



МЕДИЦИНА

№1 2019

FSMJ.RU

**НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЭЛЕКТРОННЫЙ
ЖУРНАЛ. СПИСОК ВАК. ПУБЛИКАЦИЯ СТАТЕЙ
И ДОСТУП К МАТЕРИАЛАМ – БЕСПЛАТНО**

Оглавление

Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Анализ некоторых показателей результатов выполнения программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы в части расширения наименований лекарственных средств отечественного производства и выведения их в обращение	1
Исмаилова Д. С. Тяжелое поражение роговицы при эндокринной офтальмопатии. Клинический случай и краткий обзор литературы.	16
Бельдиев С. Н., Березина Е. И., Гавриленко Н. Г., Егорова И. В., Медведева И. В., Платонов Д. Ю. Германское наблюдательное исследование переносимости кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты и его описание в отечественных публикациях 2009-2018 гг.	26
Гридин В. Н., Новиков И. А., Солодовников В. И., Труфанов М. И., Лебедев А. С., Бубнова И. А., Борисенко Т. Е. Ошибка вычисления локального радиуса кривизны передней поверхности роговицы по оптическим срезам, как самостоятельный диагностический признак кератоконуса (предварительное сообщение)	42
Дьячковская П. С., Слепцова С. С. Впервые выявленный случай заболевания лихорадкой Денге в Республике Саха (Якутия)	55
Пищита А. Н., Присяник Л. Д., Клочков В. П., Иванова Н. А. Классификация видов государственно-частного партнерства, используемых в здравоохранении	61
Павлуш Д. Г., Матвеева Н. Ю., Дюйзен И. В. Морфологические особенности хронического полипозного риносинусита	70
Диленя Л. Р., Белканя Г. С., Мартусевич А. К. Антропологический анализ гемодинамического обеспечения физической работы у здоровых лиц	81
Малыгин А. С., Попов Н. С., Демидова М. А., Кудряшова М. Н., Богомолова О. А. Влияние вальпроламида на содержание нейроактивных аминокислот в головном мозге крыс	99
Чефранова Ж. Ю., Яценко Е. А., Лысых Е. А., Капустина З. А. Феномен прекодиционирования в аспектах ишемического повреждения головного мозга	109

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 1, 2019

Главный редактор

Данишевский К. Д. д.м.н., профессор

Редколлегия

Андрусенко А. А. к.м.н.
Атун Р. профессор, д-р MBBS MBA DIC FRCGP FFPN FRCP (США)
Барях Е. А. к.м.н.
Бобров А. Е. д.м.н.
Васильченко М. И. д.м.н.
Винонен М. MD PhD (Финляндия)
Власов В. В. д.м.н.
Гржибовский А. профессор MD MPhil Dr.Med (Норвегия)
Застрожин М. С. к.м.н.
Зубова Е. Ю. д.м.н.
МакКи М. профессор CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)
Михайлов С. MChB; MRN; MSc (Великобритания)
Мокина Н. А. д.м.н.
Мыльников А. Г. д.м.н.
Немцов А. В. д.м.н., профессор
Пережогин Л. О. д.м.н.
Переходов С. Н. д.м.н.
Петухов А. Е. к.фарм.н.
Плавинский С. Л. д.м.н., профессор
Платонов Д. Ю. д.м.н.
Родионов А. А. к.м.н.
Савчук С. А. д.х.н.
Тетенова Е. Ю. к.м.н.
Тульчинский Т. Г. MD MRN (Израиль)
Шабашов А. Е. к.м.н.
Шамоу С. А. д.м.н.
Шахмарданов М. З. д.м.н.

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. академик РАН

Редакционный совет

Антонов Н. С. д.м.н.
Белобородов В. Б. д.м.н., профессор
Бондарь И. В. д.м.н.
Боярский С. Г. к.м.н.
Брюн Е. А. д.м.н., профессор
Виноградов Н. А. д.м.н.
Газизова И. Р. д.м.н.
Гаспаришвили А. Т. к.философ.н.
Кошкина Е. А. д.м.н., профессор
Крупницкий Е. М. д.м.н., профессор
Лоскутов И. А. д.м.н.
Никифоров В. В. д.м.н.
Новиков Г. А. д.м.н.
Петров С. Ю. д.м.н.
Прокофьева В. И. д.фарм.н., профессор
Раменская Г. В. д.фарм.н., профессор
Садчикова Н. П. д.фарм.н., профессор
Сахарова Г. М. д.м.н.
Татищев С. Ф. доцент, Университет Южной Калифорнии
Фролов М. Ю. к.м.н.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280 от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

© Журнал «Медицина», 2019

Анализ некоторых показателей результатов выполнения программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы в части расширения наименований лекарственных средств отечественного производства и выведения их в обращение

Рожнова С. А.

к. фарм. н., доцент, заведующая, кафедра фармации

Цыпкина А. В.

аспирант, кафедра фармации

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Автор для корреспонденции: Цыпкина Анастасия Валерьевна, **e-mail:** nastenka.tsypkina@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В статье приведены результаты анализа реализации программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы в части расширения ассортиментных портфелей отечественных производителей и выведения на российский рынок референтных лекарственных препаратов. Проведено исследование пополнения анатомо-терапевтических групп, а также соотношения между запросами государства на лекарственное обеспечение и внедренными в государственный реестр лекарственных средств препаратами.

Ключевые слова: Внедрение новых лекарственных средств, референтные лекарственные препараты, стратегия развития

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-1-15

Введение

Фармацевтическая отрасль является стратегически важным направлением развития государства, обеспечивающим его национальную безопасность, экономическую и социальную стабильность, а также независимость от внешнеполитической обстановки и экономической дестабилизации [1].

В рамках стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации (РФ) на период до 2020 года (далее – Стратегия 2020) предусмотрена реализация трех основных направлений:

- 1) локализация производства и разработки лекарственных средств (ЛС) на территории РФ,
- 2) развитие фармацевтической отрасли на рынке РФ,
- 3) развитие фармацевтической отрасли на внешних рынках [2].

Разработке данной программы способствовал ряд проблем отечественного фармацевтического рынка:

- высокий уровень инфляции в сравнении с западными рынками,
- высокие процентные ставки по кредитам,
- низкая защищенность бизнеса на законодательном уровне,
- непрерывный рост стоимости энергоносителей, ведущий к непрерывному росту стоимости транспортных услуг,
- сравнительно высокая стоимость строительства, связанная с географическим положением территории России [3].

Кроме того, на российском фармацевтическом рынке наблюдаются жесткая конкуренция, связанная с большим количеством высокоразвитых фармацевтических игроков, высокий уровень налогов для предприятий-производителей, отсутствие в составе ассортиментных портфелей отечественных производителей оригинальных ЛС и недостаточно эффективное регулирование рынка лекарственной продукции [4].

При этом, многие лекарственные средства на отечественном фармацевтическом рынке представлены исключительно импортной продукцией, не имеющей аналогов в российской фармацевтической индустрии.

В структуре российского фармацевтического рынка, как и на мировом рынке лекарственных препаратов (ЛП), прослеживается четкая тенденция – значительную долю в структуре потребления занимают дженерики, поскольку производство воспроизведенных препаратов, аналогов продукции зарубежной фармацевтической индустрии на основе известных субстанций с доказанной эффективностью и безопасностью не требует серьезных экономических затрат на разработку [5]. В 2015 году, по данным DSM, воспроизведенные препараты составили 59 % всего объема рынка в денежном выражении, в 2016 году – 63% [6,7]. За первый месяц 2018 года доля оригинальных препаратов практически не изменилась, незначительно снизившись на 0,01 % в стоимостном выражении, в сравнении с 2017 годом. Преобладание группы

воспроизведенных ЛП по-прежнему осталось значительным в денежном выражении – 85,8% [8].

С целью оценки реализации задач Стратегии 2020, в части расширения наименований ЛС отечественного производства и выведения в обращение новых ЛП, нами был исследован государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), проведен анализ фармакотерапевтических групп ЛП, включенных в ГРЛС, а также установлено соотношение референтных и воспроизведенных лекарственных препаратов для медицинского применения за период 2015-2018 гг.

Материалы и методы исследования

Проведен контент-анализ данных ГРЛС, и реализована статистическая обработка полученных при систематизации данных с помощью Microsoft Excel.

Результаты

Проведенный нами анализ ГРЛС для медицинского применения за период с 2015-2018 гг. показал положительную динамику включения новых наименований российских ЛП.

Расширение ассортимента отечественных компаний обусловлено пополнением портфеля предприятий воспроизведенными лекарственными препаратами.

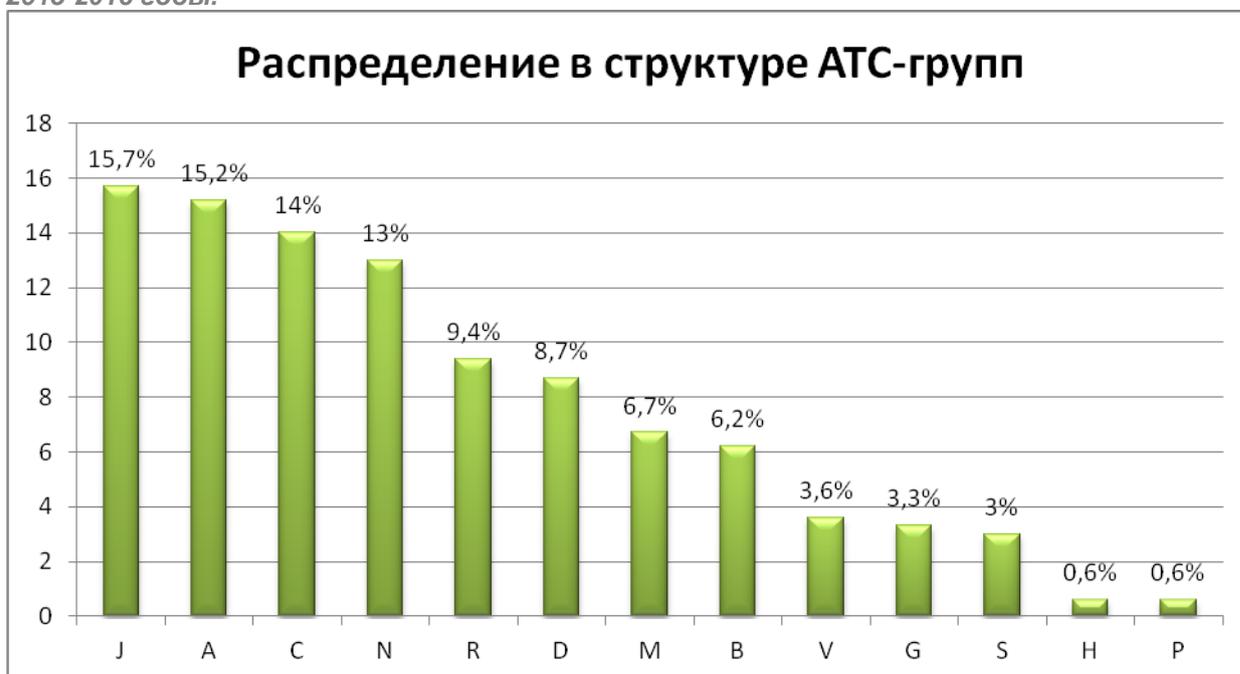
К российским фармацевтическим компаниям, наиболее успешно внедрившим на российский рынок в период с 2015-2018 гг. свою продукцию в виде ЛП относятся ООО «Атолл» (предприятие, реализующее регистрацию ЛП) – 138 наименований ЛП, ООО «Гротекс» (предприятие, реализующее регистрацию ЛП) – 70 наименований ЛП. Вторую позицию занимают такие компании, как ООО «Натива», АО «ВЕРТЕКС», ЗАО «Канонфарма продакшн», внедрившие порядка 57 наименований ЛП. За ними расположились компании, пополнившие свой ассортиментный портфель в среднем на четыре десятка ЛП, такие как, «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез»», ООО «Технология лекарств», ООО «Изварино Фарма», АО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское»», АО «Фармасинтез», ООО «Эллара». Соотношение внедренных ЛП для медицинского применения ГРЛС в период 2015-2018 гг. с указанием российских предприятий-производителей представлено на рисунке 1.

Структура распределения ЛП по фармакотерапевтическим группам представлена на рисунке 2.

Рисунок 1. Отечественные компании-лидеры по количеству ЛП, введенных в ассортиментный портфель за 2015-2018 гг.



Рисунок 2. Распределение ЛП, вводимых в обращение в зависимости от нозологии за 2015-2018 годы.



J – Противомикробные препараты для системного применения; A – Пищеварительный тракт и обмен веществ; N – Нервная система; C – Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы; R – Препараты для лечения заболеваний респираторной системы; M – Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы; G - Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые

гормоны; D – Препараты для лечения заболеваний кожи; В – Препараты, влияющие на кроветворение и кровь; S – Препараты для лечения заболеваний органов чувств; H – Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны); V – Прочие препараты; P – Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты.

Анализ терапевтических групп ЛП, вводимых в обращение в России в зависимости от нозологии показал, что наиболее обширным направлением среди групп являются J – «Противомикробные препараты для системного применения» (15,7%), A – «Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ» (15,2%), C – «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» (14%) и N – «Препараты для лечения нервной системы» (13%).

Сравнение вышеперечисленных терапевтических групп с «Перечнем МНН лекарственных средств, не производящихся на территории Российской Федерации» Стратегии 2020, в котором представлены ЛП групп L – «Противоопухолевые препараты», L03 – «Иммуностимуляторы», применяемые для терапии наиболее распространенных в наше время патологий, приводящих к инвалидности и смертности, показал, что данные группы составляют незначительный процент (менее 5%) от всех терапевтических групп [2]. Данные препараты внедряются преимущественно с 2017 года, входят в число референтных препаратов (таблица 1).

Таблица 1. Референтные препараты, зарегистрированные предприятиями на территории РФ за период 20.12.2015 по 20.11.2018 год.

Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения, страна	Международное непатентованное наименование (МНН)	Торговое наименование	АТС-группа
«Валента Фармацевтика» (ПАО «Валента Фарм»), Россия	Тримебутин	Тримедат® форте	A (A03AA05)
	Алимемазин	Тералиджен®	R (R06AD01)
	Грамицидин С+Цетилпиридиния хлорид	Граммидин® детский	R (R02AA20)
Общество с ограниченной ответственностью «ЭббВи»	Адалимумаб	Хумира®	L (L04AB04)
	Венетоклакс	Венклекста	L (L01XX52)
	Глекапревир+Пибрентасвир	Мавирет	J05A
Лаборатории Сервье, Франция	Ивабрадин+Метопролол	Импликор®	C (C07FX05)
	Амлодипин+Периндоприл	Престанс® Н	C (C09BB04)
	Очищенная микронизированная флавоноидная фракция (диосмин + флавоноиды в пересчете на гесперидин)	Детралекс®	C (C05CA53)
	Амлодипин+Индапамид	АРИФАМ®	C (C08GA02)
	Амлодипин+Индапамид+Периндо	Трипликсам®	C (C09BX01)

	прила аргинин		
Алексион Юроп САС, Франция	Себелипаза альфа	Канума	A (A16AB14)
Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно- производственный центр «Фармзащита»» Федерального медико- биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России), Россия	Мефлохин	Мефлохин	P (P01BC02)
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария	Окрелизумаб	Окревус®	L (L04AA36)
	Пирфенидон	Эсбриет	L (L04AX05)
Милленниум Фармасьютикалс Инк., США Такеда Фарма А/С, Дания	Иксазомиб	Нинларо®	L (L01XX50)
АстраЗенека АБ, Швеция	Осимертиниб	Тагриссо	L (L01XE35)
Пфайзер Инк, США	Талиглуцераза альфа	Элисо	A (A16AB11)
	Тафамидис	Виндакель	N (N07XX08)
Закрытое акционерное общество «Фирн М» (ЗАО «Фирн М»), Россия	Интерферон альфа- 2b+Метронидазол+Тербинафин	Микоферон®	D (D01AE15)
Новартис Фарма АГ, Швейцария	Омализумаб	Ксолар®	R (R03DX05)
	Дабрафениб+Траметиниб	Тафинлар® Комбо	L (L01XE)
	Руксолитиниб	Джакави®	L (L01XE18)
Акционерное общество «Партнер» (АО «Партнер»), Россия	Бифидобактерии бифидум+Лактобактерии плантарум+Облепихи масло	Стомафлор®	A (A01AD)
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия	Даратумумаб	Дарзалекс	L (L01XC24)
	Абиратерон	Зигита	L (L02BX03)
Общество с ограниченной ответственностью «Вириом» (ООО «Вириом»), Россия	Элсульфавирин	ЭЛПИДА®	J (J05AG)
Открытое акционерное общество «Уралбиофарм» (ОАО «Уралбиофарм»), Россия	Аскорбиновая кислота+Бромгексина гидрохлорид+Кальция глюконат+Парацетамол+Рутозид	Пентафлуцин-Бронхо	R (R05X)
Джензайм Европа Б.В., Нидерланды	Тиротропин альфа	Тироджин	H (H01AB01)
	Элиглустат	Церестел	A (A16AX10)
	Алемтузумаб	Лемтрада®	L (L04AA34)
	Севеламер	Ренвелла®	V (V03AE02)
Мерк Шарп и Доум Б.В.,	Метформин+Ситаглиптин	Янумет® Лонг	A (A10BD07)

Нидерланды			
Берлин-Хеми АГ, Германия	Декскетопрофен	Дексалгин®	M (M01AE17)
	Амлодипин+Олмесартана медоксомил	Аттенито®	C (C09DA02)
ООО «Рузам-М», Россия	Экстракт из культуры термофильного штамма золотистого стафилококка	РУЗАМ®	L (L03AX)
АстраЗенека ЮК Лтд, Великобритания	Цефтазидим+[Авибактам]	Завицефта	-
	Эксенатид	Баета® Лонг	A (A10BX04)
	Аклидиния бромид+Формотерол	Дуаклир Джелуэйр	R (R03AL05)
	Олапариб	Линпарза	L (L01XX46)
Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль	Реслизумаб	Синкейро	R (R03DX08)
	Левоноргестрел+Этинилэстрадиол ; Этинилэстрадиол [набор]	МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА	G (G03AB03)
Азиенде Кимике Риуните Анжелини Франческо А.К.Р.А.Ф. С.п.А., Италия	Далбаванцин	Ксидалба	J (J01XA04)
АО «Санофи Россия», Россия	Никобоксил+Нонивамид	Финалгон®	M (M02AX10)
Бристол-Майерс Сквибб Компани, США	Элотузумаб	Эмплисити®	L (L01XC23)
	Ниволумаб	ОПДИВО®	L (L01XC23)
Сэндзю Фармацевтикал Ко.Лтд, Япония	Бромфенак	НАКВАН®	S (S01BC11)
Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия	Рацекадотрил	Гидрасек	A (A07XA04)
АЛК-Абелло А/С, Дания	Аллергены трав пыльцевые	Гразакс®	V (V01AA20)
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН» (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. Чумакова РАН»), Россия	Вакцина для профилактики полиомиелита	МоноВак полио тип 2 (Вакцина полиомиелитная пероральная, моновалентная, живая аттенуированная 2 типа)	J (J07BF01)
Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес мбХ, Австрия	Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]	ОКТАПЛЕКС®	B (B02BD01)
ЮСБ Фарма С.А., Бельгия	Бриварацетам	БРИВИАК	N (N03AX23)
АО «Санофи-авентис груп»,	Алирокумаб	Пралуэнт	L (L01XC23)

