovascular autonomous neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus at the preclinical stage. Pharmacy & Pharmacology. 2022;10(1):93–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-93-103>.

36. Li F, Chong ZZ, Maiese K. Navigating novel mechanisms of cellular plasticity with the NAD⁺ precursor and nutrient nicotinamide. Front Biosci. 2004;9:2500–2520. <https://doi.org/10.2741/1412>.

37. He DD, Gao Y, Wang S et al. Systematic administration of B vitamins alleviates diabetic pain and inhibits associated expression of P2X3 and TRPV1 in dorsal root ganglion neurons and proinflammatory cytokines in spinal cord in rats. Pain Res Manag. 2020;2020:3740162. <https://doi.org/10.1155/2020/3740162>.

38. Brett Whalen L, Zachary Wright W, Kundur P et al. Beneficial effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy and sleep disturbance: A review of literature and proposed mechanisms. Gynecol Oncol Rep. 2022;39:100927. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.100927>.

39. Ferreira Dos Santos L, Christ O, Mate K et al. Movement visualisation in virtual reality rehabilitation of the lower limb: a systematic review. Biomed Eng Online. 2016;15(Suppl 3):144. <https://doi.org/10.1186/s12938-016-0289-4>.

40. Axenie C, Kurz D. Role of kinematics assessment and multimodal sensorimotor training for motion deficits in breast cancer chemotherapy-induced polyneuropathy: a perspective on virtual reality avatars. Front Oncol. 2020;10:1419. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01419>.

41. Корякина О.В., Москвина Е.Ю., Ковтун О.П. с соавт. Изучение возможности реабилитации с помощью виртуальной реальности у ребенка с неврологическим осложнением, возникшем на фоне химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(9–2):85–89. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209285>.

Koryakina OV, Moskvina EYu, Kovtun OP et al. Evaluation the effectiveness of immersive VR-assisted rehabilitation in a child with chemotherapy-induced neurological complication in acute lymphoblastic leukemia. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022;122(9–2):85–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209285>.

Сведения об авторах

Оксана Валерьевна Корякина

кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, koryakina09@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

Ольга Петровна Ковтун

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, usma@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Лариса Геннадьевна Фечина

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии и гематологии, fechinalg@mis66.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Владимир Викторович Базарный

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, vlad-bazarny@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Алексей Васильевич Резайкин

кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской физики и цифровых технологий, alexrez@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8665-5299>

Information on the authors

Oksana V. Koryakina

PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of nervous diseases, neurosurgery and medical genetics, koryakina09@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

Olga P. Kovtun

Doctor of Science (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, usma@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Larisa G. Fechina

PhD (Medicine), Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology, fechinalg@mis66.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Vladimir V. Bazarnyi

Doctor of Science (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Central Research Laboratory, vlad-bazarny@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Alexey V. Rezaykin

PhD (Medicine), Associate professor of the Department of Medical Physics and Digital Technologies, alexrez@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8665-5299>

Статья поступила в редакцию 21.11.2023;
одобрена после рецензирования 23.11.2023;
принята к публикации 21.11.2023

The article was submitted 21.11.2023; approved
after reviewing 23.11.2023; accepted for publication
21.11.2023.

Научно-методическая основа обеспечения качества судебно-медицинской экспертизы механической травмы

Оксана Борисовна Долгова^{1✉}, Павел Олегович Ромодановский²

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет

имени А. И. Евдокимова, Москва, Россия

✉ obdolgova@gmail.com

Аннотация

Введение. Механическая травма является наиболее частой причиной насильственной смерти в мире, в том числе в России. Цель исследования – анализ научной, методической литературы и нормативно-правовых документов для оценки возможности применения их в обосновании выводов эксперта. **Материалы и методы.** Для научного обзора отобрано 85 источников за период 26 лет, использованы библиографические базы данных PubMed, ResearchGate, Elibrary. **Результаты и обсуждение.** Закономерности образования и переживания повреждений остаются неизменными, что позволяет использовать результаты научной, методической и практической деятельности по судебно-медицинской травматологии в настоящее время: методики описания повреждений покровных тканей трупа и одежды, правила формулировки судебно-медицинского диагноза, алгоритмы составления экспертных выводов, комплексную оценку биомеханики и характеристики основных морфологических субстратов черепно-мозговой травмы, установленные закономерности разрушения костей скелета при различных видах механического воздействия, результаты исследования патоморфологии внутренних органов, классификацию и особенности травмирования человека хищными животными, положения о взаимодействии острых предметов с различными тканями с точки зрения биомеханики травмы и обоснования морфологических проявлений механизмов травмы, методологию решения экспертных вопросов огнестрельных ран и взрывной травмы, научно обоснованные морфологические критерии непосредственных причин смерти и особенностей танатогенеза при механической травме, медицинскую сущность квалифицирующих признаков вреда здоровью и угрожающих жизни состояний в разные промежутки времени после причинения повреждений. Определена для судебно-медицинской экспертизы перспектива КТ-исследований как одного из видов долговечных объективных вещественных доказательств. **Заключение.** Исследование показывает, что использование научных данных и методических трудов позволяет в каждом случае смертельной механической травмы качественно обосновать и аргументировать судебно-медицинские экспертные выводы. Результаты клинической диагностики являются доказательством по уголовным и гражданским делам, могут сохраняться в течение любого временного промежутка, что определяет перспективу научных исследований по использованию методов клинической диагностики для судебно-медицинской экспертизы.

Ключевые слова качество судебно-медицинской экспертизы, механическая травма, научная основа экспертизы, методическое обеспечение

Для цитирования: Долгова О.Б., Ромодановский П.О. Научно-методическая основа обеспечения качества судебно-медицинской экспертизы механической травмы. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):136-150. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-136-150>

Scientific and methodological basis for ensuring the quality of forensic medical examination of mechanical injury

Oksana B. Dolgova^{1✉}, Pavel O. Romodanovsky²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Moscow State Medical and Dental University named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

✉ obdolgova@gmail.com

Abstract

Introduction. Mechanical injury is the most common cause of violent death in the world, including in Russia. **The purpose of the study** is to analyze scientific, methodological literature and regulatory documents to assess the possibility of using them in substantiating the expert's conclusions. **Materials and methods.** 85 sources were selected for the scientific review over a period of 26 years, bibliographic databases PubMed, ResearchGate, Elibrary were used. **Results and discussion.** The patterns of formation and experience of injuries do not change, this allows us to use the results of scientific, methodological and practical activities in forensic traumatology at the present time: methods for describing injuries to the integumentary tissues of a corpse and clothing, rules for the formulation of a forensic medical diagnosis, algorithms for drawing expert conclusions, a comprehensive assessment of biomechanics and characteristics of the main morphological substrates of traumatic brain injury, established patterns of destruction of skeletal bones under various types of mechanical impact, the results of a study of the pathomorphology of internal organs, classification and features of human injury by predatory animals, provisions on the interaction of sharp objects with various tissues from the point of view of injury biomechanics and substantiation of morphological manifestations of injury mechanisms, methodology for solving expert issues of gunshot wounds and explosive trauma, scientifically based morphological criteria for direct causes of death and features of thanatogenesis in mechanical injury, medical essence of qualifying signs of harm to health and threatening the lives of states at different time intervals after causing damage. The prospect of CT studies as one of the types of long-lasting objective physical evidence has been determined for forensic medical examination. **Conclusion.** The study shows that the use of scientific data and methodological works makes it possible in each case of fatal mechanical injury to qualitatively substantiate and argue forensic expert conclusions. The results of clinical diagnostics are evidence in criminal and civil cases, can be preserved for any time period, which determines the prospect of scientific research on the use of clinical diagnostic methods for forensic medical examination.

Keywords: quality of forensic medical examination, mechanical injury, scientific basis of examination, methodological support

For citation: Dolgova OB, Romodanovsky PO. Scientific and methodological basis for ensuring the quality of forensic medical examination of mechanical injury. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):136–150. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-136-150>

ВВЕДЕНИЕ

Механическая травма – наиболее часто встречающийся вариант насильственной смерти: по данным ВОЗ смертность от травм занимает третье место после смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний, 0,07% населения Земли ежегодно погибает от механической травмы [1]. Статистические показатели смертельного травматизма в Российской Федерации на протяжении многих лет остаются высокими [2], смертельные механические повреждения диагностируются ежегодно у 0,05% населения России [3].

Заключение врача-судебно-медицинского эксперта во всех случаях механической травмы должно содержать обоснованные, аргументированные ответы на вопросы о механизмах и особенностях образования повреждений, их давности, последовательности, прижизненности, причинной связи с

наступлением неблагоприятного исхода, что определяет необходимость в каждом случае смертельной травмы при формулировке выводов использования достижений науки и методических трудов.

Цель исследования – анализ данных научной, методической литературы и нормативно-правовых документов для оценки возможности практического их применения при производстве судебно-медицинских экспертиз смертельной механической травмы в ходе следственных действий и судебных заседаний, определение возможности научного обоснования использования клинических диагностических методов исследования в судебно-медицинских целях как доказательств по уголовным и гражданским делам, не имеющим ограничения по срокам хранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен поиск ревалентных и актуальных ли-

тературных источников за период 26 лет, с учетом действующих положений законодательства Российской Федерации, в том числе научных статей, авторефератов диссертаций, учебных пособий. В результате поиска для итогов научного обзора отобрано и проанализировано 85 источников за период 1995-2021 гг., доказывающих актуальность исследования. Для поиска литературы использованы библиографические базы данных PubMed, ResearchGate, Elibrary. Поиск проведен по совокупности ключевых слов: качество судебно-медицинской экспертизы, механическая травма, научная основа экспертизы, методическое обеспечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При работе в условиях секционного зала предложены к использованию методы и методики описания тела, одежды, повреждений на покровных тканях трупа и одежде, исследования мозгового и лицевого черепа, головного мозга, костно-суставной системы, внутренних органов, конечностей, оценки состояния внутренних органов, включая возможности использования современных технологий – компьютерной томографии, ангиографии и эндоскопии, забора материала для лабораторных исследований, особенности формулировки экспертных выводов [4, 5, 6].