Франция			
Меда Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия	Азеластин+Флутиказон	Димиста	R (R01AD58)
Закрытое акционерное общество «Вектор-Медика» (ЗАО «Вектор-Медика»), Россия	Рибонуклеат натрия	Акавия®	L (L03A)
Байер Фарма АГ, Германия	радия хлорид [223 Ra]	Ксофиго®	V (V10XX03)
ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия	Суворексант	Белсомра	G (G47.0)
	Пембролизумаб	Китруда®	L (L01XC23)
	Голимумаб	Симпони®	L (L01XC23)
	Цефтолозан+[Тазобактам]	Зербакса®	J (J01DI54)
	Гразопревир+Элбасвир	Зепатир®	J (J05AX)
Амджен Европа Б.В., Нидерланды	Блинатумомаб	Блинцито	L (L01XC23)
ООО «Инфамед», Россия	Декспантенол+Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний+ Тримекаин	ИНФЛАМИСТИН®	D (D08AX)
ЗАО «Фармцентр «ВИЛАР», Россия	Лаппаконитина гидробромид	Аллафорте®	C(C01BG)
Бакстер С.А., Бельгия	Нонаког гамма	Риксубис	B (B02BD04)
Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, Индия	Домперидон+Омепразол	Омез® ДСР	A(A02BX)
Общество с ограниченной ответственностью «Нанолек» (ООО «Нанолек») Россия	Вакцина для профилактики полиомиелита	ПОЛИМИЛЕКС® вакцина для профилактики полиомиелита инактивированная	J (J07BF01)
	Идурсульфаз бета	Хантераза	A (A16AB16)
Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства»), Россия	Мяты перечной листьев масло+Пустырника травы экстракт+Этилбромизовалерианат	Корвалол Фито	N (N05CM)
	Дифенгидрамин+Мяты перечной листьев масло+Пустырника травы настойка+Этилбромизовалериана т	Корвалол Нео	N (N05CM)
АО «КРКА, д.д., Ново Место», Словения	Бензидамин+Цетилпиридиния хлорид	Септолете® тотал	R (R02AA20)
Сентисс Фарма Пвт.Лтд, Индия	Биматопрост	Биматан®	S (S01EE03)
ЗАО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»,	Вакцина для профилактики менингококковых инфекций	МЕНВЕО (Вакцина менингококковая)	J (J07AH08)

Россия		олигосахаридная конъюгированная серогрупп ACW135Y)	
	Меполизумаб	НУКАЛА	L (L01XC23)
Биоген Айдек Лимитед, Великобритания	Пэгинтерферон бета-1a	Плегриди	(L03AB13)
Акционерное общество «ВЕРТЕКС» (АО «ВЕРТЕКС»), Россия	Гентамицин+Декспантенол+Мометазон+Эконазол	Тетрадерм®	D (D07XC03)
Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания	Тенофовир+Эмтрицитабин+Эфавиренз	Атрипла®	J (J05AR06)
Санофи Пастер Лимитед, Канада	Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка	АДАСЕЛЬ [Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная]	J (J07AJ52)
АО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия	Золмитриптан	Мигрепам®	N (N02CC03)
Такеда Фарма А/С, Дания	Ведолизумаб	Энтивио®	L (L04AA33)
	Брентуксимаб ведотин	Адцетрис®	L (L01XC23)
Галдерма С.А., Швейцария	Ивермектин	Солантра	D (D11AX22)
Эли Лилли Восток С.А., Швейцария	Дулаглутид	Трулисити®	A (A10BX)
Ново Нордиск А/С, Дания	Туроктоког альфа	НовоЭйт®	B (B02BD02)
	Инсулин деглудек+Лираглутид	Сультотай®	A (A10AE56)
	Лираглутид	Саксенда®	A (A10AE56)
Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия	Инсулин гларгин	Туджео СолоСтар®	A (A10AE56)
Аstellас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды	Энзалутамид	Кстанди	L (L02BB04)
Общество с ограниченной ответственностью (ООО «Сатерекс»), Россия	Гозоглиптин	Сатерекс	A (A10BH)
Акционерное общество «Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим	Бифидобактерии+Лактобактерии	Бифилакт-БИЛС®	A (A07FA)

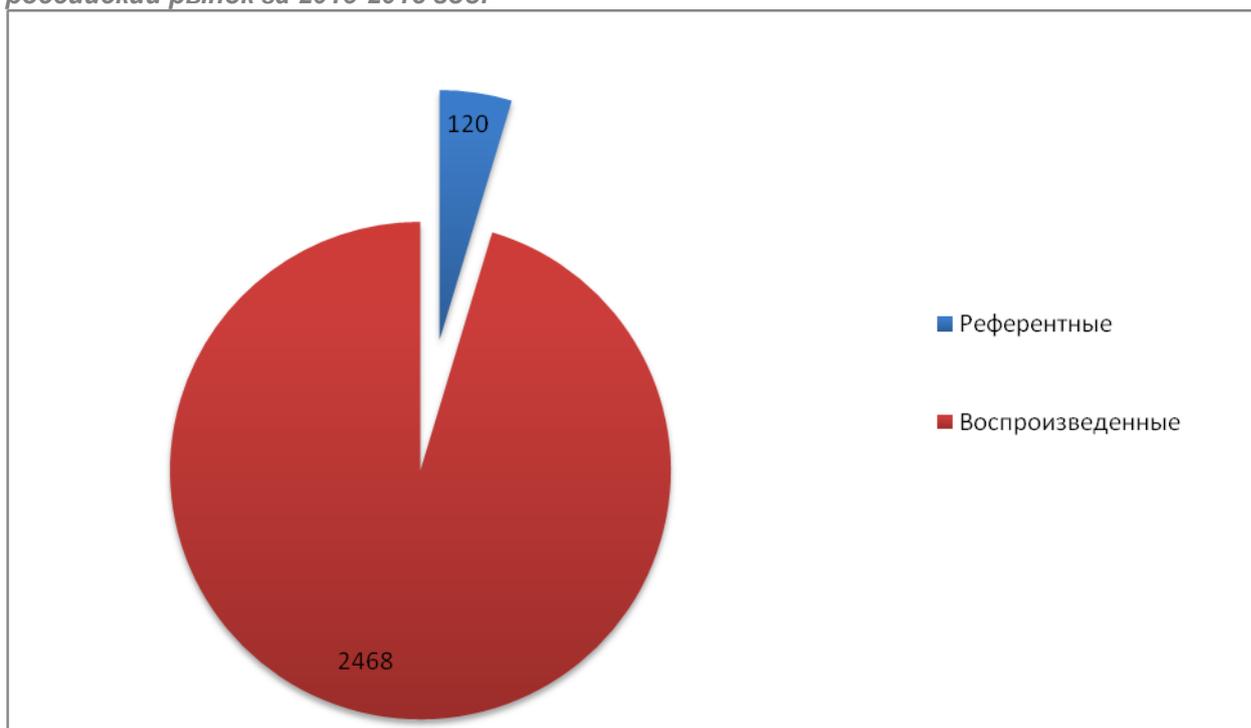
препаратам «Микроген» (АО НПО «Микроген»), Россия			
Закрытое акционерное общество «БИОКАД» (ЗАО «БИОКАД»), Россия	Эмпэгфилграстим	Экстимия®	L (L03AA13)
Байер АГ, Германия	Афлиберцепт	Эйлеа®	S (S01LA05)
	Регорафениб	Стиварга®	L (L01XE21)
Сандоз Фармасьютикалс Д.Д., Словения	Валсартан+Сакубитрил	Юперิโอ	C (C09CA03)
Октафарма АБ, Швеция	Симоктоког альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный)	Нувик	B (B02BD02)
Актелион Фармасьютикалз Лтд., Швейцариякоап	Бозентан	Траклир® ДТ	C (C02KX01)
СиЭсЭл Беринг ГмБХ, Германия	Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]	Коаплекс	B (B02BD01)
Ипсен Фарма, Франция	Смектит диоктаэдрический	Смекта®	A (A07BC05)
Эйсай Юроп Лимитед, Великобритания	Ленватиниб	Ленвима®	L (L01XE)
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	Мексидол® ФОРТЕ 250	N (N07XX)
ООО «Лайф Сайнсес ОХФК», Россия	Феназопиридин	Феназалгин	G (G04BX06)
Федеральное Бюджетное Учреждение Науки «Государственный Научный Центр Вирусологии и Биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека», Россия	Вакцина для профилактики лихорадки Эбола	Вакцина для профилактики лихорадки Эбола на основе пептидных антигенов ЭпиВакЭбола	J (J07B)
ООО «Джодас Экспоим», Россия	Тейкопланин	Тейкопланин	J (J01XA02)
Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства	Супероксиддисмутаза	Рексод®	M (M09AX)

(ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России), Россия			
Федеральное государственное унитарное предприятие «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП СПбНИИВС ФМБА), Россия	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	Флю-М [Вакцина гриппозная инактивированная расщепленная]	J (J07BB02)
Федеральное государственное унитарное предприятие «МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИННЫЙ ЗАВОД» (ФГУП «МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИННЫЙ ЗАВОД»), Россия	Морфин	Морфин	N (N02AA01)
	Оксибупрокаин	Оксибупрокаин	
ОАО «Марбиофарм» Россия	Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	Церегамон®	N (N06BX)
ООО «ЕСКО ФАРМА», Россия	Цилостазол	Плетакс®	B (B01AC23)
АО «Производственная фармацевтическая компания «Обновление» (АО «ПФК «Обновление»), Россия	Серебра протеинат	Сиалор®	R (R01AX10)
ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]+Азоксимера бромид	Гриппол® Квадривалент Вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адъювантная	J (J07BB02)
Акционерное Общество «ИльмиксГрупп», Россия	Дииндолилметан	Цервикон® -ДИМ	L (L01XX)
Акционерное общество «Фармасинтез» (АО «Фармасинтез»), Россия	Цефпиром	Цефактив	J (J01DE02)
Акционерное общество «ВЕРОФАРМ» (АО «ВЕРОФАРМ»), Россия	Ксилометазолин	Ксилен® НЕО	R (R01AA07)
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	Мексидол® ФОРТЕ 250	N (N07XX)
НоваМедика ООО, Россия	Лидокаин+Нифедипин	ФИССАРИО	C (C05AX03)
Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр прикладной	Вакцина для профилактики чумы	Вакцина чумная молекулярная микроинкапсулированная (ВЧММ)	J (J07AK)

микробиологии и биотехнологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека (ФБУН ГНЦПМБ Роспотребнадзора), Россия			
Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия	Идаруцизумаб	Праксбайнд®	V (V03AB37)
Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд, Индия	Эпинастин	Эпинепта®	S (S01GX10)
	Парацетамол+Фенилэфрин +Хлорфенамин+[Аскорбиновая кислота]	Колдакт® с витамином С	N (N02BE51)

При анализе соотношения референтных и воспроизведенных ЛП, было установлено, что в ГРЛС за 2015-2018 гг. было включено 2468 наименований ЛП, в том числе 120 референтных препаратов (0,05% от общего количества) (рис. 3).

Рисунок 3. Соотношение референтных и воспроизведённых препаратов, выведенных на российский рынок за 2015-2018 год.



Отечественными фармацевтическими предприятиями и научно-исследовательскими центрами были внедрены 55 ЛП, что составило 45% от суммы всех референтных препаратов, выведенных за данный период на рынок (таблица 1).

Выводы

Таким образом, проанализировав данные ГРЛС в части расширения ассортиментного портфеля ЛП российских производителей, можно отметить, что фармацевтический рынок России показывает положительную динамику роста. Увеличивается количество отечественных фармацевтических предприятий, которые успешно пополняют свои ассортиментные портфели новыми позициями ЛП.

В период с 2017 года на российском рынке стали внедряться препараты, заявленные в Стратегии Фарма 2020. Так были внедрены в ассортиментные портфели отечественных предприятий, следующие препараты перечня: Алемтузумаб, Гадопентетовая кислота, Гефитиниб, Гозерелин, Сорафениб, Фенотерол, Тиотропия бромид, Трастузумаб, Цисатракурия безилат, Эптаког альфа, Нимодипин, Лорноксикам, Эрлотиниб, Эноксапарин натрия, Мидазолам, Палиперидон и др. Таким образом, более 40% препаратов заявленных в «Перечне МНН лекарственных средств, не производящихся на территории Российской Федерации» производятся на территории РФ, однако значительный процент данных препаратов по-прежнему отсутствует в ГРЛС и требует внедрения.

Список литературы

1. Щербинина С. Л. Состояние и перспективы развития фармацевтической отрасли России в условиях кризиса. *Молодой ученый* 2015; (10.2): 142-146.
2. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 23 октября 2009 г. № 965 "Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года". <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4089282/> (Дата обращения 22.04.2018)
3. Абрамова М.Б. О проблемах и тенденциях развития российского фармацевтического рынка. *Теоретическая экономика* 2018; (2): 106-112.
4. Иващенко А.А, Кравченко Д.В. Концепция инновационного развития отечественной фармацевтической отрасли. *Ремедиум* 2008; (5): 6-13.
5. Давыдова К.С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства – реалии современного фармацевтического рынка *Ремедиум* 2011; (2): 73-74.
6. Фармацевтический рынок России – 2017. URL: http://www.dsm.ru/docs/analytics/june_2017_pharmacy_analysis.pdf
7. Фармацевтический рынок в России: итоги и перспективы. URL: <https://gmpnews.ru/event/farmaceuticheskij-rynok-v-rossii-itogi-i-perspektivy/> (Дата обращения 02.05.2018)
8. Фармацевтический рынок России. Январь 2018. URL: http://www.dsm.ru/docs/analytics/january_2018_pharmacy_analysis.pdf

Analysis of Some Indicators of the Outcomes of the Program "Development of Pharmaceutical and Medical Industry" for 2013-2020 in Terms of Expanding the Kinds of Domestically Produced Medicines and Their Introduction in Treatment

S. A. Rozhnova

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant Professor, Head, Chair for Pharmacy

A. V. Tsypkina

Postgraduate Student, Chair for Pharmacy

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

Corresponding Author: Anastasia V. Tsypkina, **e-mail:** nastenka.tsypkina@mail.ru

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Summary

The article analyzes the results of the implementation of the program "Development of pharmaceutical and medical industry" for 2013-2020 concerning the range of portfolios of domestic manufacturers, and the introduction of reference drugs to the Russian market. Replenishment of anatomical and therapeutic groups, as well as the relationship between the state requests for drug provision and drugs introduced in the state register of medicines are studied.

Keywords: The introduction of new drugs, the reference of the medicines, development strategy

References

1. Shcherbinina S. L. Sostojanie i perspektivy razvitiya farmacevticheskoy otrasli Rossii v usloviyah krizisa [Condition and prospects of development of the pharmaceutical industry in Russia in a crisis]. *Molodoj uchenyj [Young Scientist]* 2015; (10.2): 142-146. (In Russ.)
2. Prikaz Ministerstva promyshlennosti i torgovli RF ot 23 oktjabrja 2009 g. № 965 «Ob utverzhdenii Strategii razvitiya farmacevticheskoy promyshlennosti Rossijskoj Federacii na period do 2020 goda» [Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation of October 23, 2009 No. 965 "On approval of the Strategy for the development of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period up to 2020"]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4089282/> (Cited 22.04.2018) (In Russ.)
3. Abramova M.B. O problemah i tendencijah razvitiya rossijskogo farmacevticheskogo rynka [On the problems and development trends of the Russian pharmaceutical market]. *Teoreticheskaja jekonomika [Theoretical Economics]* 2018; (2): 106-112. (In Russ.)
4. Ivashhenko A.A, Kravchenko D.V. Konceptija innovacionnogo razvitiya otechestvennoj farmacevticheskoy otrasli [The concept of innovative development of the domestic pharmaceutical industry]. *Remedium [Remedium]* 2008; (5): 6-13. (In Russ.)
5. Davydova K.S. Original'nye i vosproizvedennye lekarstvennye sredstva – realii sovremennogo farmacevticheskogo rynka [Original and reproduced medicines – the realities of the modern pharmaceutical market]. *Remedium [Remedium]* 2011; (2): 73-74 (In Russ.)
6. Farmaceuticheskij rynek Rossii – 2017 [Pharmaceutical market of Russia – 2017]. URL: http://www.dsm.ru/docs/analytics/june_2017_pharmacy_analysis.pdf (In Russ.)

7. Farmaceuticheskiy ryok v Rossii: itogi i perspektivy [Pharmaceutical market in Russia: results and prospects]. URL: <https://gmpnews.ru/event/farmaceuticheskiy-ryok-v-rossii-itogi-i-perspektivy/> (Cited 02.05.2018) (In Russ.)

8. Farmaceuticheskiy ryok Rossii. Janvar' 2018 [Pharmaceutical market of Russia. January 2018]. URL: http://www.dsm.ru/docs/analytics/january_2018_pharmacy_analysis.pdf (In Russ.)

Тяжелое поражение роговицы при эндокринной офтальмопатии. Клинический случай и краткий обзор литературы.

Исмаилова Д. С.

к.м.н., старший научный сотрудник, отделение орбитальной и глазной реконструктивно-пластической хирургии

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

Автор для корреспонденции: Исмаилова Диляра Султанмуратовна: **e-mail:** d_ismailova@bk.ru
Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В статье представлен случай тяжелого поражения роговицы при эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Описаны методы хирургического и медикаментозного лечения, применявшиеся на различных этапах. В результате проведенного комбинированного лечения достигнута длительная стабилизация процесса и ремиссия ЭОП. Коротко проанализирована отечественная и иностранная литература, касающаяся вопросов этиологии, патогенеза, факторов риска и лечения кератопатии у пациентов с эндокринной офтальмопатией. Лечение пациентов с поражением роговицы при ЭОП может быть различным, зачастую комбинированным, с учетом множества факторов. Выбор лечебных мероприятий зависит, прежде всего, от активности орбитального воспаления, величины экзофтальма и степени выраженности изменений роговицы. Хирургическая составляющая лечения может включать в себя проведение декомпрессии орбиты, коррекцию лагофтальма и ретракции век, биопокрывтие роговицы, коррекцию косоглазия и другие вмешательства.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, язва роговицы, синдром сухого глаза, ретракция век, лагофтальм, декомпрессия орбиты, пульс-терапия, тарзорафия

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-16-25

Введение

Эндокринная офтальмопатия – прогрессирующее заболевание мягких тканей орбиты, в основе которого лежит иммуномедиаторное воспаление экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки. Патологический процесс в орбите развивается на фоне нарушения функции щитовидной железы и относится к заболеваниям с хроническим течением и неблагоприятным зрительным и косметическим прогнозом [1].

Агрессивное течение эндокринной офтальмопатии характерно только для отечного экзофтальма, это связано с крайне быстрым нарастанием клинических симптомов и быстрым падением зрения вследствие обширного поражения роговицы (роговичный вариант отечного экзофтальма), либо развития оптической нейропатии (вариант отечного экзофтальма с оптической нейропатией) [1].

При отсутствии адекватного лечения эндокринная офтальмопатия приводит к инвалидизации больных в результате стойкого нарушения функций органа зрения, а при поражении роговицы с ее расплавлением возможна не только потеря зрения, но и глаза.

В качестве иллюстрации тяжелого поражения роговицы при декомпенсации отечного экзофтальма приводим собственное наблюдение.

Клинический случай

Больной С, 1962 г. рождения, обратился в НИИ глазных болезней (НИИ ГБ) с жалобами на снижение зрения левого глаза, выпячивание и покраснение глаз, боли за глазами.

Пациент заболел 8 месяцев назад, когда появился экзофтальм слева, который уменьшился в течение 2-3 недель без какого-либо лечения. Через месяц вновь появился экзофтальм слева, а также резкая слабость и парестезии в ногах, затрудняющие движения. Через 2 месяца пациент был госпитализирован в реанимационное отделение ГКБ им. С.П. Боткина. В течение 20 дней больной находился в коме, была произведена трахеостомия. Состояние было расценено как тиреотоксический криз. В течение всего времени госпитализации у пациента отмечался выраженный двусторонний экзофтальм. По поводу диагностированного гипертиреоза пациент получал мерказолил по 15 мг/сут. В составе комплексной терапии использовали внутривенное введение глюкокортикоидов (суммарная доза неизвестна). Эндокринологом по месту жительства был назначен преднизолон внутрь, стартовая доза составила 30 мг/сут, с последующим постепенным снижением дозировки до полной отмены (суммарная доза за 40 суток составила 832,5 мг).

При поступлении в стационар НИИ ГБ жалобы на резкую боль за глазами (больше слева), снижение зрения, покраснение глаз, светобоязнь, слезотечение. Острота зрения правого глаза – 0,6 н/к, левого глаза – 0,1 н/к; на обоих глазах пальпаторно ВГД повышено (Т+). Двусторонний экзофтальм. Движения правого глаза резко ограничены, левого глаза – отсутствуют, репозиция обоих глаз невозможна; выраженные периорбитальные отеки, кожа век напряжена, ретракция век, лагофтальм справа 6 мм, слева 9 мм; выраженный (больше слева) красный хемоз. Правый глаз: эпителиопатия в верхней части роговицы, на 4-5 часах полулунной формы язва, достигающая до 1/3 стромы (рис.1)

Левый глаз: эпителиопатия роговицы в верхней части, в нижней половине – полулунной формы глубокая язва, достигающая середины стромы (рис. 2).

В стационаре больному была проведена терапия метипредом в/в 1000мг № 5, после достижения положительной динамики произведена операция: на левом глазу – биопокрывание роговицы донорским послойным кератосклеральным трансплантатом; на

обоих глазах – жировая декомпрессия орбиты; покрытие аутоконъюнктивой по Кунту; некровавая блефарорафия. На фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика.

Рис. 1. Правый глаз. Эрозия роговицы. а – диффузное освещение; б – окраска флуоресцентом.

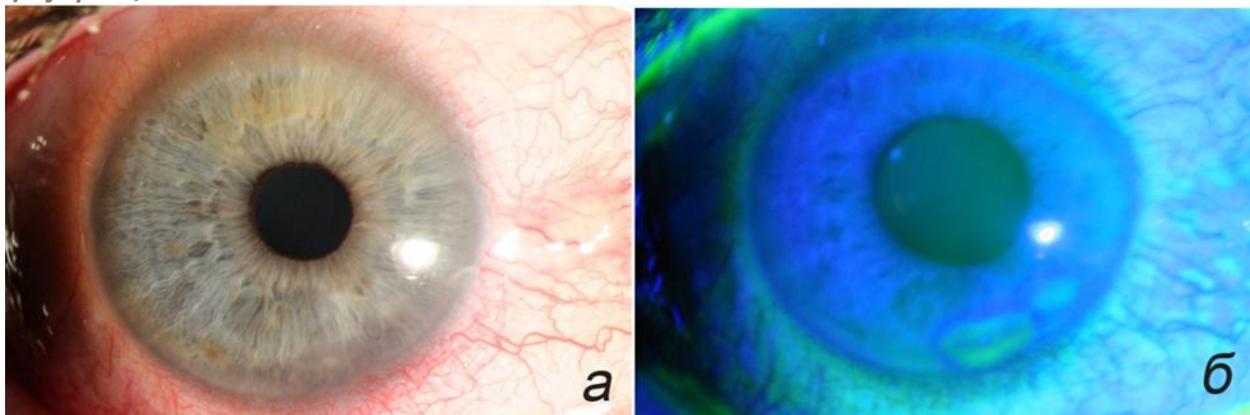
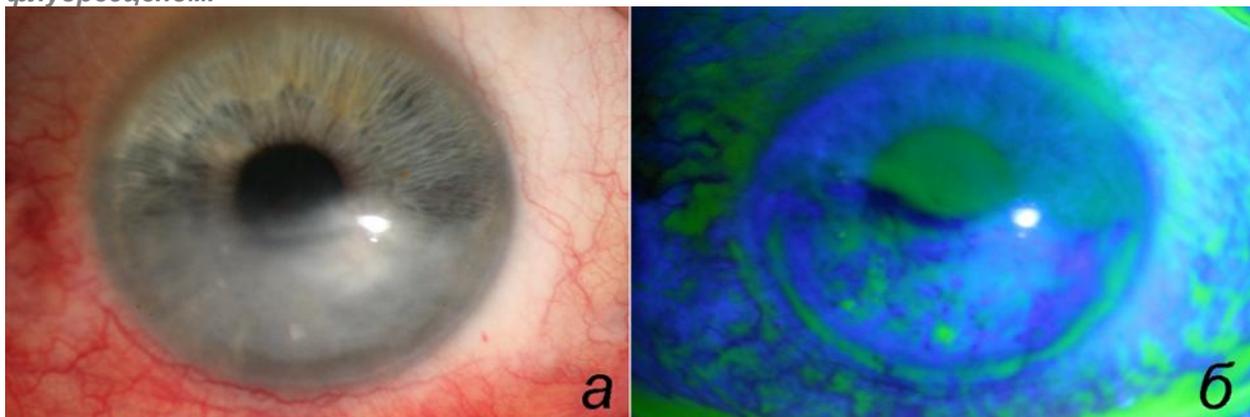


Рис. 2. Левый глаз. Эрозия роговицы. а – диффузное освещение; б – окраска флуоресцентом.



Однако декомпенсация орбитального процесса и рецидив язвы на левом глазу потребовали повторной госпитализации через 2 месяца. При поступлении: острота зрения правого глаза 1,0, левого – 0,1 н/к; пальпаторно ВГД нормальное; осевой экзофтальм справа 23 мм, слева – 24 мм, репозиция обоих глаз резко затруднена, подвижность значительно ограничена; периорбитальный отек. Эрозия роговицы на 5-7 часах справа, корнеосклерального послойного трансплантата, васкуляризация собственной роговицы слева. С обеих сторон отмечалась ретракция век и лагофтальм. Пациенту было произведено удлинение леватора верхнего века лоскутом гомосклеры на обоих глазах, повторное удаление орбитальной клетчатки слева. В результате проведенного лечения острота зрения не изменилась, ширина глазной щели справа уменьшилась, появилась слабая репозиция глаза слева. На роговице правого глаза в нижней $\frac{1}{2}$ сформировалось помутнение, на левом глазу остановлено расплавление послойного трансплантата, васкуляризация собственной роговицы.

Через 2 месяца пациент вновь поступил в стационар в связи с лизисом послойного корнеосклерального трансплантата слева и оптической нейропатией на обоих глазах. При поступлении: острота зрения правого глаза 1,0; левого – 0,01 эксцентрично, н/к. Оба глаза – осевой экзофтальм справа 24 мм, слева 26 мм; репозиция затруднена, выраженный периорбитальный отек. Правый глаз: лагофтальм 2 мм; умеренный хемоз, в нижней $\frac{1}{3}$ роговицы роговично-конъюнктивальное сращение по типу псевдоптеригиума. Левый глаз: лагофтальм – 8 мм, красный хемоз, выраженный отек слезного мясца, лизис корнеосклерального послойного трансплантата, васкуляризация собственной роговицы. Глубже лежащие среды не видны. При компьютерной периметрии на правом глазу выявлены единичные парацентральные скотомы. По поводу лизиса корнеосклерального трансплантата на левом глазу произведено покрытие роговицы амнионом, замковая полная тарзорафия. Справа была выполнена латеральная кровавая тарзорафия. Начат курс пульс-терапии метипредом по схеме А.Ф. Бровкиной [1]. В результате лечения было достигнуто значительное улучшение состояния.

Амбулаторно пациент продолжал терапию глюкокортикоидами по схеме. Позже был проведен курс дистанционной гамма-терапии (ДГТ; суммарная доза 10 Гр на каждую орбиту), после чего полностью ушли периорбитальные отеки, хемоз.

В результате была достигнута стабилизация орбитального процесса. При осмотре правый глаз – острота зрения 1,0; ВГД пальпаторно нормальное, экзофтальм 19 мм, незначительное ограничение подвижности глаза кнаружи, лагофтальм 1мм; конъюнктив спокойная, роговица прозрачная, на 5-7 часах вдоль лимба васкуляризированное помутнение. Глубже лежащие среды без патологических изменений. Левый глаз: острота зрения 0,1 н/к (эксцентрично), ВГД пальпаторно нормальное, экзофтальм 21 мм, глазная щель зашита на $\frac{2}{3}$ снаружи; конъюнктив спокойна, видимая роговица васкуляризирована, в центре помутнение.

В течение двух лет последующего наблюдения достигнутый результат оставался стабильным. Пациент отказался от «расшивания» левого глаза.

Обсуждение

Одним из наиболее тяжелых, приводящих к значительному снижению зрения осложнений эндокринной офтальмопатии (ЭОП) является поражение роговицы. Среди причин, приводящих к поражению роговицы, основную роль играют следующие: неполное смыкание век, увеличенная ширина глазной щели, экзофтальм, ретракция век, синдром сухого глаза, нарушение чувствительности роговицы, аномальный мигательный рефлекс, отставание верхнего века, отсутствие феномена Белла. При воздействии нескольких факторов одновременно поражение роговицы при ЭОП приобретает особо тяжелое течение.

Одной из ведущих причин, обуславливающих поражение роговицы при ЭОП, является синдром «сухого глаза» (ССГ). По данным различных исследователей, этот синдром развивается у 45-85% больных с ЭОП в зависимости от стадии заболевания [15]. Однако изменения конъюнктивы при этом не носят специфического характера при ЭОП [5,14]. Сухость поверхности глазного яблока может быть вызвана несколькими факторами. Увеличение выстояния глазного яблока, значительное расширение глазной щели, отсутствие ее смыкания способствуют повышению испарения слезной прекарнеальной пленки, что приводит к увеличению ее осмолярности, в результате чего происходит повреждение эпителия роговицы [12]. В работе G. Gilbard и R. Farris [12] не было обнаружено корреляции между степенью повреждения поверхности глаза и величиной экзофтальма, отставанием верхнего века, лагофтальмом, а слезопродукция у пациентов с ЭОП, по данным теста Ширмера, была в пределах нормы. По данным этого исследования, степень кератопатии зависит только от ширины глазной щели. В другом исследовании пациентов в активной стадии ЭОП было показано, что степень повреждения поверхности глаза коррелирует со снижением слезопродукции, а не экспозицией роговицы или ограничением подвижности глазного яблока кверху, что связано с вовлечением в патологический процесс слезной железы [11]. В исследовании M Brasil и соавт. [7] степень окрашивания конъюнктивы бенгальским розовым достоверно коррелировала только с величиной глазной щели, достоверной связи с данными экзофтальмометрии выявлено не было.

По данным исследований, были выявлены следующие модифицируемые факторы риска поражения роговицы при ЭОП: активность воспалительного процесса в орбите, величина экзофтальма, лагофтальма и глазной щели, ретракция нижнего века, увеличение степени окрашивания конъюнктивы витальными красителями и уменьшение чувствительности роговицы [3]. Кроме того, в этой работе было выявлено, что снижение экспрессии гена β -дефенсина-2, наряду с другими факторами риска, может также приводить к поражению роговицы при ЭОП. β -дефенсин-2 является эффекторной молекулой врожденного иммунитета (противомикробный пептид), которая синтезируется в эпителиальных клетках конъюнктивы и роговицы [8]. β -дефенсин-2 (HBD-2) в норме практически не продуцируется, его синтез индуцируется антигенами бактерий, вирусов, а также при нарушении целостности эпителия роговицы.

Снижение чувствительности также играет важную роль в развитии патологических изменений роговицы при ЭОП. По данным А.Ф. Бровкиной, на стадии компенсации ЭОП чувствительность роговицы еще сохранена, при субкомпенсации чувствительность снижена или отсутствует, что в совокупности с другими причинами приводит к инфильтрации или язве роговицы на стадии декомпенсации.

При выборе тактики местного лечения кератопатии можно руководствоваться принципами лечения нейротрофической кератопатии [19]. На первой стадии кератопатии достаточно применения увлажнителей, мазей и гелей, кроме того, желательна нарушить отток слезы через нижнюю слезную точку, установив окклюдер, для повышения

естественного увлажнения поверхности глаза. Задачей лечения на второй стадии является устранение эпителиального дефекта для предотвращения его прогрессирования в язву роговицы. Для этого к увлажняющим препаратам с профилактической целью добавляют местные антибактериальные препараты. Кроме того, на этой стадии требуется проведение вмешательств, приводящих к уменьшению величины глазной щели (тарзорафия, инъекции ботулотоксина А в леватор верхнего века), а также биопокрытие дефекта (амниотической мембраной, аутослизистой). Лечение на третьей стадии направлено на предотвращение лизиса стромы и профилактику перфорации. Для биопокрытия дефектов роговицы многие авторы отдают предпочтение использованию амниотической оболочки [13,17,4]. Кроме тарзорафии возможно применение цианоакрилатного клея и ношение контактных линз. При возникновении перфорации при размерах отверстия менее 2 мм возможно применение клея, однако в подавляющем большинстве случаев необходима экстренная послойная или сквозная кератопластика.

Однако данные принципы лечения по отношению к лечению кератопатии при ЭОП в связи с ее многофакторностью применимы с некоторыми оговорками. Поскольку значительную роль в определении тяжести кератопатии играют величина экзофтальма, лагофтальма и ретракции век, коррекция именно этих факторов может стать решающей в лечении [10]. Поэтому принципы лечения нейротрофической кератопатии в данном случае применимы в рамках принципов хирургического лечения ЭОП.

Лечение больных с патологией роговицы при ЭОП всегда должно быть комбинированным и включать этиологическое, патогенетическое и симптоматическое. Нормализация гормонального статуса является обязательным условием успеха всех вмешательств. Поражение роговицы при ЭОП можно условно разделить на 2 подтипа: первый связан с высокой активностью воспалительного процесса в орбите и его последствиями (экзофтальм, лагофтальм, хемоз, нарушение иннервации и др.); при втором варианте патология роговицы развивается на фоне фиброзных изменений в орбите вследствие ранее перенесенного активного воспаления и обусловлено остаточными явлениями, такими как экзофтальм, лагофтальм, ретракция век, снижение чувствительности и др. [3] Лечение пациентов в этих двух случаях различается. Так, при высокой активности орбитального воспаления необходимо проведение мероприятий, направленных на подавление аутоиммунного процесса, таких как назначение глюкокортикоидов в высоких дозах и, при недостаточной эффективности пульс-терапии, лучевая терапия [18]. В стадии фиброза применение этих методов лечения не приведет к улучшению, поскольку активное воспаление уже отсутствует. Слезозаместительную терапию необходимо проводить на любой стадии при наличии жалоб на жжение, покраснение, светобоязнь, а также при экзофтальме, лагофтальме и сухости глазной поверхности (по данным витального окрашивания).

Дальнейшее лечение пациентов зависит от степени поражения роговицы и стадии воспалительного процесса. При поверхностной кератопатии и/или эпителиальных дефектах в активной стадии ЭОП экзофтальм и лагофтальм могут уменьшиться в

результате системного применения кортикостероидов, поэтому хирургическую коррекцию этих состояний можно оставить на случай отсутствия должного ответа на консервативное лечение. В стадии фиброза целесообразно проводить исключительно хирургическое лечение, направленное на уменьшение экспозиции роговицы. При этом необходимо четко соблюдать последовательность оперативных вмешательств, поскольку результаты каждого вмешательства могут непосредственно влиять на исход последующих процедур. Общепринятой является следующая последовательность: декомпрессия орбиты, при необходимости операции на экстраокулярных мышцах и хирургические вмешательства на веках. Такой порядок вмешательств обусловлен тем, что декомпрессия орбиты приводит к изменению положения глаза и век [16,9].

Существует множество способов хирургической коррекции лагофтальма при ЭОП. Обычно применяется некровавая блефарорафия или различные методики перманентных тарзорафий. При ЭОП лагофтальм обусловлен сразу несколькими факторами, поэтому величина несмыкания век может быть значительной. Часто при этом недостаточно одного оперативного вмешательства и возникает необходимость в этапном хирургическом лечении, включая орбитальную хирургию. При невозможности проведения оперативного лечения возможно введение геля стабилизированной гиалуроновой кислоты в верхнее веко с целью уменьшения размера глазной щели и коррекции лагофтальма [2,6].

При тяжелом поражении роговицы с вовлечением стромы, выраженным экзофтальмом, лагофтальмом, хемозом и высокой активностью орбитального воспаления необходимо проводить комбинированное лечение, включающее как медикаментозные и лучевые, так и хирургические методы. В этом случае оправдано проведение хирургических вмешательств, направленных на уменьшение экзофтальма (декомпрессии орбиты), коррекцию ретракции век и лагофтальма (отсечение сухожилия ВТМ, блефаротомия, пересадка мукопериостального лоскута, тарзорафия), на защиту роговицы (биопокрытие).

Таким образом, лечение пациентов с поражением роговицы при ЭОП может быть различным, зачастую комбинированным, с учетом множества факторов. Выбор лечебных мероприятий зависит, прежде всего, от активности орбитального воспаления, величины экзофтальма и степени выраженности изменений роговицы. Хирургическая составляющая лечения может включать в себя проведение декомпрессии орбиты, коррекцию лагофтальма и ретракции век, биопокрытие роговицы, коррекцию косоглазия и другие вмешательства.

Список литературы

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. М.: Геотар-Медиа, 2004, 174 с.
2. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Иванченко Ю.Ф., Агафонова Е.И. Первый опыт применения препарата стабилизированной гиалуроновой кислоты для коррекции лагофтальма. *Вестник офтальмологии* 2010; 126 (1): 39-42.

3. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Ганковская О.А. Факторы риска поражения роговицы у больных с эндокринной офтальмопатией. *Вестник офтальмологии* 2010; 126 (6): 35-38.
4. Груша Я.О., Каспаров А.А., Киселева Т.Н., Федоров А.А., Филимонов Г.П., Зайцев А.В., Полунина А.А., Исмаилова Д.С. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы при эндокринной офтальмопатии. *Вестник офтальмологии* 2008; 124 (6): 57-59.
5. Груша Я.О., Федоров А.А., Исмаилова Д.С. Морфологические изменения конъюнктивы при эндокринной офтальмопатии. *Вестник офтальмологии* 2011; 127 (2): 31-35.
6. Груша Я.О., Федоров А.А., Шептулин В.А. Инъекционные имплантаты на основе геля гиалуроновой кислоты при патологии придаточного аппарата глаза. М.: Геотар-Медиа, 2017, 112 с.
7. Brasil M.V., Brasil O.F., Vieira R.P., Vaisman M., Amaral Filho O.M. Tear film analysis and its relation with palpebral fissure height and exophthalmos in Graves' ophthalmopathy. *Arq Bras Oftalmol.* 2005; 68 (5): 615-8.
8. Chaly Y.V., Paleolog E.M., Kolesnikova T.S., Tikhonov I.I., Petratchenko E.V., Voitenok N.N. Human neutrophil α -defensin modulates cytokine production in human monocytes and adhesion molecules expression in endothelial cells. *Eur Cytokine Netw.* 2000; 11: 257-266.
9. Cho R.I., Elner V.M., Nelson C.C., Frueh B.R. The effect of orbital decompression surgery on lid retraction in thyroid eye disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2011; 27 (6):436-8.
10. Della Rocca R. Thyroid-related orbitopathy: concepts and management. *Facial Plast Surg.* 2007; 23: 168-173.
11. Eckstein A.K., Finkenrath A., Heiligenhaus A., Renzing-Kohler K., Esser J., Krüger C., Quadbeck B., Steuhl K.P., Gieseler R.K. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004; 82: 291-297.
12. Gilbard G.P., Farris R.L. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta ophthalmol.* 1983; 61 (1): 108-116.
13. Heinz C., Eckstein A., Steuhl K.P., Meller D. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of corneal ulcer in graves ophthalmopathy. *Cornea* 2004; 23(5): 524-6.
14. Ismailova D.S., Fedorov A.A., Grusha Y.O. Ocular surface changes in thyroid eye disease. *Orbit* 2013; 32 (2): 87-90.
15. Nowak M., Marek B. Kos-Kudła B, Kajdaniuk D, Siemińska L. Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy. *Klin Oczna.* 2005; 107: 479-82.
16. Rajabi M.T., Jafari H., Mazloumi M., Tabatabaie S.Z., Rajabi M.B., Hasanlou N., Abtahi S.M., Goldberg R.A. Lower lid retraction in thyroid orbitopathy: lamellar shortening or proptosis? *Int Ophthalmol.* 2014; 34(4):801-4.
17. Solomon A., Meller D., Prabhasawat P., John T., Espana E.M., Steuhl K.P., Tseng S.C. Amniotic membrane grafts for nontraumatic corneal perforations, descemetocelles, and deep ulcers. *Ophthalmology* 2002; 109 (4): 694-703.
18. Verity D.H., Rose G.E. Acute thyroid eye disease (TED): principles of medical and surgical management. *Eye (Lond.)* 2013; 27 (3): 308-19.
19. Wells J.R., Michelson M.A. Diagnosing and Treating Neurotrophic keratopathy. *Ophthalmic Pearls.* Available at: www.aao.org

Severe Corneal Damage in Thyroid Eye Disease. Clinical case and a Review of Literature

Ismailova D. S.