Отсутствие в учреждениях судебно-медицинской экспертизы единого научно-методического подхода к формулировке, структуре, особенностям построения морфологического судебно-медицинского диагноза стало целью подробного представления впервые в 2015 г. правил формулирования судебно-медицинского диагноза с использованием в процессе формулировки основных медицинских понятий (терминов), с учетом унифицированных международных требований [7, 8, 9] – представлено определение травмы как основной и непосредственной причины смерти, примеры ближайших и поздних осложнений травмы первого и второго порядка, их стадийности и морфологической выраженности, порядок оформления медицинского свидетельства о смерти, требования к заключению эксперта и особенности формулировки выводов, алгоритм составления экспертных выводов, их констатирующей и комментирующей (аргументирующей) части; определены критерии сопоставления (сличения) морфологического и клинического диагноза, установления категорий и причин их расхождения, механизмов наступления смерти, особенностей танатогенеза [10, 11, 12].

Для установления причинно-следственных связей в случаях травмы тупыми предметами между наружными повреждениями мягких покровных тканей лица (ссадинами, кровоподтеками, ранами), лицевого скелета и черепно-мозговой травмы при работе в условиях секционного зала, а также при осмотре трупа на месте происшествия, определен перечень признаков-повреждений на основании максимальных и специфических условий

вероятностей [13].

С учетом особенностей повреждений головного мозга комплексно представлена биомеханика травмы головы, характеристика основных морфологических субстратов травмы мозга при различного рода контактных и инерционных нагрузках, установлены принципы дифференциальной диагностики очаговых и диффузных форм повреждения мозга, определены морфометрические показатели объективной диагностики травматического отека мозга в различные сроки посттравматического периода [14], детализирована морфология травмы покровных тканей, черепа, головного мозга и его оболочек, в том числе диффузного аксонального повреждения головного мозга, классифицированы факторы, определяющие патоморфологию повреждений головы, в том числе особенности травмы головы при падении на плоскости, при падении на лестничном марше, при ударах в область головы частями тела человека, представлен анализ роли травм и патологии в генезе внутричерепных кровоизлияний [15, 16, 17, 18, 19].

Определены закономерности разрушения костей черепа при различных видах механического воздействия, в том числе статическом и механическом сдавливании, непосредственно ударах и ударе при падении на плоскости, огнестрельных повреждениях [20, 21] с учетом различных свойств внешнего воздействия, таких как скорость, масса предмета, направление воздействия, а также особенностей строения травмирующего предмета - формы, размеров, характера материала: установлено, что сдавливание головы может быть статическим (медленным, равномерным) и динамическим (ударным), определены закономерности и механизм образования переломов черепа для каждого вида сдавливания, морфологические особенности переломов в зависимости от направления воздействия, твердости травмирующей поверхности и строения черепа; описаны механизмы образования и морфологические особенности переломов черепа в пределах и вне пределов контактной зоны при ударах (под острым и прямым углами) предметами с различными свойствами в участки черепа неодинаковых морфологических и прочностных характеристик; доказана зависимость при падении на плоскости и ударе твердым тупым предметом формирования переломов черепа от разных деформационных процессов; обоснованы закономерности, механизм формирования, морфологические особенности огнестрельных пулевых повреждений черепа, дифференциально-диагностические критерии входного и выходного пулевых повреждений под прямым и острым углом для установления последовательности пулевых повреждений черепа.

Для определения вида и направления внешнего воздействия на область шеи в рамках объективизации данных о механизме образования поврежде-

дений органокомплекса шеи (подъязычная кость, щитовидный и перстневидный хрящи, кольца трахеи) представлены рекомендации по исследованию органов шеи в условиях секционного зала, выделению органокомплекса и его фиксации, дополнительному исследованию с оценкой обнаруженных повреждений [22].

Апробирована и научно обоснована методика, позволившая определить морфологические признаки травмы шейного отдела позвоночника при разных видах механического воздействия, в том числе при травме, полученной при проведении специальных приемов борьбы, создана компьютерная программа алгоритма экспертного исследования, уточнения диагноза и квалификации степени тяжести вреда здоровью при повреждении шейного отдела позвоночника [23, 24]; установлены особенности повреждений позвонков всех отделов, позволяющие определить место пострадавшего на любом сидении в салоне современного легкового автомобиля, имеющего конструктивные особенности интерьера салона, при столкновении транспортного средства с препятствием [25] – особенностями повреждений у водителя объективно доказаны множественные сгибательно-разгибательные переломы II-VI шейных позвонков, у пассажиров переднего сидения – одиночные сгибательно-разгибательные переломы CIV-CVI и одноуровневые компрессионные переломы I-II грудных позвонков, патогномоничными для пассажира центрального заднего сидения являются двойные переломы смежных позвонков в сочетании с многооскольчатыми переломами дужек и отростков CI-CIII с разрывом атлanto-затылочного сочленения.

С целью диагностики механизмов, последовательности, прижизненности и давности образования переломов ребер, на основе анализа общих изменений реберной костной ткани в процессе разрушения и в последующий период определены экспертно-диагностические критерии комплексной оценки травмы грудной клетки тупыми предметами [26]. Установлены диагностические критерии закономерностей деформации и разрушения ребер с учетом формы грудной клетки, вида, направления и очередности внешнего воздействия, представлен векторно-графический анализ переломов ребер при травме тупыми предметами, приведены отличия переломов ребер ударного и компрессионного происхождения, построена модель разрушения кости как твердого биологического тела, описаны критерии давности и прижизненности переломов ребер [27].

Установлены алгоритмы реконструкции черепно-мозговой травмы с наличием субдуральных гематом, предложена оценка роли травмы и патологии в генезе кровоизлияний, описаны источники и варианты субдуральных гематом, локализация и объем гематом в зависимости от источника кро-

вотечения, спонтанные механизмы перераспределения кровоизлияний, алгоритмы построения хронологических моделей развития осложнений сдавления и дислокации головного мозга с гематомами разной давности, представлена характеристика процессов переживания кровоизлияний, количественная морфологическая диагностика давности инкапсулированных и резорбированных субдуральных гематом, прогнозирования их исходов, определены критерии давности образования кровоизлияний по особенностям ассоциированных внутримозговых повреждений, описан патогенез сдавления головного мозга гематомой, образования вторичных внутримозговых кровоизлияний и инфарктов мозга, смоделированы исходы травматических субдуральных гематом, реконструированы механизмы непроникающей черепно-мозговой травмы с наличием кровоизлияний под твердой мозговой оболочкой, особенности идентификации импульсного механизма образования венозных травматических кровоизлияний и гематом лептоменингеально-церебрального генеза; сформулирован алгоритм судебно-медицинской экспертной оценки травматических и нетравматических субдуральных гематом [28, 29].

Представлены данные о патоморфологии сердца в случаях смертельной черепно-мозговой травмы с различным темпом наступления смерти; установлены возможности решения вопросов прижизненности и давности повреждений по наличию морфологических признаков неповрежденного сердца; разработан и предложен к использованию в работе танатологов комплекс критериев оценки патоморфологических изменений в сердце при различных причинах смерти с учетом возможной посмертной трансформации сердечной мышцы [30]; представлен к использованию способ судебно-медицинской диагностики мгновенной смерти от черепно-мозговой травмы по результатам гистологического исследования миокарда разных отделов сердца в поляризованном свете с определением соотношения измененных кардиомиоцитов, которые при общем количестве менее 36% и преобладании количества очаговых субсегментарных контрактурных повреждений кардиомиоцитов над количеством сегментарных контрактурных повреждений кардиомиоцитов 1 степени свидетельствуют о мгновенной смерти в результате тяжелой травмы головы [31].

Предложены диагностические критерии, позволяющие по морфологическим признакам установить особенности разрушения и механизм образования переломов коротких трубчатых костей кисти при ударах твердыми тупыми предметами удлиненной формы по ладонной и по тыльной поверхностям в случаях фиксированной и не фиксированной кисти, при ударном сдавливании кисти между твердыми тупыми предметами в вариантах сдавления как со стороны ладонной, так

и тыльной поверхностей кисти, при осевом нагружении костей кисти в результате удара, падении на кисть и ударе: переломы диафизов при ударах по тыльной поверхности вследствие анатомических особенностей пястных костей за счет деформации поперечного изгиба и кручения имеют характер винтообразно-оскольчатых, локализация, вид переломов и их объем переломов при ударном сдавливании кисти между твердыми тупыми предметами зависят от энергии воздействия и положения кисти в момент травмирования, при ударном воздействии в область пястно-фаланговых суставов сжатой в кулак кисти пястные кости испытывают преимущественно деформацию продольного изгиба с элементами кручения, что определяет образование переломов в области суставных концов или винтообразно-оскольчатых переломов диафизов [32].

С целью ответа на вопрос о местоположении пострадавшего в салоне современного легкового автомобиля в варианте «седан», «кроссовер», «минивэн» при автомобильной травме предложены алгоритмы диагностического поиска, количественной и качественной оценки сочетанной механической травмы, в том числе повреждений конечностей, позволяющей ответить на вопрос о нахождении водителя и пассажиров транспортного средства внутри салона в момент столкновения машины с тем или иным предметом и последующего перемещения пострадавших при дальнейшем движении транспортного средства [33–38]: установлены достоверные отличия в посадке водителей всех автомобилей в варианте средних значений углов между правым бедром и правой голенью, что определяет локализацию и объем повреждений костей конечностей и мягких тканей, наибольшая достоверность отличий доказана в показателях сегментов правое бедро-голень и левое бедро-голень в автомобилях «седан» и «минивэн»; при описании комплексов повреждений у пассажиров и водителя учитывались средства пассивной и активной безопасности, предложен алгоритм экспертных действий с момента анализа обстоятельств автотравмы до установления места пострадавшего в салоне при столкновении автомобиля с препятствием. Математический анализ статистических данных встречаемости повреждений у пострадавших водителей и пассажиров в салоне позволил установить варианты столкновения автомобиля с препятствием – переднее угловое левое или правое столкновение, переднее лобовое, боковое правое, боковое левое, заднее и сочетания вариантов столкновений [39, 40]; определена прямая зависимость от возраста объема и характера повреждений туловища и голени в салоне автомобиля у детей, обратная зависимость от возраста ребенка повреждений головы и бедренной кости, обосновано образование тяжелой травмы головы и переломов нижних конечностей у детей-пасса-

жиров переднего сидения, повреждений туловища и верхних конечностей при нахождении ребенка на заднем сидении [41].

Установлены особенности порядка организации и проведения повторных комиссионных и комплексных экспертиз в случаях травмы людей в результате дорожно-транспортных происшествий, определена необходимость предоставления комиссии экспертов результатов ранее проведенных экспертиз и выполнения дополнительных экспертных исследований (п. VIII) [42]. Указаны особенности производства комплексных экспертиз с участием автотехников: при травме в салоне автомобиля с целью решения вопросов установления факта травмы, полученной участником дорожно-транспортных происшествий в результате конкретного происшествия, определения механизма образования повреждений, установления взаимного расположения пострадавших в салоне автомобиля и повреждений частями транспортного средства с учетом инерционных сил, которые становятся причиной внедрения воздействующих частей кузова и салона машины в ткани пострадавших в пределах упругих деформаций с последующим разрушением костей, а также изменений положения тел по отношению к внутренним частям салона и изменений движения тел при перемещении с отклонением от первоначального направления движения; определены повреждения, характерные для трех этапов взаимодействия транспортного средства и пострадавшего – сближения водителя и пассажиров с частями транспортного средства, контакт водителя и пассажира, последующее перемещение пострадавших внутри салона [43, 44].

В случаях падений с большой высоты описаны механизм и последовательность образования повреждений при свободном падении с высоты свыше 350 м, установлены классические признаки падения на голову с учетом образования повреждений костей и внутренних органов по одной оси: голова - позвоночник, отличительные морфологические изменения в варианте выраженных массивных отдаленных вторичных повреждений в связи с высокой кинетической энергией, переданной телу в условиях падения пострадавшего, и локализацией преимущественно в области туловища; дополнительно установлены и описаны повреждения, образовавшиеся в результате уплощения туловища в передне-заднем направлении, расположенные на противоположной стороне поверхности соударения в результате инерционного движения и общего сотрясения тела; указаны диагностические признаки повреждений, полученных в последнюю фазу травмирования в результате забрасывания ног в сторону туловища с деформацией грудной клетки [45].

Представлена методика гистоморфологического исследования костной и хрящевой ткани и приготовления гистологических препаратов, а также

судебно-медицинская оценка особенностей заживления переломов губчатых костей, диафизов трубчатых костей, костей свода черепа и ребер в зависимости от их структуры, описана гистологическая картина костной мозоли в зависимости от сроков травмы; установлена морфологическая картина травмы кости при патологии остеогенеза, фиброзной остеодисплазии, остеопорозе, почечной и легочной остеодистрофии, болезни Педжета [46].

Предложен алгоритм описания поврежденных почек и судебно-медицинская оценка их повреждений при травме тупыми предметами с целью ответа на вопросы о прижизненности, давности и особенностях механизма образования повреждений: представлена современная классификация повреждений почек, описана морфологическая картина изменений почечной ткани в случаях травматического шока, особенности развития воспаления при травме, позволяющие сделать вывод о времени травмирования, принципы оценки патоморфологии кровоизлияний в почках с учетом данных экспериментального моделирования механической травмы [47].

Определены механизмы образования и представлена судебно-медицинская классификация разрывов печени при травме туловища тупыми предметами на основе комплексного анализа с учетом различных обстоятельств травмы – повреждения при ударе спереди назад сжатой в кулак рукой, ударном воздействии с большой силой ограниченной поверхностью соударения (ногой), при мототравме, автотравме и железнодорожной (рельсовой) травме, падении на живот, фронтальной компрессии тела; описаны морфометрические и морфоскопические характеристики местных и удаленных разрывов, образующихся при различной силе травматического воздействия и его продолжительности; систематизированы данные, позволяющие дифференцировать прямые и отдаленные разрывы печени по их морфологическим свойствам – локализации, форме, направлении, размерах; сделан вывод о классификационном значении одного признака, а именно локализации в варианте передней, средней или задней части органа, что позволяет установить область приложения травмирующей силы [48, 49]. При травме в салоне автомобиля по особенностям разрывов печени установлены морфологические критерии, позволяющие сделать вывод о нахождении пострадавшего на месте водителя легкового автомобиля с образованием при ударе в переднюю часть груди и брюшной стенки деталей салона с преобладающей поверхностью соударения множественных разрывов передней, средней, задней части диафрагмальной поверхности печени в варианте протяженных, продольных, глубоких, линейной формы, небольшой глубины, центральных разрывов передней части правой доли щелевидной формы, продольных – в задней части зигзагообразной и линейной формы

большой глубины (противоударных) [50].

Предложена классификация повреждений селезенки с учетом ее анатомо-топографических особенностей, указаны критерии судебно-медицинской диагностики повреждений селезенки при травме тупыми предметами в варианте ударов с ограниченной и неограниченной поверхностью соударения в область левого подреберья, в область боковой поверхности нижнего отдела грудной клетки, в поясничную область в зависимости от вида и объема повреждений, описаны морфологические особенности травмы органа при сдавлении тела, повреждения внутри салона автомобиля, травма при падении с высоты; представлен метод определения давности образования травмы с учетом механизма образования повреждений [51, 52].

Классифицированы виды и особенности травмирования человека хищными животными в различных ситуациях; выделены и описаны травмирующие части тела основных представителей хищных животных семейств кошачьих, псовых, медвежьих, грызунов рода крыс; приведены морфологические характеристики посмертных и прижизненных повреждений, особенности осмотра места происшествия и трупа на месте его обнаружения, установлены механизмы образования повреждений на частях тела человека с учетом особенностей движений животных в ходе повреждения человеческих тканей, в том числе рывковых, тянущих, жевательных, ударных; определена характеристика комплексов повреждений с учетом экспериментальных исследований на биологическом и небиологическом материале [53, 54].

Установлены особенности разрушения кожи и плоских костей головы, туловища и мягких тканей конечностей в процессе травмирования колюще-рубящими орудиями с «острыми» и «затупленными» лезвиями – долотами, стамесками и отвертками, в том числе под различными углами [55]: описанные раны от «острого» лезвия сквозные, с ровными краями и стенками, меньшими размерами прикраевых и приконцевых изменений, без тканевых перемычек, от «затупленного» лезвия раны на туловище и конечностях – несквозные, своеобразной формы, с тканевыми, перемычками, с большей выраженностью прикраевых и приконцевых изменений; «острое» лезвие стамесок и отверток на плоских костях свода черепа формирует насечки, врубы и переломы, «затупленное» — только насечки, врубы; от «острого» лезвия долота насечки не возникают, от «затупленного» отсутствуют повреждения кости, раны от стамески и долота с асимметричными стенками, от плоской отвертки – симметричные, а углы ориентации приконцевых элементов последовательно увеличиваются в ранах от отверток, стамесок и долот, просвет насечек и врубов клиновидный: от стамески и долота — асимметричный, отвертки — симметричный, от действия отвертки кроме «ды-

рчатых» переломов образуются и «вдавленные». Подробно описаны диагностические критерии ран покровных тканей головы и повреждения волос, причиненных ребрами острых и тупых предметов (плотницкого топора с «острым» и «затупленным» лезвием, топора-колуна с «острым» и «затупленным» лезвием, металлического профиля с выраженным и закругленным ребром) с учетом энергии воздействия [56].