MD, PhD, CMedSci, Senior Researcher

Research Institute of Eye Diseases, Moscow

Corresponding author: *Ismailova Dilyara; e-mail: d_ismailova@bk.ru*

Funding: *The study had no sponsorship*

Conflict of interest: *None declared*

Summary

A severe case of corneal damage in patient with thyroid eye disease (TED) is presented. Surgical interventions and medication treatment performed on different disease stages are described. Complex treatment resulted in long-term stabilization and remission of TED. Brief review of literature deals with the problems of etiology, pathogenesis, risk factors and treatment of keratopathy associated with thyroid eye diseases. Treatment of corneal damage in patients with TED may be different and often complex, taking into consideration many factors. The choice of treatment depends on severity of corneal damage and orbital inflammation activity. Surgical treatment may include orbital decompression, lagophthalmos and eyelid retraction correction, corneal and squint surgery.

Keywords: thyroid eye disease, corneal ulcer, dry eye syndrome, eyelid retraction, lagophthalmos, orbital decompression, pulse therapy, tarsorrhaphy

References

1. Brovkina A.F. Endokrinnaya oftal'mopatiya [Thyroid eye disease]. Moscow: Geotar-media, 2004. (In Russ.)
2. Grusha Ia.O., Ismailova D.S., Ivanchenko Ju.F., Agafonova E.I. Pervyj opyt primeneniya preparata stabilizirovannoj gialuronovoj kisloty dlya korrekcii lagoftal'ma [The first experience in using the stabilized hyaluronic acid preparation to correct lagophthalmos]. *Vestn Oftalmol. [Russian Annals of Ophthalmology]* 2010; 126 (1): 39-42. (In Russ.)
3. Grusha Ia.O., Ismailova D.S., Gankovskaia O.A. Faktory riska porazheniya rogovicy u bol'nyh s ehndokrinnoj oftal'mopatiej [Risk factors of corneal damage in patients with Thyroid Eye Disease]. *Vestn Oftalmol. [Russian Annals of Ophthalmology]* 2010;126(6):35-38 (In Russ.)
4. Grusha Ia.O., Kasparov A.A., Kiseleva T.N., Fedorov A.A., Filimonov G.P., Zaitsev A.V., Polunina A.A., Ismailova D.S. Kombinirovannoe hirurgicheskoe lechenie yazvy rogovicy pri ehndokrinnoj oftal'mopatii [Combined surgical treatment for corneal ulcer in endocrine ophthalmopathy]. *Vestn Oftalmol. [Russian Annals of Ophthalmology]* 2008; 124(6): 57-59 (In Russ.)
5. Grusha Ia.O., Fedorov A.A., Ismailova D.S. Morfologicheskie izmeneniya kon'yunktivy pri ehndokrinnoj oftal'mopatii [Morphology of conjunctival changes in thyroid eye disease]. *Vestn Oftalmol. [Russian Annals of Ophthalmology]* 2011; 127 (2): 31-35 (In Russ.)
6. Grusha Y.O., Fedorov A.A., Sheptulin V.A. In"ekcionnye implantaty na osnove gelya gialuronovoj kisloty pri patologii pridatochnogo apparata glaza [Injectable hyaluronic acid gel implants in adnexal diseases]. Moscow: Geotar-media, 2017. (In Russ.)
7. Brasil M.V., Brasil O.F., Vieira R.P., Vaisman M., Amaral Filho O.M. Tear film analysis and its relation with palpebral fissure height and exophthalmos in Graves' ophthalmopathy. *Arq Bras Oftalmol.* 2005; 68(5): 615-8.

8. Chaly Y.V., Paleolog E.M., Kolesnikova T.S., Tikhonov I.I., Petratchenko E.V., Voitenok N.N. Human neutrophil α -defensin modulates cytokine production in human monocytes and adhesion molecules expression in endothelial cells. *Eur Cytokine Netw.* 2000; 11: 257-266.
9. Cho R.I., Elner V.M., Nelson C.C., Frueh B.R. The effect of orbital decompression surgery on lid retraction in thyroid eye disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2011; 27 (6): 436-8.
10. Della Rocca R. Thyroid-related orbitopathy: concepts and management. *Facial Plast Surg.* 2007; 23: 168-173.
11. Eckstein A.K., Finkenrath A., Heiligenhaus A., Renzing-Kohler K., Esser J., Krüger C., Quadbeck B., Steuhl K.P., Gieseler R.K. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004; 82: 291-297.
12. Gilbard G.P., Farris R.L. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta ophthalmol.* 1983; 61 (1): 108-116.
13. Heinz C., Eckstein A., Steuhl K.P., Meller D. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of corneal ulcer in graves ophthalmopathy. *Cornea.* 2004; 23(5): 524-6.
14. Ismailova D.S., Fedorov A.A., Grusha Y.O. Ocular surface changes in thyroid eye disease. *Orbit.* 2013; 32 (2): 87-90.
15. Nowak M., Marek B. Kos-Kudła B, Kajdaniuk D, Siemińska L. Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy. *Klin Oczna* 2005; 107: 479-82.
16. Rajabi M.T., Jafari H., Mazloumi M., Tabatabaie S.Z., Rajabi M.B., Hasanlou N., Abtahi S.M., Goldberg R.A. Lower lid retraction in thyroid orbitopathy: lamellar shortening or proptosis? *Int Ophthalmol.* 2014; 34 (4) :801-4.
17. Solomon A., Meller D., Prabhasawat P., John T., Espana E.M., Steuhl K.P., Tseng S.C. Amniotic membrane grafts for nontraumatic corneal perforations, descemetocelles, and deep ulcers. *Ophthalmology* 2002; 109 (4): 694-703.
18. Verity D.H., Rose G.E. Acute thyroid eye disease (TED): principles of medical and surgical management. *Eye (Lond.)* 2013; 27 (3): 308-19.
19. Wells J.R., Michelson M.A. Diagnosing and Treating Neurotrophic keratopathy. *Ophthalmic Pearls.* Available at: www.aao.org

Германское наблюдательное исследование переносимости кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты и его описание в отечественных публикациях 2009-2018 гг.

Бельдиев С. Н.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Березина Е. И.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Гавриленко Н. Г.

к.ф.н., доцент, кафедра иностранных и латинского языков

Егорова И. В.

к.м.н., ассистент, кафедра терапии и кардиологии

Медведева И. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Платонов Д. Ю.

д.м.н., заведующий, кафедра терапии и кардиологии

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Автор для корреспонденции: Бельдиев Сергей Николаевич; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В статье обсуждаются неточности, допущенные в некоторых отечественных публикациях при цитировании немецкоязычной работы, в которой представлены результаты двухлетнего наблюдательного исследования переносимости ацетилсалициловой кислоты, покрытой кишечнорастворимой оболочкой.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, кишечнорастворимая форма, переносимость, наблюдательное исследование, достоверность, эквивалентность перевода

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-26-41

Введение

В 2018 г. в трех номерах журнала «Кардиология» опубликованы статьи [1-3], авторы которых, обсуждая проблему переносимости низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), приводят данные исследования, продемонстрировавшего существенное уменьшение частоты диспепсических жалоб у пациентов, переведенных с приема

обычной (незащищенной) АСК на прием АСК, покрытой кишечнорастворимой (КР) оболочкой.

В 1-й статье отмечается, что среди исследований, посвященных переносимости различных форм АСК, «самым крупным опубликованным исследованием на сегодняшний день является проспективное эпидемиологическое исследование переносимости препарата Аспирин Кардио» [1]. Вслед за этим указано: «В рамках данного исследования более 1,5 тысяч пациентов, принимавших незащищенную АСК, перевели на Аспирин Кардио и продолжили наблюдение за ними в течение 2 лет. Уже через 3 месяца отмечалось выраженное снижение количества жалоб на такие симптомы, как дискомфорт в желудке или изжога. Через 2 года количество упомянутых жалоб снизилось на 85 и 78% соответственно» [1].

Во 2-й статье сообщается: «По данным выполненного в Германии проспективного эпидемиологического исследования, после перевода пациентов, изначально получавших незащищенную АСК, на прием АСК в КР оболочке доля больных с жалобами на изжогу через 3 мес. лечения достоверно снизилась с 37,5 до 19,1%, а через 2 года терапии сократилась до 10,5%. Доля пациентов, испытывающих дискомфорт в желудке, за 3 мес. и 2 года лечения снизилась с 42 до 23,5 и 17,9% соответственно» [2].

В 3-й статье говорится о «многоцентровом проспективном эпидемиологическом исследовании с участием 577 врачей из разных регионов Германии, в котором была изучена безопасность КР формы АСК» [3]. При этом отмечается: «При приеме КР формы АСК было обнаружено достоверное снижение распространенности изжоги, чувства переполнения и наличия болей в желудке. Таким образом, в исследовании была выявлена лучшая переносимость КР формы АСК по сравнению с обычной формой АСК, что может обеспечить более высокую приверженность пациентов к приему препарата» [3].

Обращает внимание, что показатели, приведенные в 1-й и 2-й статьях, не соответствуют друг другу. Снижение частоты изжоги с 37,5% исходно до 10,5% через 2 года терапии свидетельствует о том, что за 2 года частота изжоги уменьшилась, по отношению к исходной, на 72%, а не на 78%, как указано в 1-й статье: $((37,5 - 10,5) / 37,5) \times 100\% = 72\%$. Аналогичным образом, сокращение доли пациентов, испытывающих дискомфорт в желудке, с 42% исходно до 17,9% через 2 года лечения означает, что распространенность данной жалобы уменьшилась по отношению к исходному уровню на 57%, а не на 85%, как указано в 1-й статье: $((42 - 17,9) / 42) \times 100\% = 57,4\% \approx 57\%$.

Помимо несоответствия относительных показателей, имеются и другие несоответствия. В 1-й и 2-й статьях говорится о «дискомфорт в желудке», в 3-й статье – о «чувстве переполнения и наличии болей в желудке». Во 2-й и 3-й статьях выявленное в исследовании снижение частоты симптомов названо «достоверным», в 1-й статье – «выраженным», без упоминания о достоверности.

И, наконец, не соответствуют друг другу библиографические источники, на которые ссылаются авторы статей, сообщая о результатах исследования. В 1-й статье приведена ссылка на опубликованную в 1999 г. работу с описанием двух небольших исследований с участием здоровых добровольцев, у которых оценивалось влияние краткосрочного приема КР формы АСК на эндоскопическую картину гастродуоденальной зоны [4]. Во 2-й статье дана ссылка на клинические рекомендации Немецкого кардиологического общества (Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – DGK) по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца (ИБС), опубликованные в «Zeitschrift für Kardiologie» («Журнале кардиологии») в 2003 г. [5]. В 3-й статье приведена ссылка на обзор, посвященный роли АСК в первичной профилактике ИБС, который опубликован в том же «Zeitschrift für Kardiologie», но уже в 2005 г. [6]. При непосредственном обращении к трем указанным источникам выясняется, что ни в одном из них нет сведений о выполненном в Германии проспективном эпидемиологическом исследовании переносимости КР формы АСК.

Описание исследования в отечественных публикациях 2009-2017 гг.

Сведения о германском исследовании, не полностью соответствующие друг другу, встречаются и в отечественных работах, появившихся в период до 2018 г. Так, в одной из статей, опубликованной в 2009 г. в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», сообщается следующее (использованная в оригинале аббревиатура «КРА» означает «КР форма АСК»):

«В многоцентровом, проспективном, эпидемиологическом исследовании с участием 577 врачей из разных регионов Германии была изучена безопасность КРА. В исследование были включены 1156 пациентов, изначально получавших КРА для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, и 1570 пациентов, которые изначально получали обычную АСК, а затем были переведены на прием КРА. Пациенты наблюдались в клинике через 3 мес, 1 и 2 года после назначения КРА...

В ходе исследования было установлено снижение частоты развития нежелательных реакций после замены обычной АСК на КРА. К началу исследования 37,6% пациентов жаловались на изжогу. Во время исследования доля пациентов, жаловавшихся на изжогу, достоверно снизилась с 37,5% до 19,1% после 3-месячного приема КРА и до 10,5% после 2 лет терапии... При приеме КРА было констатировано достоверное снижение распространенности чувства переполнения / наличия болей в желудке с 42%/42,1% до 23,5%/18,7% через 3 мес. терапии и до 17,9%/18,7% после 2 лет лечения» [7].

Процитированный фрагмент содержит ссылки на две упомянутые выше публикации в «Zeitschrift für Kardiologie»: рекомендации DGK по диагностике и лечению хронической ИБС (2003) [5] и обзор, посвященный роли АСК в первичной профилактике ИБС (2005) [6].

В 2010 г. в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» опубликована еще одна статья, в которой говорится о «крупном, проспективном, эпидемиологическом исследовании с участием 577 немецких врачей» [8]. Результаты исследования представлены в статье несколько иначе, чем в публикации 2009 г.: «В ходе наблюдения выявлено существенное снижение частоты симптомов диспепсии после замены обычной АСК на КР форму (Аспирин® Кардио). В начале исследования среди больных, принимавших обычную АСК, на изжогу и боли в желудке жаловались 37,6% и 42,1% больных соответственно, а в дальнейшем на фоне приема КР формы АСК число таких больных уменьшилось до 10,5% и 10,1% соответственно через 2 года лечения» [8]. На помещенном в статье рисунке показано, что после двух лет терапии Аспирином® Кардио частота изжоги снизилась на 72% (с 37,6 до 10,5%), а частота болей в желудке – на 81% (с 42,1 до 10,1%) [8]. Приведенные данные подкреплены ссылкой на рекомендации DGK (2003) [5].

Очевидно, что в статье 2010 г. показатели частоты болей в желудке (42,1% исходно и 10,1% через 2 года) не полностью соответствуют показателям из статьи 2009 г. (42,1% исходно и 18,7% через 2 года). Кроме того, показатели, приведенные на рисунке, не согласуются друг с другом: снижение частоты болей в желудке с 42,1 до 10,1% означает, что за 2 года терапии частота болей уменьшилась, по отношению к исходной, на 76%, а не на 81%: $((42,1 - 10,1) / 42,1) \times 100\% = 76\%$.

Еще один вариант описания результатов германского исследования содержится в пресс-релизе компании Bayer, размещенном в 2017 г. в 10-м номере журнала «Consilium medicum»: «На сегодняшний день самым крупным опубликованным исследованием, подтверждающим снижение риска повреждения желудочно-кишечного тракта при использовании АСК в КР оболочке, является проспективное эпидемиологическое исследование переносимости препарата Аспирин® Кардио. В рамках данного исследования более 1,5 тыс. пациентов, принимавших незащищенную АСК, перевели на прием Аспирин® Кардио и продолжили за ними наблюдение в течение 2 лет. Уже через 3 мес. отмечалось выраженное снижение количества жалоб на такие симптомы, как дискомфорт в желудке или изжога. Спустя 2 года количество данных жалоб снизилось уже на 85 и 78% соответственно» [9].

Как видим, приведенное положение практически полностью совпадает с тем, что содержится в 1-й статье 2018 г., процитированной нами во «Введении». Отличие состоит в том, что в пресс-релизе описание исследования подкреплено ссылкой не на публикацию 1999 г. [4], как в 1-й статье, а на работу, опубликованную в 2006 г. в одном из номеров выходящего в Германии еженедельного журнала «Pharmazeutische Zeitung» (буквальный перевод названия – «Фармацевтическая газета») [10]. В данной работе подробно

представлено то самое исследование, о котором идет речь в отечественных статьях 2009-2018 гг. Внимательное изучение работы показывает, что ее содержание передано с той или иной степенью неточности как в процитированных статьях, так и в пресс-релизе компании Bayer.

Дискомфорт в желудке

Как указано в работе 2006 г., исходно и затем каждые 3 месяца на протяжении двух лет приема КР формы АСК в исследовании регистрировалось наличие или отсутствие у пациентов следующих желудочно-кишечных симптомов: изжога (Sodbrennen), чувство переполнения (Völlegefühl), дискомфорт в желудке (Magenbeschwerden), тошнота (Übelkeit), рвота (Erbrechen), запор (Obstipation), диарея (Diarrhö), черный стул (schwarzer Stuhl) [10].

В представленном перечне нет слова «Magenschmerzen» (от Magen – желудок и Schmerzen – боли), которое можно было бы перевести с немецкого языка на русский как «боли в желудке». В перечне присутствует слово, характеризующее более широкий спектр беспокоящих ощущений в области желудка, а не только боль – «Magenbeschwerden» (от Magen – желудок и Beschwerden – жалобы). Для иллюстрации различий между «Magenschmerzen» и «Magenbeschwerden» уместна аналогия с теми ощущениями, которые пациенты испытывают во время приступа стенокардии, не всегда описывая их врачу как боль. В рекомендациях Европейского кардиологического общества по ведению стабильной ИБС (2013) эти ощущения именуется «chest discomfort» [11]. В русскоязычной версии европейских рекомендаций, опубликованной в «Российском кардиологическом журнале», выражение «chest discomfort» переведено как «дискомфорт в грудной клетке» [12], а в немецкоязычной версии, размещенной на сайте DGK [13] – как «Brustbeschwerden» (от Brust – грудь, грудная клетка и Beschwerden – жалобы). В тех же европейских рекомендациях в числе побочных эффектов триметазидина и аллопуринола указан «gastric discomfort» [11], которому в русскоязычной версии соответствует «дискомфорт в желудке» [12], а в немецкоязычной версии – «Magenbeschwerden» [13].

Таким образом, перевод слова «Magenbeschwerden» как «боли в желудке», использованный в отечественных статьях 2009-2010 гг. и в 3-й статье 2018 г., недостаточно эквивалентен оригинальному термину и фактически соответствует ему лишь частично. Более корректным и наиболее полно сохраняющим содержание оригинала представляется вариант перевода, использованный в пресс-релизе компании Bayer и в 1-2-й статьях 2018 г. – «дискомфорт в желудке».

Проценты

В работе 2006 г. показатели частоты симптомов изложены в тексте и лишь частично представлены на трех разных диаграммах, что делает несколько затруднительным целостное восприятие. Для наглядности приводим сведения о частоте изжоги, чувства переполнения и дискомфорта в желудке в форме в таблицы (табл. 1). Сравнив эти сведения с теми, что содержатся в процитированных выше фрагментах, нетрудно убедиться, что в отечественных статьях 2009-2010 гг. [7,8] и во 2-й статье 2018 г. [2] допущен ряд неточностей.

Таблица 1. Частота (%) некоторых диспепсических симптомов в германском наблюдательном исследовании переносимости КР формы АСК

Симптом	Все пациенты, принимавшие в течение 2 лет КР-АСК (n = 2726)	в том числе	
		переведенные с О-АСК на КР-АСК (n = 1570)	впервые начавшие прием КР-АСК и не получавшие до этого АСК (n = 1156)
Изжога			
исходно	37,6	50,7	19,8
через 3 мес.	19,1	23,5	13,3
через 2 года	10,5	10,8	11,1
Чувство переполнения			
исходно	42,0	53,7	26,2
через 3 мес.	23,5	27,3	18,2
через 2 года	17,9	18,8	16,7
Дискомфорт в желудке			
исходно	42,1	59,0	19,2
через 3 мес.	18,7	23,5	12,6
через 2 года	8,1	8,9	7,0

АСК – ацетилсалициловая кислота; КР-АСК – кишечнорастворимая форма АСК; О-АСК – обычная форма АСК. Адаптировано из [10].