Применительно к практике судебно-медицинской экспертизы подробно рассмотрены возможные повреждения тела и предметов одежды человека от воздействия острых предметов, представлены основные теоретические положения о взаимодействии тел с различными свойствами с точки зрения биомеханики травмы; обоснованы морфологические проявления различных механизмов травмы, даны для условий секционного зала четкие практические рекомендации по порядку проведения, методам исследования и экспертной оценке повреждений острыми предметами [57]. Представлены и сведены в диагностические таблицы признаки, позволяющие по морфологическим особенностям ран волосистой части головы сделать вывод о причинении повреждений мягких тканей острыми предметами с острыми и затупленными лезвиями – плотницкого топора, топора-колуна – под разными углами воздействия и с разной энергией воздействия [58], установлено, что раны от острого лезвия плотницкого топора с ровными краями, узким сплошным осаднением, локальными участками пластической деформации, повреждения от остроугольных концов с тонкими тканевыми перемычками и «мостиками» волос, зернистыми стенками; раны от затупленного лезвия с мелкозубчатыми краями с широким, прерывистым осаднением, концы неостроугольные, с умеренными или грубыми тканевыми перемычками, стенки мелкобугристые, острое лезвие ровно пересекает волосы на всем протяжении, затупленное – в средней трети; раны от топора-колуна с «острым» лезвием имеют мелкозубчатые края, узкое сплошное осаднение и участки «травматического облысения», концы не остроугольные, с умеренными тканевыми перемычками и «мостиками» волос, стенки зернистые, колун с «затупленным» лезвием образует раны с зубчатыми краями, широким сплошным осаднением, закругленными концами, стенки ран с участками размозжения и «мостиками» волос, «острое» лезвие пересекает волосы ровно, «затупленное» – мелкозубчато. Резанные раны дифференцированы в зависимости от формы лезвия, остроты и длины клинка и способа причинения раны – «с места» или «с размаха» [59]: прямолинейное острое лезвие причиняет сквозную рану с хорошо определяемой трансформацией сетчатого рисунка эпидермиса в линейные складки, сглаженностью и нависанием краёв, остроугольными концами, ребристостью и ровно

пересечёнными волосами в стенках; для действия прямолинейного затупленного лезвия характерны несквозные раны или желобовидные вдавления, полосовидные ссадины; действие волнистого лезвия определяет дополнительные повреждения в виде прямолинейных и дугообразных параллельных надрезов и разрезов по краям, волнистость краёв на всём протяжении раны с каёмчатым уплощением эпидермиса, остроугольным и М-образным концами; резание «с места» характеризует чаще прямолинейная форма раны, поперечная складчатость и сглаженность краёв только в начальной трети, извилистость и косая складчатость краёв на остальном протяжении; дугообразная форма раны, волнистые края и косо-поперечные складки эпидермиса на всём протяжении, ребро в виде выпуклой дуги у одного из концов и нависающее ребро у другого конца раны свидетельствуют о резании «с размаха». Реконструировано положение тела пострадавшего в момент причинения колотых и колото-резаных ранений по морфологическим особенностям раневых каналов в груди [60], построена модель колотых ран при помощи созданных колющих устройств со сменным держателем ножа [61], определена сила, необходимую для резкого проникновения острого предмета в кожу, описан механизм погружения острого орудия в ткань с использованием характеристик гиперупругих свойств кожи человека [62].

Морфологические критерии ран головы, туловища конечностей, переломов костей свода черепа при травме колюще-рубящим орудием представлены в зависимости от механизма образования повреждений, конструктивных особенностей орудий, длины и остроты лезвия, направления воздействия, что позволяет выполнять общегрупповую и внутригрупповую идентификацию травмирующего орудия [63].

Предложена комплексная оценка морфологических признаков пиленых повреждений кожи и костей, оптимизирующая диагностику в зависимости от конструкции пилящих орудий, остроты их зубцов и условий травмирования [64]. Приведены результаты комплексного исследования повреждений тела человека – кожи и костей – от воздействий пилящих электроинструментов с возвратно-поступательным движением полотна, выявлены особенности конструкции электроинструментов (электролобзики, сабельные электропилы) с различным типом полотна, высоты зубцов, размера шага, степени развода, покрытия или состава полотна, скорости движения орудия, влияющие на механизм образования повреждений и их морфологические особенности, характеризующиеся значительным полиморфизмом, зависящим от конструктивных особенностей предмета: два лезвия формируют два острых конца раны и ровные края, лезвие и тупой обух формирует на коже рану с одним острым и одним тупым концом [65].

Разработана классификация повреждений костей в зависимости от типа и вида повреждений острыми предметами в варианте резания, условий нанесения повреждений и типа костной ткани, предложены методические подходы к изучению колюще-резаных повреждений на основе теории резания материалов с использованием новых методов идентификации колюще-режущего орудия в зависимости от характера повреждения по отношению к слоистости костной ткани [66].

Разработан по результатам экспериментальных исследований с использованием цифровой фотосъемки и изучением условий отображения дефектов, внедрен в практику метод идентификации колюще-режущего слеодообразующего объекта по повреждениям кожи на основании результатов отображения дефектов острия [67]: выявлена зависимость свойств раны от вида дефекта острия колюще-режущего орудия при различных условиях ударного вкола, установлено, что при нажиме на обух признаки-повреждения имеют максимальную выраженность, а при нажиме на лезвие происходит нивелирование признаков, позволяющих определить эксплуатационный дефект острия колюще-режущего орудия; установлены видоспецифические признаки, позволяющие по повреждению кожного покрова определить индивидуальные свойства клинка колюще-режущего орудия - для воздействия клинка с тупым острием характерны неровные края, овальный лоскут эпидермиса над просветом повреждения, очаговое осаднение или поверхностный дефект в точке вкола, отслойка и надрывы эпидермиса в точке вкола, наличие вертикального желоба в стенке повреждения, вытянутые коллагеновые волокна, уплощение сосудов дермы в точке вкола и на участке обушкового разреза; характерными для воздействия клинка с отломанным острием являются ступенчатый изгиб оси повреждения и его краев, прямоугольный или множественные треугольные или прямоугольный лоскуты эпителия над просветом повреждения, прямоугольный поверхностный дефект в точке вкола, отслойка с надрывами эпидермиса, горизонтальный желоб в дерме и ее деформация; при воздействии клинка с изогнутым острием образуется плавный изгиб оси колото-резаной раны, волнистые края, овальный лоскут, полукруглая или углообразная краевая выемка в зоне действия острия, вертикальная борозда и валик в дерме, горизонтальный желоб в верхней или средней части раны с вытягиванием коллагеновых волокон.

Научно обоснованы критерии прижизненности патоморфологических изменений миокарда при травме сердца колюще-режущими орудиями, особенности морфологии травмы перикарда и сердца в случаях проникающих колото-резаных ранений [68], закономерности топографии раневых каналов в зависимости от телосложения пострадавшего, особенности повреждений внутренних органов

в соответствие с анатомо-метрическими параметрами грудной клетки, доказана вариабельность направлений каналов и их различная длина при разных вариантах конституции, достоверная связь морфологических особенностей ранений с полом, ростом, типом телосложения и объемом повреждений внутренних органов, что позволяет при осмотре трупа на месте происшествия предоставить следствию оперативную информацию об объеме повреждений внутренних органов и правильно планировать судебно-медицинскую экспертизу трупа в условиях секционного зала [69]. Представлена характеристика колото-резаных ранений при особом механизме их образования – свободном падении человека на клинок охотничьего, перочинного и кухонного ножа с учетом результатов медико-криминалистического исследования ран, представлен дифференциально-диагностический алгоритм повреждения при падении на клинок ножа [70]: доказано, что колото-резаные раны, полученные в результате падения человека на фиксированный нож, кроме характерных для данного вида травмы особенностей, имеют отличия в области входной раны – формируются повреждения, свойственные для полного погружения клинка (ссадины от действия деталей клинка или рукоятки), глубина раневого канала, если по его ходу не встречаются костные структуры, превышает длину клинка травмирующего предмета на 4 см и более, отличия в области входной колото-резаной раны представлены прямыми (разгибательными) переломами одного или нескольких ребер, характерными для действия тупого предмета. Определена при осмотре трупа на месте его обнаружения возможность повреждения диафрагмы и органов брюшной полости при расположении колото-резаного ранения груди ниже четвертого межреберья до линии, соединяющей нижние участки X ребер и идущей по нижнему краю XI и XII ребер снизу [71]. Установлено значение вектора воздействия травмирующей силы для деформации кожного покрова вне зависимости от рельефа в зоне контакта с острой кромкой режущего предмета с разрывом структурных элементов ткани [72].

Решение судебно-медицинских экспертных вопросов о направлении и дистанции выстрела (в упор, близкой) представлено на основании объективных данных количественной оценки по частоте встречаемости и качественной оценки морфологических признаков для проведения ситуационных экспертиз огнестрельной травмы [73, 74]. Разработаны практические рекомендации, позволяющие в конкретных условиях однозначно установить и обосновывать факт, а также определить расстояние выстрела из арбалета по особенностям поврежденной одежды и тела человека, которые формируют стрелы с разными наконечниками к ним в зависимости от углов отклонений следов-наложений от лепестков оперенья стрел, откладывающихся на

преграде; объективно установлены общие признаки входных и выходных ран, причиненных стрелами при их сквозном прохождении, как полным, так и неполном – форма, размеры, особенности краев ран на коже, а также повреждения жировой клетчатки и подкожной фасции, металлизация тканей по ходу раневых каналов [75].

Определена морфологическая картина повреждений эластичными поражающими элементами патронов травматического действия, представлен методологический подход к исследованию полиморфных повреждений от эластичных поражающих элементов с многообразием вариантов механизмов их образования и их оценки [76]. Установлены морфологические особенности огнестрельной травмы кожи, мягких тканей, длинных трубчатых костей, головы, груди и повреждения одежды, образующиеся при поражении человека многокомпонентным пулевым зарядом гладкоствольного самозарядного карабина с дифференциальной диагностикой «классической» огнестрельной травмы и многокомпонентным пулевым зарядом крупного калибра [77].

Для практической деятельности судебно-медицинского эксперта по особенностям входных повреждений на одежде и тканях человека разработаны рекомендации для установления факта и дистанции выстрела из пневматического оружия, в частности 9,0-мм пневматической винтовки с системой предварительной накачки воздуха и пулями, имеющими разную форму головных частей; представлены основные характеристики современного пневматического оружия, снарядов, используемых в данном виде стрельбы, особенностей повреждений тканей в зависимости от снаряда [78].

Разработаны судебно-медицинские диагностические критерии, позволяющие в случае наступления смерти от взрывной травмы отнести повреждения к следствию взрыва, определить давность смерти, положение пострадавшего относительно эпицентра взрыва, решить вопрос об особенностях взрывного устройства, что имеет большое значения для следствия при расследовании преступлений в случаях террористических актов [79].

Определена динамика непосредственных причин смерти и особенности танатогенеза при механической травме в посттравматический период различной длительности – до 1 суток, до 3 суток, до 7 суток и более с переживанием травмы в условиях стационара, выявлен комбинированный танатогенез в первые сутки после травмы с проявлениями в виде отека легких, мозга, малокровия органов, травматического шока, в период до 3 суток тип танатогенеза установлен как коагулопатический или легочный с развитием ДВС-синдрома и РДВС с переходом в пневмонию и присоединением в дальнейшем генерализованных инфекционных осложнений – нефритов, менингоэнцефалитов, посттравматических кахексий, вегетативных состоя-

ний, образований оболочечных спаек и кист [80].

С целью объективизации решения вопроса о кровопотере как непосредственной причине смерти изучены морфофункциональные изменения внутренних органов при кровопотере, особенности процесса при алкогольной, наркотической интоксикации и черепно-мозговой травме, разработаны критерии диагностики длительности кровопотери: установлено, что легкая степень алкогольного опьянения повышает, а умеренная степень и травмы головы сокращают длительность терминального периода при острой кровопотере, черепно-мозговая травма повышает вероятность наступления смерти при малом объеме кровопотери; морфологическим субстратом, характеризующим длительный терминальный период острой кровопотери определено двукратное уменьшение количества кардиомиоцитов с признаками контрактурных повреждений, волнообразной деформации и диссоциации, появление миоцитолита и зернисто-глыбчатого распада в клетках миокарда, наличие пятен Минакова, десквамация и некротические изменения альвеоцитов, наличие некротического нефроза, ишемические изменения нервных клеток, преобладание перичеселлярного отека головного мозга над периваскулярным, увеличение среднего глиального расстояния в веществе головного мозга в 2,2 раза, повышение глиальной плотности головного мозга в 1,7 раза, депигментация нейронов черного вещества головного мозга; доказано, что особенностями трупного окоченения при смерти от острой кровопотери являются раннее развитие трупного окоченения, в 1,4-1,5 раза большая степень его выраженности, восходящий тип мышечного окоченения с вовлечением в первую очередь мышц нижних и верхних конечностей [81, 82].

Представлена для использования в практической работе макроскопическая и гистологическая характеристика прижизненных механических повреждений тканей и органов в зависимости от давности травмы [83].

С целью правильной интерпретации медицинских данных раскрыта медицинская сущность квалифицирующих признаков вреда здоровью в варианте непосредственной угрозы жизни и угрожающих жизни состояний, возникающих через разные промежутки времени после причинения повреждений [84] – представлена этиологическая и клиническая классификация ком, определяемых как состояние причинения тяжкого вреда здоровью пострадавшего, подробно описаны морфологические признаки кровопотерь в соответствии с классификацией и клиническими показателями, представлены варианты судебно-медицинской оценки острой сердечной, сосудистой, дыхательной недостаточностей, гнойных местных процессов и системного воспалительного ответа, отравлений и действия физических факторов; исходы и

последствия вреда здоровью [85] включили в себя потерю зрения с методами диагностики и судебно-медицинской оценки снижение зрения, потерю речи, потерю слуха, потерю органа или утрату органом его функции, прерывание беременности и неизгладимое обезображивание лица; определены особенности оценки патологических процессов, которые необходимо учитывать при решении вопроса о причинно-следственных связях травмы с развитием поздних осложнений и неблагоприятным исходом; представлена клиническая и патоморфологическая характеристика непосредственных причин смерти при травме с примерами формулировки экспертных выводов.

Применяемые в настоящее время в РФ инструментальные методы исследования трупа отличаются от таковых в зарубежных странах - судебно-медицинские эксперты Швейцарии, Германии, Японии, Франции и США активно, а обязательно в порядке используют виртуальную аутопсию [86]; технология позволяет установить причину смерти, детализировать состояния трупа в трехмерной модели изображения и осуществлять забор биологических тканей для микроскопического и химического исследования [87]. При этом практически во всех случаях, когда после КТ-исследования выполняется экспертиза трупа, результаты исследования совпадают: КТ достоверно фиксирует локализацию очагов ушиба головного мозга, внутримозговых кровоизлияний и переломов костей, массивных кровоизлияний в мягкие ткани, изменений, характерных для диффузной аксональной травмы. Поводом для КТ-исследования чаще всего являются огнестрельные и взрывные травмы, транспортная травма, падение с высоты, несчастные случаи на производстве, асфиксии, случаи смерти детей и подростков, подозрение на жестокое обращение,

воздушную эмболию, авиатравмы, смерть неизвестных лиц [88].

Закономерности образования повреждений, их переживание без медицинской помощи с развитием общепатологических процессов как универсальной реакции на травму остаются неизменными в организме человека, что позволяет использовать судебно-медицинскому эксперту при производстве экспертизы все имеющиеся в настоящее время результаты научной деятельности, методические труды по судебно-медицинской травматологии и многолетний опыт судебно-медицинской экспертной деятельности, продолжая научные исследования закономерностей течения травматической болезни для ответа на вопросы о травме, изложенных в постановлениях следственных и судебных органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литературные данные показывают, что использование врачом-судебно-медицинским экспертом научных трудов и методических работ позволяет в каждом конкретном случае смертельной механической травмы обосновать и аргументировать экспертные выводы; эффективность работы эксперта с литературными данными определит качество судебно-медицинской экспертизы. Современные диагностические возможности смежных специальностей могут быть использованы при производстве судебно-медицинских экспертиз, результаты диагностики являются доказательством по уголовным и гражданским делам, которое может сохраняться в течение любого временного промежутка. Вышесказанное определяет перспективу научных направлений по использованию методов клинической диагностики в судебной медицине для судебно-медицинской экспертизы травматической болезни.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. United Nations. World Population Prospects 2017. Available at: <https://population.un.org/wpp/Download/> [Accessed 1st May 2019].
2. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение В России. 2021. Москва: Росстат; 2017. 170 с. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdrav17.pdf> [доступ 30 апреля 2022]. Federal State Statistics Service. *Healthcare in Russia*. 2017. Moscow: FSSS; 2017. 170 p. (In Russ.). Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdrav17.pdf> [Accessed 30th April 2022].
3. The World Bank. *World development indicators*. Available at: <http://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/> [Accessed 1st May 2019].
4. Клевно В.А., Кислов М.А., Эрлих Э. *Секционная техника и технологии исследования трупов*. Москва: АСМЭ; 2019. 232 с. Klevno VA, Kislov MA, Erlih E. *Sectional techniques and technologies for the study of corpses*. Moscow: AFME; 2019. 231 p. (In Russ.).
5. Ковалев А.В., Макаров И.Ю., Шигеев С.В. с соавт. *Техника секционного исследования трупа*. Москва: РЦСМЭ; 2017. 50 с. Kovalev AV, Makarov IYu, Shigeev SV et al. *The technique of sectional examination of a corpse*. Moscow: RSFME; 2017. 50 p. (In Russ.).
6. Саркисян Б.А., Колесников А.О. *Секционное исследование трупа*. Барнаул: Параграф; 2015. 108 с. Sarkisyan BA, Kolesnikov AO. *Sectional examination of the corpse*. Barnaul: Paragraph; 2015. 108 p. (In Russ.).
7. Забозлаев Ф.Г., Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. с соавт. *Методические рекомендации по сопоставлению заключительного клинического и патологоанатомического/судебно-медицинского диагнозов*. Москва; 2019. 28 с. Zabozaev FG, Zairatyants OV, Kakturskii LV et al. *Methodological recommendations for the final comparison of the clinical and pathological / forensic diagnoses*. Moscow; 2019. 28 p. (In Russ.).
8. Клевно В.А., Кучук С.А., Лысенко О.В. с соавт. *Судебно-медицинский диагноз*. Москва: АСМЭ; 2015. 315 с. Klevno VA, Kislov MA, Erlih E. *Forensic diagnosis*. Moscow: AFME; 2019. 315 p. (In Russ.).
9. Всемирная организация здравоохранения. *Международная статистическая классификация болезней и*

проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Женева: ВОЗ; 1995. 697 с.

World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th ed. Geneva: WHO; 1995. 697 p.

10. Зайратьянц О.В., Мальков П.Г. Унифицированные требования к структуре диагноза с позиций совершенствования национальной статистики заболеваемости и причин смертности. *Архив патологии*. 2016;78(1):32–35. <https://doi.org/10.17116/patol201678132-35>.

Zairatyants OV, Malkov PG. Unified requirements for the structure of the diagnosis to improving national morbidity statistics and causes of death. *Arkhir Patologii*. 2016;78(1):32–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol201678132-35>.

11. Зайратьянц О.В., Мальков П.Г., Кактурский Л.В. Унификация требований к формулировке диагноза – ключевое звено в совершенствовании статистики заболеваемости и причин смерти населения. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение*. 2016;(2):78–86.

Zairatyants OV, Malkov PG, Kaktursky LV. Standardization of requirements to structure of diagnosis — a key element in improving morbidity statistics and causes of death in population. *Healthcare Management: News. Views. Education*. 2016;(2):78–86. (In Russ.).