В статье 2009 г. вместо одного исходного показателя частоты изжоги (37,6%) фигурируют сразу два (37,6% и 37,5%). Кроме того, утверждается, что за 2 года приема КР формы АСК распространенность «болей» в желудке уменьшилась с 42,1% до 18,7%, тогда как в работе 2006 г. указано, что распространенность дискомфорта в желудке уменьшилась с 42,1% до 8,1% (табл. 1).

В статье 2010 г. частота «болей» в желудке, зарегистрированная через 2 года приема КР формы АСК, тоже приведена неверно – 10,1% вместо 8,1%. И это объясняет, почему на помещенном в статью рисунке данные о частоте «болей» противоречат друг другу. Если

10,1% заменить корректным показателем 8,1%, то противоречие исчезает: снижение частоты «болей» (а точнее, дискомфорта) в желудке с 42,1% до 8,1% теперь соответствует указанному на рисунке уменьшению распространенности данной жалобы на 81%: $((42,1 - 8,1) / 42,1) \times 100\% = 80,76\% \approx 81\%$.

Во 2-й статье 2018 г. неточно обозначена исходная частота изжоги – 37,5% вместо 37,6%. Кроме того, перепутано название второго симптома: показатели 42% исходно, 23,5% через 3 месяца и 17,9% через 2 года отражают наблюдавшееся в исследовании снижение распространенности чувства переполнения (Völlegefühl), а не дискомфорта в желудке (Magenbeschwerden).

И, наконец, во всех трех статьях ошибочно отмечено, что перечисленные в них процентные показатели зарегистрированы в группе пациентов, переведенных с приема обычной (незащищенной) АСК на прием АСК в КР оболочке. Из работы 2006 г. следует, что это обобщенные показатели, отражающие изменения частоты симптомов у всех включенных в исследование пациентов, в том числе и тех, кто ранее не принимал АСК (табл. 1).

В отличие от статей 2009-2010 гг. и 2-й статьи 2018 г., в пресс-релизе компании Bayer [9] и в 1-й статье 2018 г. [1] допущена только одна неточность в описании процентных показателей. В группе пациентов, переведенных с приема обычной АСК на прием АСК в КР оболочке, частота жалоб на изжогу за 2 года снизилась с 50,7% до 10,8% (табл. 1), то есть на 78,7%, по отношению к исходному уровню: $((50,7 - 10,8) / 50,7) \times 100\% = 78,7\%$. Показатель 78,7% следовало бы округлить не до 78%, как сделано в пресс-релизе и в 1-й статье 2018 г., а до 79%. Второй показатель, присутствующий в обеих публикациях, округлен до 85% корректно. В группе пациентов, переведенных с приема обычной АСК на прием АСК в КР оболочке, частота дискомфорта в желудке за 2 года снизилась с 59% до 8,9% (табл. 1), то есть на 84,9% по отношению к исходному уровню: $((59,0 - 8,9) / 59,0) \times 100\% = 84,9\% \approx 85\%$.

Наблюдательное исследование

В работе 2006 г. неоднократно отмечается, что исследование переносимости КР формы АСК является наблюдательным, и этот факт отражен в названии работы [10], содержащем слово «Anwendungsbeobachtung» (дословный перевод – «наблюдение за применением»: от Anwendung – применение, использование и Beobachtung – наблюдение). В немецкоязычной литературе данным словом обозначаются наблюдательные исследования (множественное число – «Anwendungsbeobachtungen»), проводимые в период после регистрации лекарственного препарата [14,15].

В тексте работы 2006 г. присутствует только одна фраза, в которой указано, что исследование переносимости КР формы АСК является «проспективным эпидемиологическим» (prospektiven epidemiologischen). Причем в этой же фразе говорится и о том, что оно «наблюдательное» (Beobachtungsstudie: от Beobachtung – наблюдение и Studie – исследование): «An der prospektiven epidemiologischen Beobachtungsstudie beteiligten sich 577 Allgemeinmediziner und Internisten» («В проспективном эпидемиологическом наблюдательном исследовании приняли участие 577 врачей общей практики и терапевтов») [10].

В работах отечественных экспертов не раз подчеркивалось, что в иерархии доказательств результаты наблюдательных исследований располагаются ниже результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ); вместе с тем, хорошо организованные проспективные наблюдательные исследования обладают большей доказательной способностью, по сравнению с ретроспективными [16-18]. В процитированных выше публикациях 2009-2018 гг. не обсуждается, насколько хорошо организовано исследование переносимости КР формы АСК, и нет прямых указаний на то, что оно является наблюдательным. Сообщается лишь о том, что исследование «проспективное эпидемиологическое» [1-3, 7-9], в результате чего оказались выделенными достоинства исследования (проспективное), но не его ограничения (наблюдательное).

Достоверность

Как отмечают российские эксперты, «не все наблюдательные исследования обладают одинаковой степенью внутренней валидности, в каждом случае требуется детальное изучение методов исследования» [17].

Детальное изучение работы 2006 г. показывает, что в германском исследовании снижение частоты диспепсических симптомов наблюдалось не только у пациентов, переведенных с обычной АСК на АСК в КР оболочке, но и у пациентов, которые впервые начали принимать АСК в КР оболочке и не получали до этого никаких препаратов АСК [10]. В последней группе за 2 года наблюдения частота изжоги уменьшилась на 44% (с 19,8 до 11,1%), чувства переполнения – на 36% (с 26,2 до 16,7%) и дискомфорта в желудке – на 64% (с 19,2 до 7,0%), по отношению к исходным показателям (табл. 1). Кроме того, как сообщается в работе, симптом «черный стул» (schwarzer Stuhl), указывающий на возможное желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), был выявлен в начале исследования у 0,2% пациентов данной группы, а в последующие 2 года наблюдения его частота варьировала от 0,2% до 0% (в оригинале: «der Prozentsatz initial bei 0,2 Prozent, und variierte im Verlauf der Untersuchung zwischen 0,2 und null Prozent») [10]. В группе пациентов, переведенных с обычной АСК на АСК в КР оболочке, благоприятная динамика оказалась более выраженной: частота «черного стула» составляла исходно 2,6% и

сократилась через 2 года наблюдения «практически до нуля процентов» (в оригинале «auf praktisch null Prozent») [10]. В целом в обеих группах жалобы на «черный стул» в начале исследования предъявляли 1,6% пациентов, а через 3 месяца и 2 года – 0,3% и 0,1% соответственно [10], то есть за 2 года приема КР формы АСК частота «черного стула» уменьшилась в 16 раз, или на 94%, по отношению к исходному уровню.

Приведенные результаты представляются неожиданными и, кроме того, не согласуются с результатами РКИ и ретроспективных наблюдательных исследований. Вряд ли можно ожидать, что само по себе назначение АСК, пусть даже и в КР оболочке, приведет к снижению частоты изжоги, чувства переполнения и дискомфорта в желудке у пациентов, не принимавших до этого АСК. Общеизвестно, что прием профилактических доз АСК сопровождается увеличением частоты ЖКК, по сравнению с приемом плацебо [19], и этот факт в очередной раз подтвердился в трех недавно завершенных крупных РКИ (ARRIVE, ASPREE, ASCEND), в которых использовались предоставленные компанией Bayer препарат АСК в КР оболочке (100 мг/сут) и соответствующее плацебо [20-22]. В германском наблюдательном исследовании тоже использовался препарат АСК в КР оболочке (100 мг/сут) компании Bayer – Aspirin® protect 100 mg [10], известный в России под торговым наименованием Аспирин® Кардио. И следовало бы ожидать, что при назначении препарата пациентам, не принимавшим до этого АСК, частота жалоб на «черный стул» возрастет, а не будет варьировать в диапазоне от исходного уровня (0,2%) и до нуля процентов. В ряде ретроспективных исследований показано, что риск развития ЖКК при приеме АСК в КР оболочке повышается примерно в такой же степени, как при приеме обычной АСК [23], и эти данные явно не согласуются с результатами германского исследования, в котором назначение АСК в КР оболочке вместо обычной АСК сопровождалось многократным уменьшением частоты жалоб на «черный стул» в течение последующих двух лет наблюдения.

Резонно предположить, что на результаты исследования могли повлиять вмешивающиеся факторы, например, назначение или усиление сопутствующей терапии, направленной на купирование желудочно-кишечных симптомов и профилактику ЖКК (ингибиторы протонной помпы, эрадикация *H. pylori* и т.д.). Анализ данных исследования с поправкой на наиболее вероятные вмешивающиеся факторы дал бы возможность уточнить, какой вклад в снижение частоты желудочно-кишечных симптомов внесла АСК в КР оболочке. Правда, и в этом случае полученные результаты оставались бы недостаточно надежными и требующими подтверждения в РКИ. Ведь, как подчеркивают российские эксперты, применение даже самых сложных статистических подходов не позволяет полностью решить проблему систематических ошибок, свойственных наблюдательным исследованиям [16-18].

В работе 2006 г. не сделано попыток учесть влияние вмешивающихся факторов на достигнутые в исследовании результаты. Например, сообщается, что исходно 38,8% пациентов получали терапию по поводу желудочно-кишечных симптомов, но не указано, оставались ли неизменными в течение последующих 2 лет количество таких пациентов и

назначенная им терапия [10]. Из всех методов статистического анализа в работе использован только один – вычисление относительных показателей (процентов). В разделе «Обсуждение результатов» (Diskussion der Ergebnisse) не обсуждаются ограничения исследования и систематические ошибки, потенциально способные привести к завышенной оценке безопасности КР формы АСК и ее преимуществ перед обычной формой. Отмечается лишь, что высокая внутренняя валидность (hohe interne Validität) свойственна РКИ, а не наблюдательным исследованиям [10].

Перечисленные особенности работы 2006 г. и описанного в ней исследования не нашли отражения в отечественных публикациях 2009-2018 гг. При этом в статье 2009 г. [7] и во 2-3-й статьях 2018 г. [2,3] обнаруженное в исследовании снижение частоты диспепсических симптомов охарактеризовано как «достоверное». По-видимому, под «достоверным» авторы статей подразумевают «статистически значимое» снижение, однако не приводят соответствующие показатели (например, значения p). Поскольку в работе 2006 г. эти показатели тоже отсутствуют, утверждение о «достоверном» (в смысле «статистически значимом») снижении, будучи, по сути, корректным, с формальной точки зрения, остается необоснованным. Не обоснованным не только формально, но и по существу, данное утверждение становится, если предположить, что под «достоверностью» подразумевается «внутренняя валидность», степень которой, как известно, определяется наличием и выраженностью не только случайных, но и систематических ошибок [24]. На наш взгляд, влияние последних на результаты германского исследования не вызывает сомнений. Поэтому корректнее было бы говорить о том, что выраженные различия в частоте изжоги, чувства переполнения и дискомфорта в желудке, появившиеся после перевода пациентов с обычной АСК на АСК в КР оболочке, статистически значимы, но не могут быть приписаны только факту замены одного препарата другим, в связи с чем гипотеза о лучшей переносимости КР формы АСК, по сравнению с обычной формой АСК, требует подтверждения в хорошо спланированных исследованиях.

Библиографические источники

Как уже отмечалось, в пяти статьях 2009-2018 гг. [1-3,7,8], сведения о германском исследовании подкреплены ссылками на библиографические источники [4-6], в которых соответствующих сведений нет. Ошибка, допущенная в 1-й статье 2018 г., скорее всего, появилась вследствие опечатки. В тексте статьи после слов о «проспективном эпидемиологическом исследовании переносимости препарата Аспирин Кардио» в квадратных скобках дана ссылка на библиографический источник номер 18, тогда как в списке литературы работа 2006 г. расположена под номером 16 [1].

В остальных четырех статьях в списках литературы работа 2006 г. отсутствует, поэтому допущенные ошибки не могут быть объяснены опечатками. По-видимому, ошибки стали следствием некорректных заимствований из списка литературы (Literatur), приведенного

в работе 2006 г. [10]. В данном списке первым идет обзор, посвященный роли АСК в первичной профилактике ИБС (2005) [6], а под вторым номером значатся клинические рекомендации DGK по диагностике и лечению хронической ИБС [5]. Автор, проф. Н. Darius, ссылается на эти два источника уже в первых строках работы, сообщая читателям о том, что Немецкое кардиологическое общество (DGK) рекомендует применение АСК в суточной дозе 100 мг [10]. Примечательно, что вопреки утверждению автора, в обзоре не упоминаются ни рекомендации DGK, ни название общества [6], а в рекомендациях DGK не указано, что предпочтительной является именно доза АСК 100 мг/сут, и говорится только о том, что в диапазоне доз 75-325 мг/сут различий в эффективности АСК не обнаружено [5].

В отечественной статье 2009 г. [7] оба библиографических источника, на которые некорректно сослался автор работы 2006 г., включены в список литературы, но ошибочно представлены в тексте как источники, в которых, якобы, приведены результаты германского исследования. Аналогичные ошибки сделаны в статье 2010 г. [8] и во 2-3-й статьях 2018 г. [2,3], отличие состоит лишь в том, что в статье 2009 г. присутствуют в списке литературы и «цитируются» оба источника, тогда как в остальных трех статьях – какой-либо один из двух. Из-за допущенных ошибок результаты германского исследования стали выглядеть как заслуживающие особого доверия. Ведь, как следует из статей 2009-2010 гг. и 2-й статьи 2018 г., эти результаты приведены в рекомендациях DGK. Соответственно, читатель вправе предположить, что эксперты DGK сочли полученные в исследовании данные настолько убедительными, что даже включили их в клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической ИБС.

Заключение

Недостаточно корректные сведения о германском исследовании, аналогичные приведенным в статье 2009 г. [7], встречаются еще в нескольких отечественных публикациях, появившихся в период после 2009 г. [25-30]. Однотипность допущенных ошибок дает основание предполагать, что при описании результатов исследования отечественные авторы опирались не столько на немецкоязычный первоисточник, сколько на русскоязычный вторичный источник, содержащий недостаточно корректно переведенные фрагменты первоисточника. Надеемся, что изложенные в настоящей работе сведения помогут читателям составить более точное представление о полученных в исследовании данных и их значении для клинической практики.

Список литературы

1. Архипов М.В. Выбор антитромбоцитарной терапии у пациентов со стабильной стенокардией. *Кардиология* 2018; 58(S1): 36-41. doi: 10.18087/cardio.2402.
2. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Антиагреганты в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и профилактике атеротромбоза у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца: аспекты эффективности и безопасности. *Кардиология* 2018; 58(2): 55-67. doi: 10.18087/cardio.2018.2.10035.
3. Тарловская Е.И. Формы выпуска и дозы ацетилсалициловой кислоты: значение для клинической практики. *Кардиология* 2018; 58(S5): 4-12. doi: 10.18087/cardio.2466.
4. Dammann H.G., Burkhardt F., Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(8): 1109-14. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00588.x.
5. Dietz R., Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 2003; 92(6): 501-521. doi: 10.1007/s00392-003-0960-1.
6. Kübler W., Darius H. Primäre Prävention der koronaren Herzkrankheit mit Aspirin. *Z Kardiol* 2005; 94(Suppl 3): III/66-73. doi: 10.1007/s00392-005-1309-8.
7. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(7): 102-7.
8. Небиеридзе Д.В., Мелия А. Пациенты высокого риска: современная стратегия лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9(6): 97-101.
9. Длительное применение ацетилсалициловой кислоты. Подходы к повышению приверженности терапии. *Consilium Medicum* 2017; 19(10): 144-5.
10. Darius H. Aspirin protect: Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Verträglichkeit. *Pharmazeutische Zeitung* 2006; 151(34): 3090-98.
11. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296.
12. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 7:7-79. doi: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79.
13. DGK. ESC Pocket Guidelines: Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK) (Version 2013). Available at: <https://leitlinien.dgk.org/2015/pocket-leitlinie-management-der-stabilen-koronaren-herzkrankheit-khk/>. Cited 08.02.2019.
14. de Mey C. Sinn und Unsinn von Anwendungsbeobachtungen. *Medizinische Klinik* 2000; 95(1): 56-62. doi: 10.1007/BF03044984.
15. Dietrich E.S. Die meisten deutschen Anwendungsbeobachtungen sind zur Generierung wissenschaftlich valider Erkenntnisse nicht geeignet. *PharmacoEconomics – German Research Articles* 2009; 7(1): 3-14. doi: 10.1007/BF03320755.
16. Данишевский К.Д. Виды исследований в доказательной медицине. *Медицина* 2015; (1): 18-30.

17. Арутюнов Г.П., Архипов М.В., Бакалов С.А., Бокарев И.Н., Вышлов Е.В., Гиляревский С.Р. и др. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательствах. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2016; 15(6): 441-7. doi:10.18087/rhj.2016.6.2297.
18. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12(5): 567-573. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
19. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678): 1849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
20. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10152): 1036-46. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
21. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R. et al; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1509-18. doi: 10.1056/NEJMoa1805819.
22. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1529-39. doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
23. Walker J., Robinson J., Stewart J., Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007; 6(4): 519-22. doi: 10.1510/icvts.2007.155788.
24. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
25. Аверков О.В. Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительны с позиций доказательной медицины? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9(2): 61-8.
26. Бубнова М.Г. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца. *Российский кардиологический журнал* 2010; 15(4): 115-22. doi: 10.15829/1560-4071-2010-4-115-121.
27. Мычка В.Б. Особенности антиагрегантной терапии у женщин. *Эффективная фармакотерапия* 2011; 16: 6-10.
28. Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Лукина Ю.В., Воронина В.П., Киселева Н.В., Бойченко Е.С. и др. Сравнительная оценка антиагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препаратов кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты (результаты клинического исследования ИКАР). *Кардиология* 2012; 1: 74-82.
29. Стрижаков Л.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете: значение аспирина. *Российский кардиологический журнал* 2012; 2: 94-9. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-94-99.
30. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2014; 79 (5): 298-302. doi: 10.18087/rhj.2014.5.1987.

German observational study of the tolerability of enteric-coated acetylsalicylic acid and its presentation in Russian publications 2009-2018

Bel'diev S. N.

PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology

Berezina E. I.

PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology

Gavrilenko N. G.

PhD, Associate Professor, Chair for Foreign Languages and Latin

Egorova I. V.

PhD, Assistant, Chair for Therapy and Cardiology

Medvedeva I. V.

PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology

Platonov D. Ju.

Doctor of Medicine, Head, Chair for Therapy and Cardiology

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding Author: Bel'diev Sergej; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Summary

The article discusses the inaccuracies made in some Russian publications when quoting a German-language paper presenting the results of a two-year observational study of the tolerability of enteric-coated acetylsalicylic acid.

Keywords: acetylsalicylic acid, enteric-coated form, tolerability, observational study, validity, translation equivalence

References

1. Arkhipov M.V. Vybór antitrombocitarnoj terapii u pacientov so stabil'noj stenokardiej [Selection of antiplatelet therapy for patients with stable angina]. *Kardiologia [Cardiology]* 2018; 58(S1): 36-41. doi: 10.18087/cardio.2402. (In Russ.)
2. Perepech N.B., Mikhailova I.E. Antiagreganty v pervichnoj profilaktike serdečno-sosudistyh zabolevanij i profilaktike aterotromboza u bol'nyh so stabil'noj formoj ishemičeskoj bolezni serdca: aspekty jeffektivnosti i bezopasnosti [Antiaggregants in primary prevention of cardiovascular diseases and in prevention of atherothrombosis in patients with stable ischemic heart disease: aspects of efficacy and safety]. *Kardiologija [Cardiology]* 2018; 58(2): 55-67. doi: 10.18087/cardio.2018.2.10035. (In Russ.)
3. Tarlovskaya E.I. Formy vypuska i dozy acetilsalicilovoj kisloty: znachenie dlja kliničeskoj praktiki [Dosage forms and doses of acetylsalicylic acid: significance for clinical practice]. *Kardiologija [Cardiology]* 2018; 58(S5): 4-12. doi: 10.18087/cardio.2466. (In Russ.)
4. Dammann H.G., Burkhardt F., Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(8): 1109-14. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00588.x.