12. Франк Г.А., Коваленко В.Л., Подобед О.В. с соавт. Правила клинико-патологоанатомического анализа летальных исходов при проведении патологоанатомических вскрытий. *Уральский медицинский журнал*. 2018;2(157):23–29.

Frank GA, Kovalenko VL, Podobed OV et al. The rules of clinical and pathological analysis of lethal outcomes during post mortem autopsy. *Ural Medical Journal*. 2018;(2):5–8. (In Russ.).

13. Авдеев А.И., Жукова Н.Ю., Когут Б.М. Анализ повреждений лица при исследовании трупов. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2018;(4):50–52.

Avdeev AI, Zhukova NYu, Kogut BM. Analysis of facial damage in the study of corpses. *Far East Medical Journal*. 2018;(4):50–52. (In Russ.).

14. Ромодановский П.О. Комплексная судебно-медицинская диагностика и экспертная оценка повреждений головного мозга при травме головы. Москва; 1996. 34 с.

Romodanovsky PO. *Comprehensive forensic diagnostics and expert assessment of brain damage in head trauma*. Moscow; 1996. (In Russ.).

15. Пиголкин Ю.И., Дубровин И.А., Леонов С.В. с соавт. Черепно-мозговая травма. Морфогенез, морфология и судебно-медицинская оценка. Москва; 2018. 247 с.

Pigolkin YuI, Dubrovin IA, Leonov SV et al. Craniocerebral trauma. Methanogenes, morphology and forensic medical evaluation. Moscow; 2018. 247 p. (In Russ.).

16. Сажаева О.В. Оптимизация судебно-медицинской диагностики механизмов травмы головы при падении на плоскость. Москва; 2008. 20 с.

Sazhaeva OV. *Optimization of forensic diagnostics of the mechanisms of head injury when falling on a plane*. Moscow; 2008. 20 p. (In Russ.).

17. Якунин С.А. Судебно-медицинская оценка повреждений головы при воздействии тупыми предметами. Москва; 2004. 32 с.

Yakunin SA. *Forensic medical assessment of head injuries when exposed to blunt objects*. Moscow; 2004. 32 p. (In Russ.).

18. Богомолова И.Н., Богомолов Д.В., Шпехт Д.Ю., Кульбицкий Б.Н. Морфологические характерные изменения внутренних органов при некоторых видах сочетанных отравлений. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2012;(2):18–21. Bogomolova IN, Bogomolov DV, Shpekht Diu et al. The characteristic morphological changes of the internal organs in certain forms of combined poisoning. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2012;55(2):18–21. (In Russ.).

19. Попов В.Л. Черепно-мозговая травма: судебно-медицинские аспекты. Ленинград: Медицина; 1988.

Popov VL. *Traumatic brain injury: forensic aspects*. Leningrad: Medicina; 1988. (In Russ.).

20. Аникеева Е.А. Судебно-медицинская оценка переломов костей лицевого и прилежащих отделов мозгового черепа при его сдавлении. Барнаул; 2004. 24 с.

Anikeeva EA. *Forensic medical assessment of fractures of the bones of the facial and adjacent parts of the cerebral skull during compression*. Barnaul; 2004. 24 p. (In Russ.).

21. Шадымов А.Б. Судебно-медицинской определение механогенеза и идентификационной пригодности переломов черепа при основных видах внешнего воздействия. Москва; 2006. 48 с.

Shadymov AB. *Forensic medical determination of mechanogenesis and identification suitability of skull fractures in the main types of external influences*. Moscow; 2006. 48 p. (In Russ.).

22. Саркисян Б.А., Колесников А.О. Исследование шеи при странгуляционной и тупой травме. Барнаул: Параграф; 2014. 18 с. Sarkisyan BA, Kolesnikov AO. *Neck examination in strangulation and blunt trauma*. Barnaul: Paragraph; 2014. 18 p. (In Russ.).

23. Шмелев И.А. Судебно-медицинская оценка повреждений шейного отдела позвоночника. Москва; 2005.

Shmelev IA. *Forensic medical assessment of injuries to the cervical spine*. Moscow; 2005. (In Russ.).

24. Романова Е.Е. Судебно-медицинская оценка изолированных и сочетанных с сотрясением головного мозга повреждений шейного отдела позвоночника. Москва; 2006. 23 с.

Romanova EE. *Forensic medical assessment of isolated and concussed injuries of the cervical spine*. Moscow; 2006. 23 p. (In Russ.).

25. Пиголкин Ю.И., Дубровин И.А., Седых Е.П. с соавт. Характеристика переломов шейных, грудных и поясничных позвонков у пострадавших в салоне современного легкового автомобиля при дорожно-транспортных происшествиях. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2016;59(1):13–17. <https://doi.org/10.17116/sudmed201659113-17>.

Pigolkin YuI, Dubrovin IA, Sedykh EP et al. Characteristic of the fractures of the cervical, thoracic and lumbar vertebrae in the victims of a traffic accident found in the passenger compartment of a modern motor vehicle. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2016;59(1):13–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed201659113-17>.

26. Клевню В.А. Морфология и механика разрушения ребер. 2-е изд. Москва; 2017.

Klevno VA. *Morphology and mechanics of ribs destruction*. 2nd ed. Moscow; 2017. (In Russ.).

27. Клевно В.А. *Морфология и механика разрушения ребер: судебно-медицинская диагностика механизмов, последовательности, прижизненности и давности переломов*. Москва; 2015.
Klevno V.A. *Morphology and mechanics of rib fracture: forensic diagnostics of mechanisms, sequence, lifetime and prescription of fractures*. Moscow; 2015. (In Russ.).
28. Недугов Г.В. *Субдуральные гематомы*. Самара: Офорт; 2011.
Nedugov GV. *Subdural hematomas*. Samara: Ofort; 2011. (In Russ.).
29. Пиголкин Ю.И., Касымова С.Ю., Туманов В.П. с соавт. *Судебно-медицинская диагностика хронических субдуральных гематом*. Москва: РЦСМЭ. 10 с.
Pigolkin Yul, Kasymova SYu, Tumanov VP. et al. *Forensic diagnosis of chronic subdural hematomas*. Moscow: RCFME. 10 p. (In Russ.).
30. Резник А.Г. *Судебно-медицинская оценка патоморфологических изменений сердца при смерти от различных причин*. Москва: Спутник+, 2014. 194 с.
Reznik AG. *Forensic medical assessment of pathomorphological changes of the heart at death from various causes*. Moscow: Sputnik+; 2014. 194 p. (In Russ.).
31. RU 2 326 590, МПК А61В5/117 G01N33/48. Способ судебно-медицинской диагностики мгновенной смерти от черепно-мозговой травмы. Иванов И.Н., Резник А.Г. 2008.
RU 2 326 590, МПК А61В 5/117 G01N33/48. Method of forensic medical diagnosis of instantaneous death from traumatic brain injury. Ivanov IN, Reznik AG. 2008. (In Russ.).
32. Байбулатов Т.Д. *Судебно-медицинское установление механизмов образования переломов коротких трубчатых костей кисти при различных видах травмирования твердыми тупыми предметами*. Барнаул; 2005.
Baibulatov TD. *Forensic medical establishment of the mechanisms of formation of fractures of short tubular bones of the hand in various types of injury with hard blunt objects*. Barnaul; 2005. (In Russ.).
33. Гусаров А.А., Фетисов В.А., Смиренин С.А. Особенности установления водителя легкового автомобиля при его фронтальном столкновении с жесткофиксированной преградой (случай из экспертной практики). В: *История Российского центра судебно-медицинской экспертизы в лицах и фактах, к 85-летию со дня образования*. Москва; 2016. С. 210–217.
Gusarov AA, Fetisov VA, Smirenin SA. Especially the establishment of the driver of the car when a frontal collision with a firm barrier (The case of the expert practice). In: *The history of the Russian Center for Forensic Medical Examination in persons and facts, to the 85th anniversary of its formation*. Moscow; 2016. P. 210–217. (In Russ.).
34. Шадымов А.Б., Новоселов А.С. Современный взгляд на травму в салоне автомобиля. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2014;57(2):39–42.
Shadymov AB, Novoselov AS. The modern view of injuries received in the passenger compartment of a vehicle. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2014;57(2):39–42. (In Russ.).
35. Шадымов А.Б., Новоселов А.С. Некоторые особенности повреждений конечности водителя и пассажира переднего сидения при фронтальном столкновении легкового автомобиля. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2009;(1):32–35.
Shadymov AB, Novoselov AS. Peculiarities of injuries to the extremities of the driver and the front-seat passenger in a head-on collision between cars. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2009;(1):32–35. (In Russ.).
36. Нестеров А.В. Особенности посадки водителей в легковых автомобилях различных типов, влияющих на биомеханику движения тела в условиях экстренного торможения. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2014;57(1):18–21.
Nesterov AV. Peculiarities of the driver's position in cars of various types influencing biomechanics of body movements in the case of emergency break application. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2014;57(1):18–21. (In Russ.).
37. Шадымов А.Б., Новоселов А.С. Диагностика водителя и пассажира переднего сидения по типам посадки и динамике их перемещения при фронтальных столкновениях автомобиля. *Медицинская экспертиза и право*. 2010;(3):37–42.
Shadymov AB, Novoselov AS. Diagnostics of the driver and passenger of the front seat by types of landing and dynamics of their movement in frontal collisions of the car. *Meditsinskaya ekspertiza i pravo*. 2010;(3):37–42 (In Russ.).
38. Хабова З.С., Смиренин С.А., Фетисов В.А. Использование последовательного математического анализа для установления места расположения водителя при травмах внутри салона автомобиля по повреждениям конечностей. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2015;58(2):17–21. <https://doi.org/10.17116/sudmed201558217-21>.
Khabova ZS, Smirenin SA, Fetisov VA. The use of the sequential mathematical analysis for the determination of the driver's seat position inside the car passenger compartment from the injuries to the extremities in the case of a traffic accident. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2015;58(2):17–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed201558217-21>.
39. Смиренин С.А., Хабова З.С., Фетисов В.А. Возможности установления места расположения пассажира при травмах внутри салона автомобиля по повреждениям конечностей с использованием последовательного математического анализа. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2015;58(3):29–35. <https://doi.org/10.17116/sudmed201558329-35>.
Smirenin SA, Khabova ZS, Fetisov VA. The possibilities for determining the passenger position inside the car passenger compartment based on the injuries to the extremities estimated with the use of the sequential mathematical analysis. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2015;58(3):29–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed201558329-35>.
40. Шадымов А.Б., Новоселов А.С. Некоторые особенности повреждений конечности водителя и пассажира переднего сидения при фронтальном столкновении легкового автомобиля. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2009;(1):32–35.
Shadymov AB, Novoselov AS. Peculiarities of injuries to the extremities of the driver and the front-seat passenger in a head-on collision between cars. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2009;(1):32–35.
41. Савенкова Е.Н., Ефимов А.А. Влияние некоторых факторов на особенности повреждений, возникающих в условиях автомобильной травмы у детей-пассажиров. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2020;62(1):4–7. <https://doi.org/10.17116/sudmed2019620114>.
Savenkova EN, Efimov AA. The influence of certain factors on the specific features of the injuries inflicted to the children involved in the motor vehicle traffic accidents. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2019;62(1):4–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed2019620114>.

org/10.17116/sudmed2019620114.

42. Приказ от 12.05.2010 № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях РФ».

Order No. 346n dated 05.12.2010 "On Approval of the Procedure for the Organization and production of forensic medical examinations in State forensic institutions of the Russian Federation". (In Russ.).

43. Фетисов В.А., Гусаров А.А., Смиренин С.А. Особенности производства комплексных экспертиз при внутрисалонной автомобильной травме. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2016;59(4):15–20. <https://doi.org/10.17116/sudmed201659415-20>.

Fetisov VA, Gusarov AA, Smirenin SA. The peculiar features of conducting comprehensive expertises of the injuries inflicted inside the passenger car compartment. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2016;59(4):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed201659415-20>.

44. Фетисов В.А., Гусаров А.А., Смиренин С.А. Судебно-медицинское значение повреждений и следов биологических наложений при проведении комплексных экспертиз внутрисалонной автомобильной травмы. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2016;59(5):14–18. <https://doi.org/10.17116/sudmed201659514-18>.

Fetisov VA, Gusarov AA, Smirenin SA. Forensic medical implications of the traumas and traces of biological deposits in the context of comprehensive expertises of the injuries inflicted inside the passenger compartment of the car. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2016;59(5):14–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed201659514-18>.

45. Куликович К.Ю., Куценко К.И. Морфологические особенности и механизм формирования повреждений при падении с высотного здания. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2017;(62):36–38. <https://doi.org/10.17116/sudmed201760136-38>.

Kulinkovich KYu, Kucenko KI. The specific morphological features and the mechanisms of formation of the injuries associated with falling down from the high-rise building. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2017;60(1):36–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed201760136-38>.

46. Осипенко-Вичтомова Т.К. *Судебно-медицинская экспертиза костей*. Москва: БИНОМ; 2017.

Osipenko-Vichtomova TK. *Forensic medical examination of bones*. Moscow: BINOM; 2017. (In Russ.).

47. Новоселов В.П., Савченко С.В., Саковчук О.А. *Экспертная оценка повреждений почки при тупой травме тела*. Томск; 2016. Novoselov VP, Savchenko SV, Savchuk OA. *Expert assessment of kidney damage in blunt trauma of the body*. Tomsk; 2016. (In Russ.).

48. Пиголкин Ю.И., Дубровина И.А., Дубровин И.А. *Судебно-медицинская экспертиза при тупой травме печени*. Москва: GEOTAR-Media; 2017.

Pigolkin YuI, Dubrovina IA, Dubrovin IA. *Forensic medical examination for blunt liver injury*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).

49. Дубровина И.А., Герасимов А.Н., Дубровин А.И. с соавт. Общая характеристика морфометрических и морфоскопических признаков разрывов печени различной локализации. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2019;(3):21–27. <https://doi.org/10.17116/sudmed20196203121>.

Dubrovina IA, Gerasimov AN, Dubrovin AI, Bychkov AA, Aulov AA, Mosoian AS. General characteristics of morphometric and morphoscopic signs of liver rupture with different localizations. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2019;62(3):21–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed20196203121>.

50. Пиголкин Ю.И., Дубровина И.А., Мосоян А.С. с соавт. Судебно-медицинская характеристика разрывов печени при внутрисалонной травме у водителя. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2015;58(5):2–16. <https://doi.org/10.17116/sudmed201558512-16>.

Pigolkin YuI, Dubrovina IA, Mosoian AS, Bychkov AA. Forensic medical characteristic of hepatic rupture in the car driver resulting from the injury inflicted inside the passenger compartment. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2015;58(5):12–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed201558512-16>.

51. Соседко Ю.И., Колкутин В.В., Федулова М.В. с соавт. *Судебно-медицинская экспертиза повреждений селезенки при травме тупыми твердыми предметами*. Москва: Медицина; 2010.

Neighborko YuI, Kolkutin VV, Fedulova MV et al. *Forensic examination of damage to the spleen in case of injury with blunt hard objects*. Moscow: Medicina; 2010. (In Russ.).

52. Бурмистрова Н.В., Баринов Е.Х., Джувалыков П.Г. *Судебно-медицинская диагностика повреждений селезенки тупыми предметами*. Москва; 2015.

Burmistrova NV, Barinov EH, Dzhuvalyakov PG. *Forensic diagnostics of damage to the spleen with blunt objects*. Moscow; 2015. (In Russ.).

53. Власюк И.В. *Судебно-медицинская оценка повреждений, причиняемых человеку некоторыми животными*. Москва; 2015. 47 с.

Vlasyuk IV. *Forensic medical assessment of injuries caused to humans by some animals*. Moscow; 2015. 47 p. (In Russ.).

54. Власюк И.В., Леонов С.В. *Материалы к судебно-медицинской оценке повреждений, причиненных некоторыми животными*. Хабаровск; 2011.

Vlasyuk IV, Leonov SV. *Materials for the forensic medical assessment of injuries caused by some animals*. Khabarovsk; 2011. (In Russ.).

55. Брескун М.В. *Судебно-медицинская оценка колото-рубленых повреждений*. Москва; 2011.

Breskun MV. *Forensic medical assessment of stab wounds*. Moscow; 2011. (In Russ.).

56. Саркисян Б.А., Карпов Д.А., Решетов А.В. *Раны головы, причиненные ребрами острых и тупых предметов*. Барнаул: Параграф; 2013. 59 с.

Sarkisyan BA, Karpov DA, Reshetov AV. *Head wounds caused by the ribs of sharp and blunt objects*. Barnaul: Paragraph; 2013. 59 p. (In Russ.).

57. Леонов С.В., Власюк И.В., Ловцов А.Д. *Повреждения, причиненные острыми предметами*. Хабаровск: ИПКСЗ; 2015.

Leonov SV, Vlasyuk IV, Lovtsov AD. *Injuries caused by sharp objects*. Khabarovsk: PIPHW; 2015. (In Russ.).

58. Марухно В.М. Дистанционное обучение в медицине. *Международный журнал экспериментального образования*.

2012;(42):154–156.

Marukhno VM. Distance learning in medicine. *International Journal of Experimental Education*. 2012;(42):154–156. (In Russ.).

59. Кочоян А.Л. Судебно-медицинская оценка особенностей резаных ран в зависимости от конструкции лезвия и условий травмирования. Барнаул; 2007. 28 с.

Kochoyan AL. *Forensic medical assessment of the features of incised wounds depending on the blade design and injury conditions*. Barnaul; 2007. 28 p. (In Russ.).

60. Шадымов А.Б., Шепелев О.А. Алгоритм судебно-медицинского исследования трупа с колотыми и колото-резаными раневыми каналами груди для реконструкции положения тела потерпевшего в момент причинения ранения. Москва: РЦСМЭ; 2017. 12 с.

Shadymov AB., Shepelev OA. *Algorithm of forensic medical examination of a corpse with stab and stab wound channels of the chest to reconstruct the position of the victim's body at the time of injury*. Moscow: RCFME; 2017. 12 p. (In Russ.). <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2008.02.007>.

61. Aghayev E, Ebert LC, Christie A et al. CT data-based navigation for post-mortem biopsy — a feasibility study. *Journal of Forensic & Legal Medicine*. 2008;15(6):382–387. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2008.02.007>.

63. Саркисян Б.А., Брескун М.В. Колото-рубленые повреждения. Барнаул: Параграф; 2012. 68 с.

Sarkisyan BA, Breskun MV. *Stab-chopped injuries*. Barnaul: Paragraph; 2012. 68 p. (In Russ.).

64. Саркисян Б.А., Азаров П.А. Пилёные повреждения. Барнаул: Параграф; 2012. 132 с.

Sarkisyan BA, Azarov PA. *Sawn damage*. Barnaul: Paragraph; 2012. 132 p. (In Russ.).

65. Назаров Ю.В. Судебно-медицинская характеристика повреждений тела человека пилящим электроинструментом с возвратно-поступательным движением полотна. Москва; 2016. 35 с.