5. Dietz R., Rauch B. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Issued by the executive committee of the German Society of Cardiology – Heart Circulation Research. *Z Kardiol* 2003; 92(6): 501-21. doi: 10.1007/s00392-003-0960-1. (In Germ.)
6. Kübler W., Darius H. Primary prevention of coronary heart disease with aspirin. *Z Kardiol* 2005; 94(Suppl 3): III/66-73. doi: 10.1007/s00392-005-1309-8. (In Germ.)
7. Rafalsky V.V., Krikova A.V., Baglikov A.N. Osobennosti klinicheskoy farmakologii acetilsalicilovoy kisloty kak antitromboticheskogo preparata [Clinical pharmacology of acetylsalicylic acid as an antithrombotic agent]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2009; 8(7): 102-7. (In Russ.)
8. Nebieridze D.V., Meliya A. Pacienty vysokogo riska: sovremennaja strategija lechenija. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2010; 9(6): 97-101. (In Russ.)
9. Dlitel'noe primenenie acetilsalicilovoy kisloty. Podhody k povysheniju priverzhennosti terapii [Long-term use of acetylsalicylic acid. Approaches to increasing adherence to therapy]. *Consilium Medicum* 2017; 19(10): 144-5. (In Russ.)
10. Darius H. Documentation of good tolerability of Aspirin protect in an observational study. *Pharm Zeit* 2006; 151(34): 3090-98. (In Germ.)
11. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296.
12. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. Rekomendacii po lecheniju stabil'noj ishemicheskoj bolezni serdca. ESC 2013 [2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2014; 7: 7-79. doi: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79. (In Russ.)
13. DGK. ESC Pocket Guidelines: Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK) (Version 2013). Available at: <https://leitlinien.dgk.org/2015/pocket-leitlinie-management-der-stabilen-koronaren-herzkrankheit-khk/>. Cited 08.02.2019 (In Germ.)
14. de Mey C. Sense and nonsense in post-authorization surveillance. *Med Klin (Munich)* 2000; 95(1): 56-62. doi: 10.1007/BF03044984. (In Germ.)
15. Dietrich E.S. Most post-marketing surveillance studies in Germany are not useful to generate valid scientific evidence. *PharmacoEconomics – German Research Articles* 2009; 7(1): 3-14. doi: 10.1007/BF03320755. (In Germ.)
16. Danishevskiy K.D. Vidy issledovanij v dokazatel'noj medicine [Types of studies in evidence-based medicine]. *Medicina [Medicine]* 2015; (1): 18-30. (In Russ.)
17. Arutyunov G.P., Arhipov M.V., Bakalov S.A., Bokarev I.N., Vyshlov E.V., Gilyarevskiy S.R. et al. Mesto i znachenie nabljudatel'nyh issledovanij NOAK u pacientov s neklapannoj fibrilljaciej predserdij s pozicii mediciny, osnovanno na dokazatel'stvah [Place and significance of observational studies of NOACs in patients with non-valvular atrial fibrillation from the standpoint of evidence-based medicine]. *Serdce: zhurnal dlja praktikujushhih vrachej [Russian Heart Journal]* 2016; 15(6): 441-7. doi: 10.18087/rhj.2016.6.2297. (In Russ.)
18. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Randomizirovannye klinicheskie issledovanija i nabljudatel'nye issledovanija: sootnoshenie v ierarhii dokazatel'stv jeffektivnosti lekarstv [Randomised clinical trials and observational studies: the ratio in the hierarchy of evidence of the efficacy of drugs]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2016; 12(5): 567-573. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573. (In Russ.)

19. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678): 1849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
20. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10152): 1036-46. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
21. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R. et al; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1509-18. doi: 10.1056/NEJMoa1805819.
22. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1529-39. doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
23. Walker J., Robinson J., Stewart J., Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007; 6(4): 519-22. doi: 10.1510/icvts.2007.155788.
24. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. *Klinicheskaja jepidemiologija. Osnovy dokazatel'noj mediciny [Clinical epidemiology. The essentials].* Moscow: Media Sfera, 1998. 352 p. (In Russ.)
25. Averkov O.V. Acetilsalicilovaja kislota kak antitrombocitarnoe sredstvo: kakie lekarstvennye formy preparata predpochtitel'ny s pozicij dokazatel'noj mediciny? [Acetylsalicylic acid as an anti-platelet agent: what forms should be used, according to evidence-based medicine?] *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2010; 9(2): 61-8. (In Russ.)
26. Bubnova M.G. Aspirin v profilaktike aterotromboza i koronarnoj bolezni serdca [Aspirin in the prevention of atherothrombosis and coronary heart disease]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2010; (4): 115-21. doi: 10.15829/1560-4071-2010-4-115-121. (In Russ.)
27. Mychka V.B. Osobennosti antiagregantnoj terapii u zhenshhin [Features of antiplatelet therapy in women]. *Jeffektivnaja farmakoterapija [Effective Pharmacotherapy]* 2011; 16: 6-10. (In Russ.)
28. Martsevich S.Yu., Tolpygina S.N., Lukina Yu.V. Voronina V.P., Kiseleva N.V., Boychenko E.S. et al. Sravnitel'naja ocenka antiagregantnoj jeffektivnosti original'nogo i vosproizvedennogo preparatov kishechnorastvorimoj formy acetilsalicilovoj kisloty (rezul'taty klinicheskogo issledovanija IKAR) [Comparative evaluation of antiplatelet effectiveness drugs of original and reproduced enteric forms of acetylsalicylic acid (clinical study ICAR)]. *Kardiologija [Cardiology]* 2012; 1: 74-82. (In Russ.)
29. Strizhakov L.A. Profilaktika serdechno-sosudistyh oslozhhnenij pri saharanom diabete: znachenie aspirina [Prevention of cardiovascular complications in diabetes mellitus: the role of aspirin]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2012; 2: 94-9. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-94-99. (In Russ.)
30. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Acetilsalicilovaja kislota v pervichnoj profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij [Acetylsalicylic acid in primary prevention of cardiovascular diseases]. *Serdce: zhurnal dlja praktikujushhh vrachej [Russian Heart Journal]* 2014; 79(5): 298-302. doi:10.18087/rhj.2014.5.1987. (In Russ.)

Ошибка вычисления локального радиуса кривизны передней поверхности роговицы по оптическим срезам, как самостоятельный диагностический признак кератоконуса (предварительное сообщение)

Гридин В. Н.¹
д.т.н., профессор

Новиков И. А.^{1,2}
с.н.с.¹; с.н.с., лаборатория фундаментальных исследований в офтальмологии²

Солодовников В. И.¹
к.т.н., заведующий лабораторией

Труфанов М. И.¹
доцент, заведующий лабораторией

Лебедев А. С.¹
м.н.с.

Бубнова И. А.^{1,2}
д.м.н., в.н.с.¹; с.н.с., отдел рефракционных нарушений²

Борисенко Т. Е.²
консультант по медицинской статистике

1 – ЦИТП РАН – ФГБУН Центр информационных технологий в проектировании Российской академии наук

2 – ФГБНУ Научно-исследовательский институт глазных болезней

Автор для корреспонденции: Бубнова Ирина Алексеевна **e-mail:** bubnovai@mail.ru

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ «Разработка теоретических основ диагностики кератоконуса на ранней стадии» в рамках научного проекта 18-29-02049 мк.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Цель исследования: оценить значимость ошибок распознавания и реконструкции формы роговицы при анализе изображений оптических срезов, в качестве самостоятельного признака кератоконуса. **Материалы и методы:** В исследование вошли серии снимков поперечных оптических срезов роговицы пациентов с кератоконусом (КК) 1-4 стадий (24 человека, 24 глаза, каждую стадию характеризовало 6 случаев) и пациентов с регулярным роговичным астигматизмом, в качестве группы сравнения (6 человек, 6 глаз). Для каждого изображения в плавающем окне была вычислена локальная кривизна поверхности роговицы и численно охарактеризована ошибка ее вычисления. Для оценки связи величины средней ошибки вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы со стадией кератоконуса, каждый оптический срез роговицы был поделен на пять условных зон. В каждой зоне было выполнено попарное сравнение ошибки вычисления радиуса кривизны для первой и второй стадии КК и для группы условной нормы, с использованием критерия Манна-Уитни. **Результаты:** Было установлено, что средняя ошибка вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы с высокой достоверностью ($p < 0,001$)

отличается в группе условной нормы от групп с первой и второй стадий кератоконуса. В группе сравнения средняя ошибка определения радиуса кривизны передней поверхности колеблется около 0,5 мм, тогда как в первой и второй стадии в диапазоне 0,33-0,38 мм. **Выводы:** Оценка ошибки вычисления локального радиуса кривизны передней поверхности роговицы может быть использована для разработки высокочувствительных детекторов начального кератоконуса, как самостоятельный диагностический признак.

Ключевые слова: кератоконус, кератотопография, распознавание образов

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-42-54

Введение

Кератоконус – это хроническое заболевание роговицы, характеризующееся прогрессирующим характером, снижением зрения, изменением формы и истончением роговой оболочки. Как правило, данная патология манифестирует в 15-20 лет и поражает молодое работоспособное население, что обуславливает социальную значимость этого заболевания [1].

Ключевым методом в диагностике кератоконуса (КК) является кератотопография, которая оценивает форму и толщину роговицы [2]. В настоящее время применяют два различных принципа исследования топографии роговицы. Один из них анализирует отражение на роговице кольцевидных структур (колец Плачидо) и дает информацию только о форме передней поверхности роговой оболочки [3]. В другом реализована идея Шаймпфлюг-камеры – анализ изображения оптического среза роговицы, создаваемого щелевой диафрагмой. Принцип Шаймпфлюг-камеры позволяет оценить не только переднюю, но и заднюю поверхность, а также толщину роговицы, помимо этого, глубину и объем передней камеры [4]. В последнее время на рынке появились приборы, совмещающие в себе оба этих принципа Galilei (Ziemer, Швейцария) и Sirius (CSO, Italy), что, по всей видимости, свидетельствует, что принцип Плачидо более точен для оценки формы передней поверхности роговицы.

В любом случае оба этих метода предполагают формализацию стереометрических параметров роговицы для постановки дальнейшего диагноза. В клинической практике трехмерная модель передней и задней поверхностей роговицы, реконструируемая интерполяцией данных по отдельным фотографиям оптических срезов переднего отрезка глаза, получила устойчивое наименование кератотопограмма. Было предложено множество разнообразных алгоритмов (коэффициентов) анализа кератотопограмм для численного определения вероятности наличия кератоконуса в каждом конкретном случае [5,6]. Но, к сожалению, принятый в мире алгоритм диагностики КК: распознавание поверхности роговицы – формализация – «сложное правило» на основе свода численных параметров, не может претендовать на метод объективной диагностики, так как требует оценки опытным специалистом, оперирующим этими же формализованными данными. Двумя ведущими факторами, имеющими высокий вес при постановке диагноза, являются

кривизна поверхности роговицы и ее толщина. При этом обособленные средние значения указанных параметров роговицы не имеют самостоятельного диагностического значения, но оказываются весьма чувствительными инструментами при описании их совокупного изменения в пределах роговицы.

Следует отметить, что, несмотря на множество предлагаемых инструментов, не представляет проблемы только диагностика кератоконуса на 3-4 стадиях, тогда как ранние стадии заболевания, или так называемый латентный (субклинический) кератоконус, вызывают серьезные сложности. Наибольшие трудности, как правило, вызывает дифференциальная диагностика начального кератоконуса и роговичного астигматизма. Вместе с тем, принятие решения о возможности проведения рефракционной операции, как и прогнозирование ее осложнений, в наибольшей степени зависит от исключения диагноза КК при его сходных рефракционных проявлениях с аметропическими состояниями глаза, что имеет большое практическое значение [7].

Очевидно, что поскольку описание топографической картины роговицы не может являться достаточной основой для диагностики КК на начальных стадиях, то необходим поиск принципиально новых подходов к диагностике КК. При этом, учитывая современные экономические тенденции, преимущество в практическом плане может получить подход, опирающийся на уже имеющуюся техническую базу, но способный получить и использовать для дальнейшей диагностики первичную информацию, ранее не принимавшуюся во внимание.

Мы предположили, что при анализе первичных данных, служащих основой для инструментального описания формы роговицы, часть информации о наличии тонких структурных и морфологических изменений может отбрасываться еще на этапе распознавания и реконструкции ее генерализованной формы при анализе оптических срезов.

Можно допустить, что описываемый некоторыми исследователями факт компенсаторного утолщения эпителия на средней периферии роговицы при развитии 1 и 2 стадий КК может оказывать влияние на качественные характеристики машинного распознавания формы роговицы. Отметим, что подобные изменения качественных характеристик распознавания границ роговицы по оптическим срезам будут проявляться в условиях дефицита физического разрешения прибора по отношению к толщине эпителия.

Цель

Цель данной работы – оценить значимость ошибок, возникающих при распознавании и реконструкции формы роговицы при анализе изображений оптических срезов, в качестве самостоятельного признака кератоконуса.

Материалы и методы

Клинический материал

В исследование вошли серии снимков поперечных оптических срезов роговицы, полученные при исследовании пациентов с кератоконусом 1-4 стадий (24 человека, 24 глаза, каждую стадию характеризовало 6 случаев) и при исследовании пациентов с верифицированным роговичным астигматизмом, в качестве группы сравнения (6 человек, 6 глаз). Для пациентов 1 и 2 стадии, диагноз, характеризуемый соответствующими изображениями на момент их захвата, был подтвержден ретроспективно, с учетом дальнейшего динамического наблюдения.

Получение изображений

Все изображения, включенные в исследование, были извлечены из базы данных Шаймпфлюг-камеры Pentacam (Oculus Germany). Каждого пациента характеризовали 5-11 электронных снимков поперечных оптических срезов различной ориентировки, проходящих в плоскости оси визирования под разным наклоном. При выгрузке изображений из базы, в интерпретаторе программной оболочке Pentacam было выбрано условное увеличение (1x), что соответствует аппаратному разрешению сырого изображения 45,4 пикселя/мм в латеральном направлении, при разрешении 63,4 пикселя/мм вдоль оптической оси. Допущенные к дальнейшей обработке электронные фотографии поперечных оптических срезов роговицы имели минимум артефактов (засветки, наложения век, комков слизи в слезной пленке) и несли достаточную информацию об изменении формы роговицы вдоль всей длины текущего сечения.

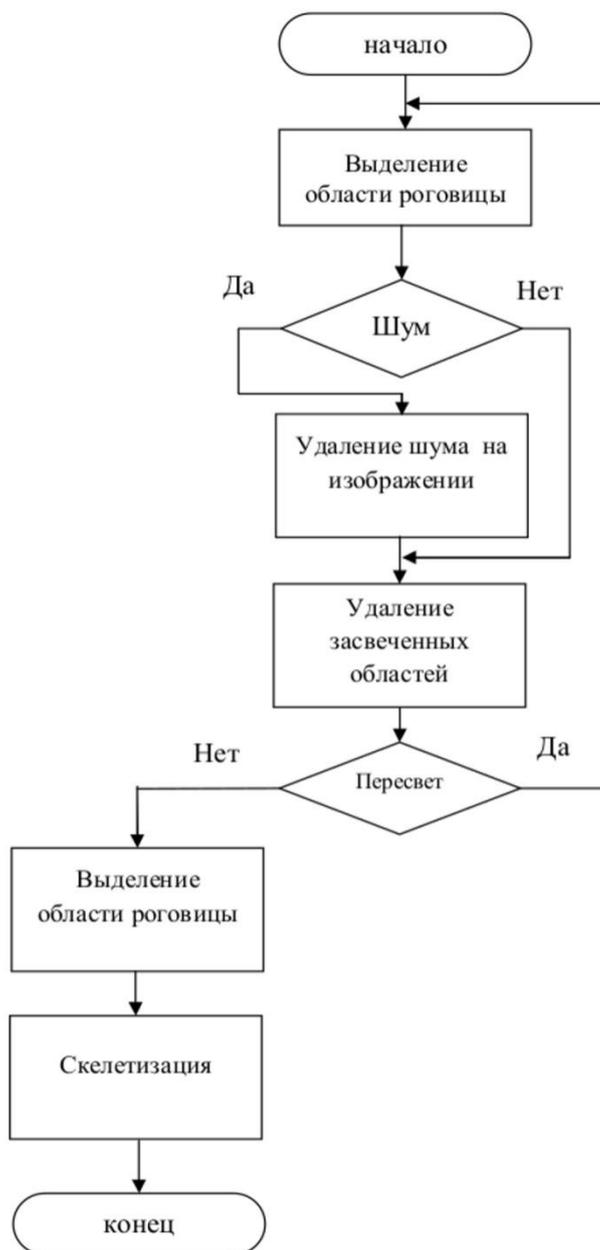
Математический анализ

После необходимой геометрической коррекции изображения, связанной с приведением физического разрешения к одному значению, был проведен предпроцессинг по однотипному алгоритму, в результате чего стала возможна формализация передней поверхности роговицы в координатах снимка. Унифицированный алгоритм обработки представлен на рисунке 1.

Финальным этапом предварительной обработки изображения явилась его скелетизация. После опробования нескольких альтернативных способов было установлено, что детектор границ Превицта является наиболее подходящим способом для оценки позиции и ориентации границы при скелетизации изображения поперечного оптического среза роговицы. Оператор Превицта позволяет провести выделение границ при обработке

изображений за счет вычисления максимального отклика на множестве ядер свёртки для нахождения локальной ориентации границы в каждом пикселе. Максимальный ответ каждого пикселя есть значение пикселя, соответствующего границе в анализируемом изображении. В нашем случае, базирующийся на детекторе Превитта дискретный оператор использует два ядра 3×3 , свёртывая исходное изображение для вычисления приближённых значений производных: одно по горизонтали и одно по вертикали.

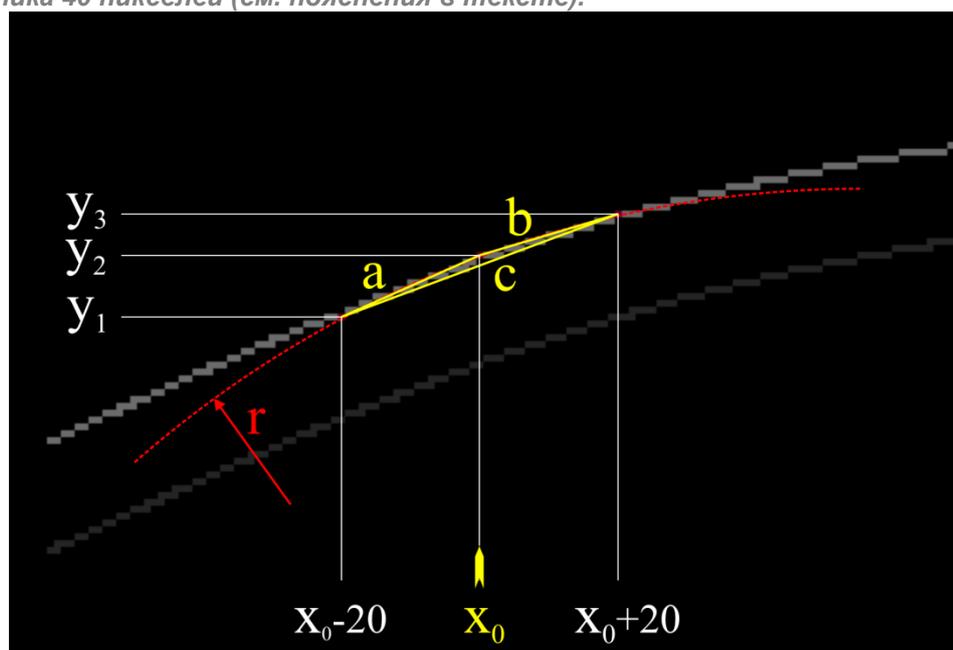
Рис 1. Алгоритм предпроцессинга для вычисления геометрических параметров роговицы (слева), и соответствующая ему модификация цифрового изображения поперечного оптического среза роговицы (справа).



В качестве параметра генерализованной формы роговицы, качество распознавания которого можно легко оценить, была выбрана **кривизна передней поверхности роговицы**.

Алгоритм расчета локальной кривизны произвольной и условно непрерывной кривой состоит в анализе координат набора точек в заданной окрестности. Первым этапом является формирование базового набора точек кривой с предварительно заданной шириной локальной области. Предварительно, эмпирически был выбран латеральный размах области вычисления радиуса кривизны в 40 пикселей изображения. Следующим шагом стало вычисление данных базового треугольника, который строится по трем точкам из набора точек скелетизированной кривой. Для расчета были использованы формулы нахождения длин векторов, в данном случае – сторон треугольника, по заданным координатам, а также формула Герона, для определения площади треугольника и формула для радиуса описанной окружности (рис. 2)

Рис 2. Графическое пояснение к схеме вычисления локального радиуса кривизны передней поверхности роговицы в окружении точки с координатой x_0 , для ширины опорного треугольника 40 пикселей (см. пояснения в тексте).



Предварительно производился расчет длин сторон опорного треугольника для определения кривизны передней поверхности роговицы в локальном окружении точки x_0 , с базовой шириной 40 пикселей (см. пояснения на рис. 2X):

$$\begin{aligned} a &= \sqrt{20^2 + (y_2 - y_1)^2} \quad a = \sqrt{20^2 + (y_2 - y_1)^2} ; \\ b &= \sqrt{20^2 + (y_3 - y_2)^2} \quad b = \sqrt{20^2 + (y_3 - y_2)^2} ; \\ c &= \sqrt{40^2 + (y_3 - y_1)^2} \quad c = \sqrt{40^2 + (y_3 - y_1)^2} , \text{ где} \end{aligned}$$

a, b, c – стороны опорного треугольника с размахом 40 точек, а y_1, y_2, y_3 – значение ординаты его вершин в координатах изображения.

Затем, расчет площади опорного треугольника:

$$p = (a + b + c)/2 : \\ S = \sqrt{p * (p - a) * (p - b) * (p - c)} S = \sqrt{p * (p - a) * (p - b) * (p - c)}$$

a, b, c – стороны опорного треугольника, S – площадь треугольника.

После чего радиус кривизны передней поверхности роговицы в окружении точки с координатой x_0 вычислялся по формуле (см. пояснения на рис. 2X):

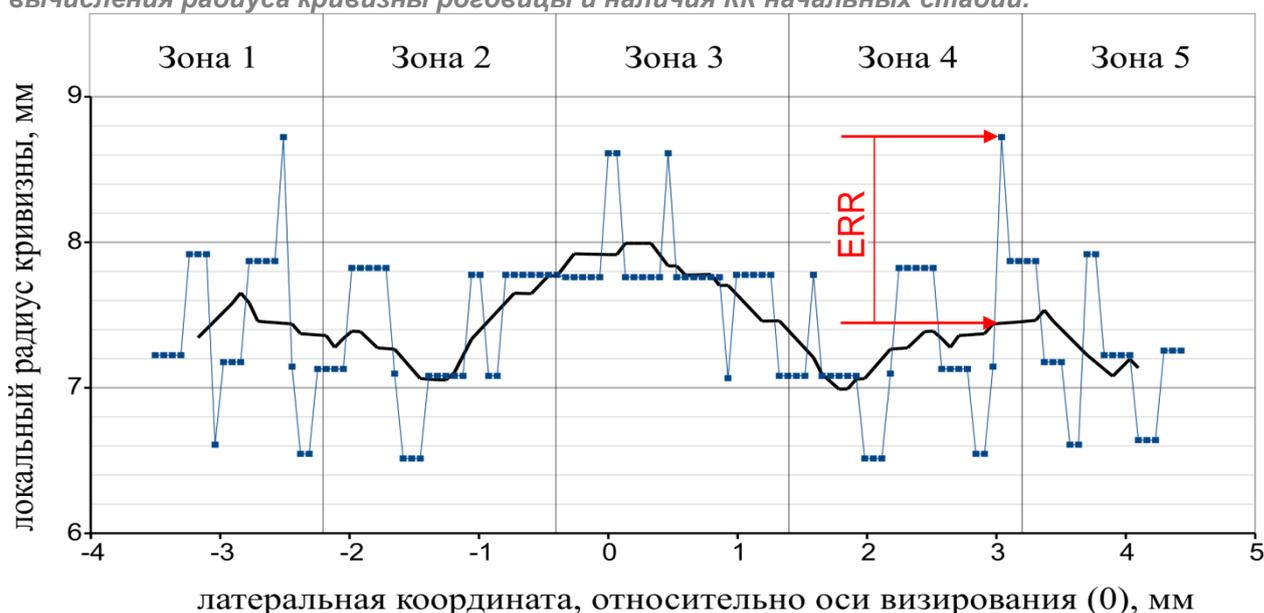
$$r = (a*b*c)/(4*S*63,4), \text{ где}$$

a, b, c – стороны опорного треугольника, S – площадь треугольника, r – искомый радиус локальной кривизны передней поверхности роговицы.

Аналогичным образом радиус кривизны роговицы был вычислен для каждой третьей точки по скользящим координатам вдоль всей скелетизированной кривой на изображении. По итогам вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы, для каждого изображения был сформирован соответствующий ему массив данных $\{x, r(x)\}$, где x – латеральная координата относительно оси визирования на изображении, а $r(x)$ – радиус кривизны роговицы, соответствующей этой точке.

Ошибка вычисления кривизны передней поверхности роговицы и статистическая обработка

Рис 3. Характер латеральной изменчивости вычисляемого радиуса локальной кривизны передней поверхности роговицы (случай верифицированного миопического астигматизма). Схема разметки зон для оценки статистической связи ошибки вычисления радиуса кривизны роговицы и наличия КК начальных стадий.



Как видно из диаграммы, приведенной на рисунке 3, вычисленный принятым методом для смежных точек радиус кривизны роговицы иногда имеет значительное расхождение. Принимая во внимание, что реальная геометрия передней поверхности роговицы не может иметь значительной изменчивости кривизны при шаге измерения в 0,05 мм, и нет причин для появления осцилляционного характера таких изменений в пространстве, к исходным данным кривизны было применено усреднение симметричным окном с размером 11 точек смежных измерений (приблизительно 0,52 мм в реальных координатах).

$$R^{S11}(x) = (r(x-5)+r(x-4) + \dots + r(x+5))/11, \text{ где}$$

$R^{S11}(x)$ — усредненное значение кривизны роговицы для центра области с латеральной координатой x и локальными вычисленными радиусами кривизны r .

В этом случае, величину ошибки вычисления радиуса для окружения локальной точки роговицы будем считать, как величину абсолютного отклонения вычисленного значения r для этой точки от величины найденного значения R^{S11} после сглаживания (см. рис 3):

$$ERR(x) = \text{abs}[R^{S11}(x)-r(x)]$$

Для оценки связи величины *средней ошибки вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы* с кератоконусом начальных стадий, каждый оптический срез роговицы был поделен на пять условных зон. Зоны 1 и 5 условно соответствовали крайней периферии роговицы, зоны 2 и 4 – средней периферии и зона 3 – центру роговицы (см. рис. 3). В каждой зоне было выполнено попарное сравнение ошибки вычисления радиуса кривизны для первой и второй стадии КК и для группы условной нормы, с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Предложенный математический аппарат позволил вычислить для всех цифровых изображений поперечных оптических срезов роговицы следующие параметры: радиус кривизны в каждой точке, соответствующей передней поверхности роговицы, а также сглаженный радиус кривизны роговицы, ошибку вычисления радиуса в локальной области и связь статистического изменения этой ошибки со стадией КК. Пример значений локальной кривизны роговицы, полученных посредством описываемой последовательности действий, представлен на рисунке 4.

Дополнительно, каждый параметр был статистически охарактеризован отдельно для каждой их пяти условных зон роговицы (таблица 1).

Рис 4. Изменчивость вычисляемой локальной кривизны передней поверхности роговицы на примере анализа случайных изображений поперечных оптических срезов в норме и на разных стадиях кератоконуса. За условную норму взят случай рефракции с умеренным миопическим компонентом.

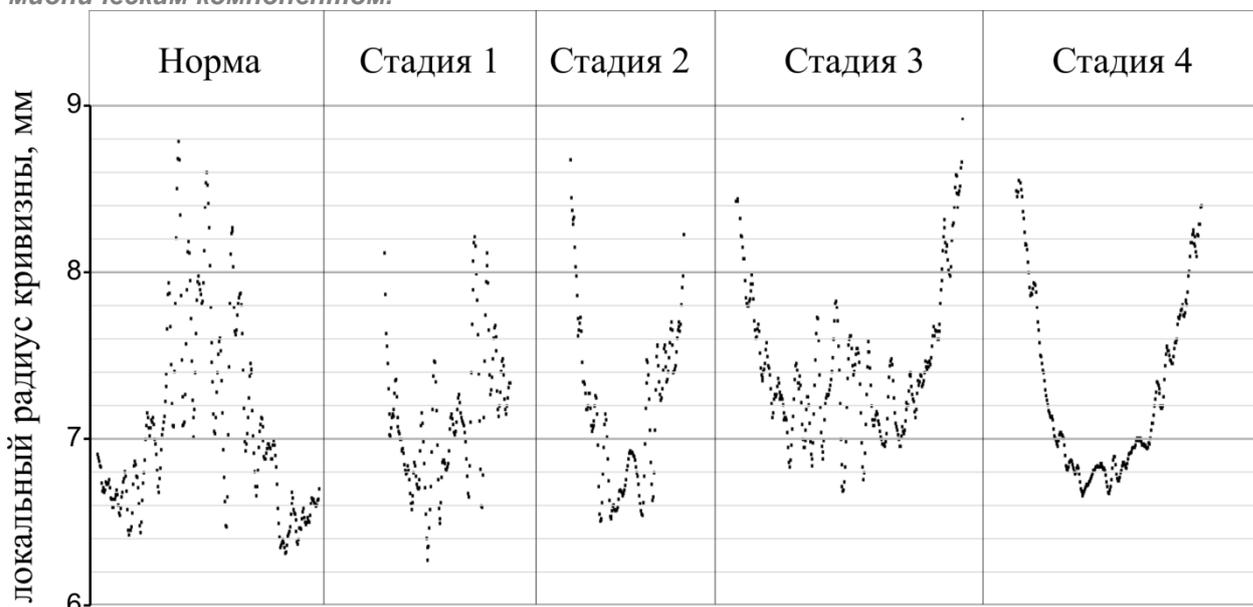


Таблица 1. Ошибка определения локальной кривизны передней поверхности роговицы на начальных стадиях кератоконуса и при миопическом астигматизме

Зона	Стадия	Средний r, мм	Ошибка вычисления локального r, мм
1	Нет	7,57 ± 5,90	0,42 ± 0,33
	1	7,21 ± 0,65	0,40 ± 0,18
	2	7,41 ± 1,06	0,44 ± 0,32
2	Нет	7,17 ± 1,32	0,51 ± 0,41
	1	7,13 ± 0,54	0,36 ± 0,26
	2	6,99 ± 0,79	0,38 ± 0,27
3	Нет	7,15 ± 1,34	0,51 ± 0,42
	1	7,02 ± 0,61	0,36 ± 0,25
	2	6,80 ± 0,73	0,33 ± 0,26
4	Нет	7,12 ± 1,15	0,49 ± 0,37
	1	6,94 ± 0,69	0,35 ± 0,25
	2	7,00 ± 0,91	0,37 ± 0,28
5	Нет	7,36 ± 0,88	0,53 ± 0,39
	1	7,16 ± 0,69	0,38 ± 0,25
	2	7,49 ± 0,97	0,43 ± 0,31

Можно отметить, что при миопии и миопическом астигматизме, когда сходство кератотопограмм с кератотопограммами, характеризующими начальный кератоконус велико, генерализованная кривизна роговицы практически не отличается для всех зон роговицы, кроме центральной (зона 3). Это хорошо видно и на диаграммах латерального распределения кривизны роговицы (рис. 4), где в центральной зоне роговицы размах девиаций вычисляемого радиуса кривизны, полученной в контрольной группе (условная норма), полностью поглощает изменение среднего радиуса кривизны на случайных срезах, характеризующих разные стадии кератоконуса, за исключением четвертой стадии.

В отличие от радиуса кривизны поверхности, средняя ошибка вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы с высокой достоверностью ($P < 0,001$) отличается в группе условной нормы (миопический астигматизм) уже от первой стадии кератоконуса. В группе сравнения средняя ошибка определения радиуса кривизны передней поверхности колеблется около 0,5 мм, тогда как в первой и второй стадии в диапазоне 0,33-0,38 мм. Наибольшее различие средней ошибки при первой стадии КК и в норме отмечается в центральной зоне роговицы и на средней периферии (зона 2, зона 3, зона 4). При этом дальнейшего уменьшения ошибки, связанного с прогрессированием кератоконуса после его запуска, практически не происходит и показатель статистически не отличается для первой и второй стадии заболевания.

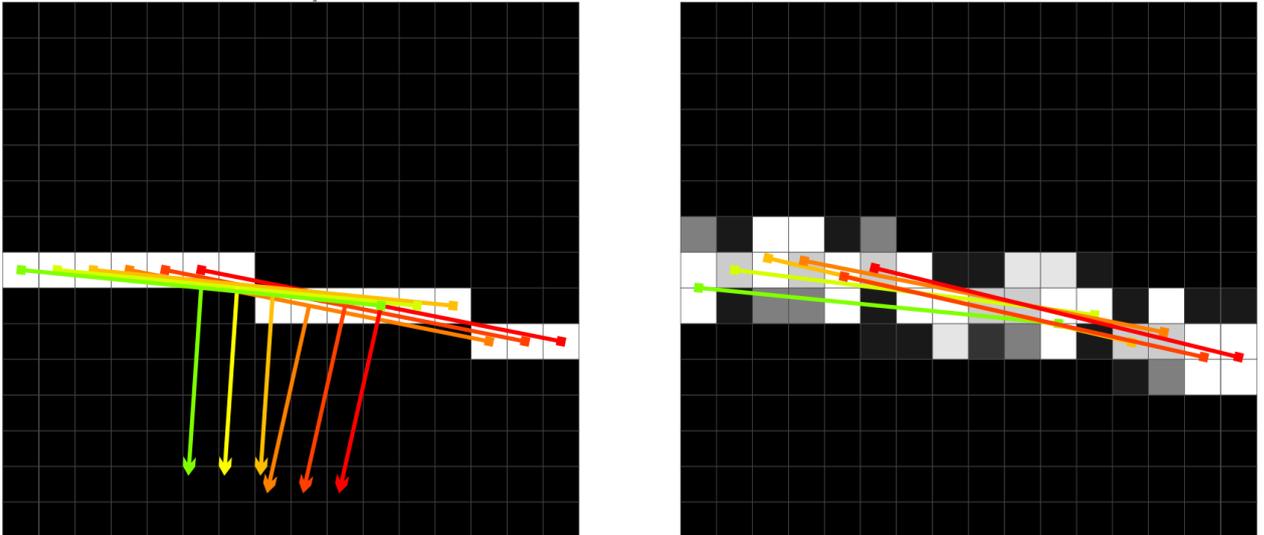
На наш взгляд, наиболее простым объяснением возникновения большей ошибки определения радиуса кривизны роговицы в норме является эффект, известный в цифровой индустрии, как «aliasing» (от англ. «наложение»), один из шумов квантования при недостатке частоты дискретизации. Этот эффект связан с тем, что на исследуемых цифровых изображениях оптических поперечных срезов роговицы толщина проекции линии, физически характеризующей переднюю поверхность в норме, меньше, чем физическое разрешение матрицы светочувствительного детектора камеры. При этом пространственный дефицит частоты дискретизации вызывает появление иззубренности линии на изображении, что, в свою очередь, вызывает появление регулярных серий ошибок при вычислении локальных базовых геометрических элементов в скользящем окне (рис. 5). Появление серий ошибок при вычислении, например, радиуса кривизны передней поверхности методом опорного треугольника, приводит к осцилляции этого параметра в пространстве.

При физическом утолщении линии передней поверхности роговицы на оптическом срезе, имеющиеся в ее пределах шумы в значительной степени снижают aliasing-эффект, что приводит как к уменьшению абсолютной величины средней ошибки, так и к исчезновению осцилляций.

Такая интерпретация хорошо согласуется с известным утолщением эпителия на ранних стадиях КК [8]. Фактически, стремящийся к компенсаторному сохранению геометрии роговицы эпителий, за счет своего утолщения в определенных зонах мешает диагностике

кератоконуса «классическими» методами кератотопографии, но оказывает резкое влияние на величину локальной ошибки определения геометрических показателей.

Рис. 5. Схема, поясняющая возникновение регулярных серий ошибок за счет aliasing-эффекта (слева), приводящих к появлению пространственных осцилляций параметров роговицы, при вычислениях скользящим окном. Справа – пример уменьшения aliasing-эффекта при увеличении физической толщины линии, проецируемой на матрицу оптического детектора.



Выводы

Средняя ошибка вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы с высокой достоверностью ($P < 0,001$) отличается в группе условной нормы от первой стадии кератоконуса.

Резкое снижение ошибки определения локального радиуса кривизны передней поверхности роговицы связано с компенсаторным утолщением эпителия при запуске кератэктазии.

Утолщение было описано ранее, но предлагаемый метод позволяет оценивать его посредством анализа данных, получаемых с Шаймпфлюг-камеры для рутинных исследований, без привлечения дорогостоящего прецизионного оборудования.

Вероятно, что значительный статистический разброс этого параметра не позволяет прямо использовать среднюю ошибку вычисления радиуса кривизны передней поверхности роговицы для верификации кератоконуса первой и второй стадии, но делает перспективной разработку высокочувствительных детекторов с использованием этого показателя.

Список литературы

1. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Патеюк Л.С. Кератоконус: этиологические факторы и сопутствующие проявления. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(4): 110-116.
2. Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Survey of ophthalmology* 1998; 42(4): 297-319.
3. Ramos-López D., Martínez-Finkelshtein A., Castro-Luna G.M., Burguera-Gimenez N., Vega-Estrada A., Pinero D., et al. Screening subclinical keratoconus with placido-based corneal indices. *Optometry & Vision Science* 2013; 90(4): 335-343.
4. Steinberg J., Aubke-Schultz S., Frings A., Hülle J., Druchkiv V., Richard G., et al. Correlation of the KISA% index and Scheimpflug tomography in 'normal', 'subclinical', 'keratoconus-suspect' and 'clinically manifest' keratoconus eyes. *Acta ophthalmologica Supplement* 2015; 93(3): e199-e207.
5. Rabinowitz Y.S., Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 1999; 25(10): 1327-1335.
6. Pflugfelder S.C., Liu Z., Feuer W., Verm A. Corneal thickness indices discriminate between keratoconus and contact lens-induced corneal thinning. *Ophthalmology* 2002; 109(12): 2336-2341.
7. Binder P.S., Lindstrom R.L., Stulting R.D., Donnenfeld E., Wu H., McDonnell P., et al. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *Journal of refractive surgery* 2005; 21(6): 749-752.
8. Reinstein D.Z., Archer T.J., Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg.* 2009; 25(7): 604-610.