Nazarov YuV. *Forensic characteristics of damage to the human body by a sawing power tool with reciprocating motion of the web*. Moscow; 2016. 35 p. (In Russ.).

66. Кислов М.А. Морфология и механика разрушения костной ткани под действием колюще-режущих орудий. Москва; 2016. 36 с.

Kislov MA. *Morphology and mechanics of bone tissue destruction under the action of piercing and cutting tools*. Moscow; 2016. 36 p. (In Russ.).

67. Крупин К.Н. Судебно-медицинская оценка морфологии колото-резаных ран, сформированных клинками ножей с различными дефектами острия. Москва; 2016.

Krupin KN. *Forensic medical assessment of the morphology of stab wounds formed by knife blades with various tip defects*. Moscow; 2016. (In Russ.).

68. Федоров С.А. Оценка морфологии повреждений сердца, перикарда и пристеночной плевры при проникающих колото-резаных ранениях груди. Новосибирск; 2011. 23 с.

Fedorov SA. *Assessment of the morphology of damage to the heart, pericardium and parietal pleura in penetrating stab wounds of the chest*. Novosibirsk; 2011. 23 p. (In Russ.).

69. Давыдов З.В. Топографо-анатомические закономерности проникающих колото-резаных ранений груди с летальным исходом. Оренбург; 2010. 22 с.

Davydov ZV. *Topographic and anatomical patterns of penetrating stab wounds of the chest with fatal outcome*. Orenburg; 2010. 22 p. (In Russ.).

70. Закиров Т.Р. Особенности колото-резаных ран, возникающих при свободном падении человека на фиксированный клинок ножа. Москва; 2008. 23 с.

Zakirov TR. *Features of stab wounds that occur when a person falls freely on a fixed knife blade*. Moscow; 2008. 23 p. (In Russ.).

71. Амарантов Д. Г., Светлаков А.В., Нагорнов М.Н. с соавт. Судебно-медицинские и клинично-анатомические аспекты диагностики колото-резаных повреждений диафрагмы. Судебно-медицинская экспертиза. 2019;62(4):5–9. <https://doi.org/10.17116/sudmed2019620415>.

Amarantov DG, Svetlakov AV, Nagornov MN, Zarivchatskii MF, Kholodar AA, Nagaev AS. Forensic, clinical and anatomical aspects of diagnosing diaphragmatic injuries in stab wounds. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2019;62(4):5–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed2019620415>.

72. Шевчук Д.Ю. Судебно-медицинская оценка повреждений кожного покрова и одежды режущими предметами. Москва; 2016. 22 с.

Shevchuk DY. *Forensic medical assessment of damage to the skin and clothing by cutting objects*. Moscow; 2016. 22 p. (In Russ.).

73. Евтеева И.А., Макаров И.Ю., Галицкая О.И. Количественная оценка объективных данных о направлении и дистанции выстрела при проведении ситуационных экспертиз огнестрельной травмы. Москва: РЦСМЭ; 2014. 43 с.

Evteeva IA, Makarov IYu, Galitskaya OI. *Quantitative assessment of objective data on the direction and distance of a shot during situational examinations of a gunshot injury*. Moscow: RCFME; 2014. 43 p. (In Russ.).

74. Евтеева И.А. Судебно-медицинские критерии оценки направления и дистанции выстрела при проведении ситуационных экспертиз огнестрельной травмы. Москва; 2015. 24 с.

Evteeva IA. *Forensic criteria for evaluating the direction and distance of a shot during situational examinations of a gunshot injury*. Moscow; 2015. 24 p. (In Russ.).

75. Лоренц А.С. Судебно-медицинская характеристика повреждений, причиненных выстрелами из универсального спортивно-охотничьего арбалета "Bowtech Strykeforce". Москва; 2014.

Lorenz AS. *Forensic medical characteristics of injuries caused by shots from the Bowtech Strykeforce universal sports and hunting crossbow*. Moscow; 2014. (In Russ.).

76. Мусин Э.Х., Макаров И.Ю., Романько Н.А. Исследование огнестрельных повреждений, причиненных эластичными поражающими элементами патронов травматического действия. Москва; 2021. 32 с.

- Musin EH, Makarov IYu, Romanko NA. Investigation of gunshot injuries caused by elastic striking elements of traumatic cartridges. Moscow; 2021. 32 p. (In Russ.).
77. Петров В.В. Судебно-медицинская оценка повреждений, причиненных выстрелами травматическим, многокомпонентным пулевым зарядом 12-го калибра. Москва; 2021. 23 с.
- Petrov VV. *Forensic medical assessment of injuries caused by shots fired by a traumatic, multicomponent 12-gauge bullet charge*. Moscow; 2021. 23 p. (In Russ.).
78. Райзберг С.А. Судебно-медицинская характеристика повреждений тела и одежды человека, причиненных выстрелами из 9,0-мм пневматической винтовки с системой предварительной накачки воздуха. Москва; 2016. 29 с.
- Raizberg SA. *Forensic characteristics of injuries to the human body and clothing caused by shots from a 9.0 mm air rifle with a pre-pumping air system*. Moscow; 2016. 29 p. (In Russ.).
79. Исаков В.Д., Бабаханян Р.В., Матышев А.А. с соавт. Судебно-медицинская экспертиза взрывной травмы. Санкт-Петербург; 1997.
- Isakov VD, Babakhanyan RV, Matyshev AA et al. *Forensic medical examination of an explosive injury*. Saint Petersburg; 1997. (In Russ.).
80. Збруева Ю.В. Судебно-медицинское значение вариантов танатогенеза при механической травме в различные сроки посттравматического периода. Москва, 2015. 23 с.
- Zbrueva YuV. *The forensic significance of the variants of thanatogenesis in mechanical injury at various times of the post-traumatic period*. Moscow, 2015. 23 p. (In Russ.).
81. Должанский О.В. Судебно-медицинская оценка острой кровопотери по морфофункциональным изменениям внутренних органов. Москва, 2014. 38 с.
- Dolzhansky OV. *Forensic medical assessment of acute blood loss by morphofunctional changes in internal organs*. Moscow, 2014. 38 p. (In Russ.).
82. Пиголкин Ю.И., Должанский О.В. Морфологическая диагностика острой кровопотери в судебной медицине. Москва; 2015. 27 с.
- Pigolkin YuI, Dolzhansky OV. *Morphological diagnosis of acute blood loss in forensic medicine*. Moscow; 2015. 27 p. (In Russ.).
83. Саркисян Б.А., Филиппов М.П., Колесников А.О. Макро- и микроскопическая диагностика прижизненности и давности механических повреждений. Барнаул: Параграф; 2016. 36 с.
- Sarkisyan BA, Filippov MP, Kolesnikov AO. *Macro- and microscopic diagnostics of lifetime and prescription of mechanical damage*. Barnaul: Paragraph; 2016. 36 p. (In Russ.).
84. Клевно В.А., Куликов С.Н., Лысенко О.В. Экспертиза вреда здоровью. Угрожающие жизни состояния. Москва; 2019. 90 с.
- Klevno VA, Kulikov SN, Lysenko OV. *Examination of harm to health. Life-threatening conditions*. Moscow; 2019. 90 p. (In Russ.).
85. Клевно В.А., Куликов С.Н., Григорьева Е.Н. Экспертиза вреда здоровью. Исходы и последствия. Москва; 2019. 104 с.
- Klevno VA, Kulikov SN, Grigorieva EN. *Examination of harm to health. Outcomes and consequences*. Moscow; 2019. 104 p. (In Russ.).
86. Антипова А.М., Бычков М.В. Виртуальная аутопсия: зарубежный опыт и перспективы развития в РФ. В: Материалы LXIX международной студенческой научно-практической конференции. Краснодар; 2019. Доступно по: [https://sibac.info/archive/meghdis/10\(69\).pdf](https://sibac.info/archive/meghdis/10(69).pdf) [доступ 10 июля 2019].
- Antipova AM, Bychkov MV. Virtual autopsy: foreign experience and development prospects in the Russian Federation. In: *Proceedings of the LXIX International Student Scientific and practical conference*. Krasnodar; 2019. (In Russ.). Available at: [https://sibac.info/archive/meghdis/10\(69\).pdf](https://sibac.info/archive/meghdis/10(69).pdf) [Accessed July 10, 2019].
87. Dirnhofer R, Schick PJ, Ranner G. Virtopsy — Obduktion neu in Bildern. Wien: Manzschel Verlags- und Universitaetsbuchhandlung; 2010.
88. Навотный В., Фриштонс Я., Хейна П. Краткая история виртуальной аутопсии в Чехии. *Судебная медицина*. 2019;15(5):53–54.
- Navotny V, Frishtons Ya, Heina P. A brief history of virtual autopsy in the Czech Republic. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2019;15(5):53–54. (In Russ.).

Сведения об авторах

О. Б. Долгова

кандидат медицинских наук, доцент,
obdolgova@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-3709-1546>

П. О. Ромодановский

доктор медицинских наук, профессор,
p.romodanovskiy@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9421-8534>

Статья поступила в редакцию 18.11.2022;
одобрена после рецензирования 19.12.2022;
принята к публикации 12.12.2023.

Information on the authors

O. B. Dolgova

PhD (Medicine), Associate Professor,
obdolgova@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-3709-1546>

P. O. Romodanovsky

Doctor of Science (Medicine), Professor,
p.romodanovskiy@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9421-8534>

The article was submitted 18.11.2022; approved
after reviewing 19.12.2022; accepted for publication
12.12.2023.