Calculation error of local radius of anterior surface curvature of the cornea by optical cuts as independent diagnostic characteristic of keratokonus (preliminary report)

Gridin V. N.¹

Doctor of Technology, Professor

Novikov I. A.^{1,2}

Senior Researcher¹; Senior Researcher, Laboratory for Fundamental Studies in Ophthalmology²

Solodovnikov V. I.¹

PhD, CTechSci, Laboratory Head

Trufanov M. I.¹

Associate Professor, Laboratory Head

Lebedev A. S.¹

Junior Researcher

Bubnova I. A.^{1,2}

Doctor of Medicine, Leading Researcher¹; Senior Researcher, Department for Refractive Disorders²

Borisenko T. E.²

Consultant on Medical Statistics

1 – Russian Academy of Sciences, Design Information Technologies Center, Odintsovo, Russia

2 – Research Institute of Eye Diseases of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Corresponding Author: Bubnova Irina Alekseevna **e-mail:** bubnovai@mail.ru

Funding: Research has been supported by grant of Russian Foundation for Basic Research "Theoretical bases development for the diagnosis of keratoconus at early stage" № 18-29-02049 mk.

Conflict of interest: None declared.

Summary

Purpose: to evaluate significance of calculation errors of recognition and reconstruction of the cornea shape by analyzing of optical cuts images as independent diagnostic characteristic of keratoconus. **Material and methods:** In research series images of transverse optical cuts of the cornea of patients with I-IV stage keratoconus (24 patients, 24 eyes – 6 cases of each stage) and patients with regular corneal astigmatism as a control group (6 patients, 6 eyes) were included. In floating window for each image local curvature of corneal surface was calculated and its error numerically characterized. For evaluation of correlation between average error of calculation the radius of curvature of the anterior corneal surface with different stages of keratoconus each optical cut of the cornea was divided into 5 broad areas. In each area pairwise comparison of the calculation error of curvature radius for I and II stage of keratoconus as well as for control group using criteria of Mann-Whitney was done. **Results:** It was revealed that in control group average calculation error of the radius of curvature of the anterior corneal surface significantly differs ($p < 0,001$) from such in groups with I and II stages of keratoconus. In control group average calculation error was near to 0,5 mm while in groups with I and II stages of keratoconus it was in 0,33-0,38 mm interval. **Conclusion:** evaluation of calculation error of the curvature radius of the anterior corneal surface can be used for creation of highly sensitive detectors of early keratoconus as independent diagnostic characteristic.

Keywords: keratoconus, keratotopography, image recognition

References

1. Avetisov S., Novikov I., Pateiuk L. Keratoconus: etiologicheskie faktory i soputstvuyushchie proyavleniya [Keratoconus: etiological factors and accompanying manifestations]. *Vestnik oftal'mologii [Russian Annals of Ophthalmology]* 2014; 130(4): 110-116. (In Russ.)
2. Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Survey of ophthalmology* 1998; 42(4): 297-319.
3. Ramos-López D., Martínez-Finkelshtein A., Castro-Luna G.M., Burguera-Gimenez N., Vega-Estrada A., Pinero D., et al. Screening subclinical keratoconus with placido-based corneal indices. *Optometry & Vision Science* 2013; 90(4): 335-343.
4. Steinberg J., Aubke-Schultz S., Frings A., Hülle J., Druchkiv V., Richard G., et al. Correlation of the KISA% index and Scheimpflug tomography in 'normal', 'subclinical', 'keratoconus-suspect' and 'clinically manifest' keratoconus eyes. *Acta ophthalmologica Supplement*. 2015; 93(3): e199-e207.
5. Rabinowitz Y.S., Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 1999; 25(10): 1327-1335.
6. Pflugfelder S.C., Liu Z., Feuer W., Verm A. Corneal thickness indices discriminate between keratoconus and contact lens-induced corneal thinning. *Ophthalmology*. 2002; 109(12): 2336-2341.
7. Binder P.S., Lindstrom R.L., Stulting R.D., Donnenfeld E., Wu H., McDonnell P., et al. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *Journal of refractive surgery*. 2005; 21(6): 749-752.
8. Reinstein D.Z., Archer T.J., Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg*. 2009; 25(7): 604-610.

Впервые выявленный случай заболевания лихорадкой Денге в Республике Саха (Якутия)

Дьячковская П. С.

к.м.н., доцент, кафедра инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии

Слепцова С. С.

д.м.н., профессор, заведующая, кафедра инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии

ФГАОУ ВО Северо-Восточный Федеральный Университет, Медицинский институт, Якутск, Россия.

Автор для корреспонденции: Дьячковская Парасковья Семеновна; **e-mail:** d-ya.ps@yandex.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В последние годы страны Юго-Восточной Азии пользуются особой популярностью у российских туристов, в том числе у жителей Якутии. В данной статье представлено описание клинического случая лихорадки Денге в Республике Саха (Якутия) у женщины, отдыхавшей во Вьетнаме. Заболевание протекало в классической форме, исход заболевания благоприятный.

Ключевые слова: лихорадка неясной этиологии, лихорадка Денге, завозная инфекция

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-55-60

Лихорадка Денге – острая зооантропонозная арбовирусная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, распространенная в странах тропического и субтропического пояса. Различают две клинические формы болезни: классическую и геморрагическую (шоковый синдром Денге). Классическая лихорадка Денге характеризуется двухволновой лихорадкой, миалгией, артралгией, экзантемой, полиаденитом, лейкопенией и доброкачественным течением болезни. Геморрагическая лихорадка Денге характеризуется развитием тромбогеморрагического синдрома, шока и высокой летальностью. Возбудитель относится к арбовирусам, роду *Flavivirus*, *Flaviviridae*. Геном представлен однонитевой РНК. Известны четыре антигенных серотипа вируса Денге: DEN I, DEN II, DEN III, DEN IV [2,7]. Источником инфекции в эпидемических очагах служит больной человек, а в эндемических очагах им могут быть обезьяны. Человеку инфекция передается комарами вида *Aedes aegypti*. Специфическая профилактика на настоящий момент не разработана.

Ежегодно инфекцией вируса лихорадки Денге заболевают более 50 миллионов людей всех возрастных групп, инфекция является причиной более 500 000 госпитализаций и 12 500 смертей во всем мире [5,7].

Случаи лихорадки Денге зарегистрированы в 2016-2017 гг. в 27 субъектах Российской Федерации, всего выявлено 288 случаев этой инфекции, 137 из которых (47,6%) были завезены из Таиланда, 60 (20,8%) случаев из Вьетнама и 32 (11,1%) – из Индонезии. Лихорадка Денге регистрировалась также у вернувшихся из стран Африки (Ангола, Египет), Южной Азии (Индия, Мальдивская Республика, Шри-Ланка), Юго-Восточной Азии (Мьянма, Сингапур, Малайзия). Наибольшее количество заболевших выявлено в г. Москве (36 случаев – в 2016 г. и 50 случаев – в 2017 г.), Хабаровском крае (16 случаев – в 2016 г. и 20 случаев – в 2017 г.) и г. Санкт-Петербурге (7 случаев – в 2016 г. и 9 случаев – в 2017 г.). На протяжении 2012-2017 гг. наметилась тенденция к росту общего количества завозных случаев на территорию России, в том числе и из определенных стран, что связано с ростом интенсивности их посещения. Так, в 2012 году среди граждан, прибывших из Вьетнама, было зарегистрировано 2 случая лихорадки Денге, тогда как за 2017 год уже 28 случаев инфекции [1].

Приведем описание впервые выявленного заболевания лихорадкой Денге, зарегистрированного на территории РС (Якутии). Больная Ф., 31 лет, жительница г. Якутска, поступила в инфекционное отделение ГБУ РС (Я) «ЯГКБ», 24.10.15 (на 4-й день болезни) с жалобами на высокую температуру до 39°C, высыпания по всему телу, ломоту в мышцах, слабость, отечность лица, увеличение шейных лимфоузлов. Из анамнеза болезни выяснено, что заболела остро 20 октября, когда у больной резко повысилась температура тела до 40°C, появились боли в мышцах и костях. Женщина самостоятельно принимала жаропонижающие препараты, но эффекта от лечения не было, температура тела сохранялась. Больная из-за сильных, нестерпимых головных болей и болей в мышцах в течение 2-х дней принимала холодные ванны, температура тела при этом держалась до 40°C. Затем, в последующие дни, наблюдалось снижение до 37,5°C, однако мышечная боль сохранялась, больше в мышцах поясницы. 23.10.15 примерно в 23 ч 00 мин., приняла ципролет 1000 мг одномоментно, а ночью появилась мелкоточечная сыпь. Со слов больной, отмечается аллергия на цефалоспорины в виде крапивницы и на хлористый кальций по типу удушья.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что больная отдыхала во Вьетнаме с 11 октября по 23 октября с дочерью 6 лет. Девочка – здорова. Контакт с инфекционными больными отрицает. Во время отдыха были случаи укуса комарами и мошками. Употребляли только бутилированную воду. Корью и краснухой не болела.

Состояние при поступлении расценено как средней степени тяжести. По всей поверхности тела и на лице отмечается мелкоточечная уртикарная сыпь без геморрагий, не выступающая над уровнем кожи, без зуда и шелушения. Лицо одутловато, слегка гиперемировано. Отмечается небольшая инъекция сосудов склер. При пальпации мышцы спины и поясницы безболезненны. Затылочные, шейные лимфатические узлы увеличены, размером с горошины, при пальпации чувствительные, плотноэластической консистенции, не спаянные с окружающими тканями. Язык суховат. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца приглушенные, ритм

правильный, ЧСС 88 в мин., АД 110/70 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления без особенностей.

С учетом клинико-эпидемиологических данных выставлен диагноз: лихорадка неясной этиологии. Специфическое лечение лихорадки Денге отсутствует, поэтому применяются симптоматические средства [2]. В стационаре проводились дезинтоксикационная и симптоматическая терапия (супрастин 2,0 в/м, но-шпа 2,0 в/м). Больная выписана на 5-е сутки от начала госпитализации с улучшением. Был рекомендован прием поливитаминов, иммунал 20 кап. 3 раза в день и ограничение физической нагрузки.

В общем анализе крови от 24.10.15 – лейкоциты $2,1 \times 10^9$ /л, гемоглобин 134 г/л, эритроциты $4,48 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 40.4%, тромбоциты 199×10^9 /л, эозинофилы 1%, нейтрофилы палочкоядерные 4%, нейтрофилы сегментарные 30%, лимфоциты 59%, моноциты 6%, СОЭ 6 мм/ч; при выписке от 28.10.15 – лейкоциты $3,5 \times 10^9$ /л; гемоглобин 125 г/л; эритроциты $4,0 \times 10^{12}$ /л; эозинофилы 5%; лимфоциты 37%; моноциты 8%; СОЭ 5 мм/ч. Биохимический анализ – общий белок 82 г/л, билирубин общий 5 мкмоль/л, глюкоза крови 5,3 ммоль/л, мочевины 2.4 ммоль/л, креатинин крови 86 мкмоль/л, амилаза крови 105 ед/л, АЛТ 63 ед/л, АСТ 54 ед/л; при выписке – общий белок 63 г/л, билирубин общий 5,4 мкмоль/л, глюкоза крови 4,6 ммоль/л, мочевины 2.63 ммоль/л, креатинин крови 52 мкмоль/л, АЛТ 38 ед/л, АСТ 30,4 ед/л, холестерин 3,04 ммоль/л, ПТИ 108%. Общий анализ мочи от 26.10.15 – уд. вес 1020, белок – отр., сахар, лейкоциты – един. В толстой капле не обнаружено малярийных плазмодиев от 25.10.15. HBsAg – отриц., анти-HCV – отриц. ИФА на корь IgM – отриц., анти-IgG (+); ИФА на краснуху IgM – отриц., анти-IgG (+) от 26.10.15. ЭКГ от 26.10.15. заключение: *ритм синусовый, ЧСС -67 уд. в мин. Нарушение процессов реполяризации.* R-грудной клетки от 27.10.15, заключение: *в легких очаговых и инфильтративных теней не выявлено.* УЗИ брюшной полости, заключение: *Эхопризнаки хронического панкреатита. Эхопризнаки хронического холецистита. Расширение ЧЛС обеих почек. Уплотнение синуса, паренхимы почек. МКД.*

Лабораторная диагностика лихорадки Денге может основываться на обнаружении в крови больного вируса, вирусной нуклеиновой кислоты, антигенов или антител к вирусу [3]. Референс-исследование образца сыворотки больной Ф. было проведено в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Новосибирск. Методом иммунохроматографии установлено наличие в нем NS1 антигена вируса Денге, антител класса М к вирусу Денге.

Заключение

При первичной инфекции любым типом вируса возникает классическая форма Денге, которой заболевают прибывающие в эндемический очаг лица. Постинфекционный иммунитет типоспецифичный, стойкий и длится несколько лет. Но при повторном

заражении велик риск заболевания тяжелой геморрагической формой лихорадки Денге, при которой летальность может колебаться от 5% до 40% [2,4]. Ввиду описанных выше причин, диагностика лихорадки Денге, особенно на поликлиническом этапе, остаётся затруднительной. Большое значение для диагностики лихорадки Денге имеет грамотно собранный эпидемиологический анамнез, особенно с учётом расширения границ туризма и безвизовым режимом въезда в некоторые тропические и субтропические страны.

Классическую форму Денге дифференцируют от кори, скарлатины, гриппа, малярии и др. [2]. От гриппа лихорадка Денге отличается отсутствием катаральных явлений верхних дыхательных путей, наличием сыпи; от скарлатины – отсутствием ангины с резкой болезненностью при глотании и увеличения шейных лимфатических узлов; от кори – отсутствием конъюнктивита и наличием очень сильных мышечных болей. Не находят на слизистых оболочках типичных для кори пятен Филатова-Коплика.

У представленной пациентки, жительницы г. Якутска, была диагностирована классическая форма болезни, связанная с первичным заражением вирусом Денге. Главными гематологическими изменениями при лихорадке Денге являются лейкопения, тромбоцитопения, абсолютная лимфоцитопения и наличие атипичных лимфоцитов [6]. При поступлении у данной пациентки в гемограмме регистрировалась незначительная лейкопения, эозинофилия, относительный лимфоцитоз и моноцитоз. При биохимическом исследовании сыворотки крови при поступлении выявляли показатели цитолиза: незначительное повышение активности АЛТ и АСТ. Полученный результат согласуется с данными зарубежных исследователей о наличии у больных лихорадкой Денге незначительного и умеренного синдрома цитолиза [8,9]. Методом иммунохроматографии установлено наличие в сыворотке NS1 антигена вируса Денге и антител класса М к вирусу Денге.

Ежегодное увеличение числа завозных случаев лихорадки Денге у туристов, жителей России, должно повысить настороженность врачей-терапевтов, инфекционистов в плане своевременной диагностики этого заболевания у лиц, приехавших из эндемичных по лихорадке Денге стран. Также необходимо улучшить теоретическую подготовку по данной инфекции не только врачей-инфекционистов, но и участковых терапевтов, врачей других специальностей, так как именно от них зависит ранняя диагностика лихорадки Денге.

Туристам, при планировании отдыха в странах тропического и субтропического климата следует заблаговременно уточнять в территориальных органах Роспотребнадзора и у туроператоров сведения об эпидемиологической ситуации в стране планируемого пребывания. По возвращении из страны пребывания и в случае ухудшения состояния здоровья, следует обратиться к врачу, обязательно сообщив ему о месте вашего путешествия. Необходимо выбирать для отдыха за рубежом страны, благополучные в эпидемиологическом отношении и соблюдать меры по профилактике инфекционных и паразитарных заболеваний.

Список литературы

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2017 г». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с. ISBN 978-5-7508-1626-2.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
3. Марков В.И. Лихорадка денге. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2015; (3): 40-43.
4. Найденова Е.В., Куклев В.Е., Ящечкин Ю.И., Щубакова С.А., Кутырев В.В. Современное состояние лабораторной диагностики лихорадки денге (обзор). *Проблемы особо опасных инфекций* 2013; (4): 89-94.
5. Dupont-Rouzeyrol M., O'Connor O., Calvez E., Daures M., John M., Grangeon J.P., Gourinat A.C. Co-infection with Zika and Dengue Viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(2): 381-382. doi:10.3201/eid2102.141553.
6. Oliveira, E. et al. Hematological abnormalities in patients with dengue. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009; 42(6): 682-685.
7. Pan American Health Organization. Dengue: guidelines for patient care in the Region of the Americas. Washington, D.C.: PAHO, 2016.
8. Souza, L. et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis.* 2004; 8(2): 156-163.
9. Trung, D. et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 83(4): 774-780.

First Identified Case of Dengue Fever in the Republic of Sakha (Yakutia)

Diachkovskaia P. S.

PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Dermatovenerology

Sleptsova S. S.

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Chair for Infectious Diseases, Phthisiology and Dermatovenerology

The Medical Institute of the North-East Federal University of M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia.

Corresponding Author: Diachkovskaia P.S. **e-mail:** d-ya.ps@yandex.ru.

Conflict of interests. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Summary

In recent years, the countries of Southeast Asia became popular destinations among Russian tourists, including residents of Yakutia. The article describes a clinical case of Dengue fever in the Republic of Sakha (Yakutia) in a woman who was vacationing in Vietnam. The disease presented in the classical form, the outcome of the disease is favorable.

Keywords: fever of unknown etiology, Dengue fever, imported infection

References

1. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v RF v 2017 g» [State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017"]. Moscow: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, 2018. ISBN 978-5-7508-1626-2. (In Russ.)
2. Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. N.D. Yushchuka, Yu.Ya. Vengerova. 2-e izd., pererab. i dop. [Infectious diseases: national guidelines. Edited by D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. 2nd revised ed.] Moscow: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.)
3. Markov V.I. Lihoradka denge [Dengue Fever]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious diseases: news, opinions, training]* 2015; (3): 40-43. (In Russ.)
4. Naydenova E.V., Kuklev E.V., Yashechkin Yu.I., Shumakova S.A., Kuttyrev V.V. [Current status of laboratory diagnosis of dengue fever (review)]. *Problemy osobo opasnyh infekcij [Problems of particularly dangerous infections]* 2013; (4): 89-94. (In Russ.)
5. Dupont-Rouzeyrol M., O'Connor O., Calvez E., Daures M., John M., Grangeon J.P., Gourinat A.C. Co-infection with Zika and Dengue Viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(2): 381-382. doi:10.3201/eid2102.141553.
6. Oliveira, E. et al. Hematological abnormalities in patients with dengue. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009; 42(6): 682-685.
7. Pan American Health Organization. Dengue: guidelines for patient care in the Region of the Americas. Washington, D.C.: PAHO, 2016.
8. Souza, L. et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis.* 2004; 8(2): 156-163.
9. Trung, D. et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 83(4): 774-780.

Классификация видов государственно-частного партнерства, используемых в здравоохранении

Пищита А. Н.

д.м.н., д.ю.н., действительный член всемирной ассоциации медицинского права (WAML), профессор, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья

Просьяник Л. Д.

к.м.н., Заслуженный врач РФ, доцент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья

Клочков В. П.

ассистент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья

Иванова Н. А.

преподаватель, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья

*ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Министерства здравоохранения Российской Федерации (РМАНПО)*

Автор для корреспонденции: Пищита Александр Николаевич; **e-mail:** alexpischita@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

На основании анализа международного опыта взаимодействия государства и бизнеса в сфере охраны здоровья граждан авторами разработана классификация видов государственно-частного партнерства в здравоохранении. Приводятся также первые результаты такого сотрудничества в отечественном здравоохранении.

Ключевые слова: организация здравоохранения, государственно-частное партнерство в здравоохранении, концессия, аутсорсинг, аутстаффинг, лизинг, законодательство в здравоохранении, медицинское право

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-61-69

Необходимость оптимизации расходов государства на здравоохранение в условиях ограниченности бюджетных ресурсов заставляет государство расширять сотрудничество с коммерческими компаниями в этой социально значимой для любой страны сфере общественно полезной деятельности.

В развивающихся странах участие бизнеса в государственных программах обеспечения граждан медицинской помощью находится далеко не на первом месте. Экономически развитые страны (США, Канада, часть европейских стран) наоборот, отдают предпочтение в части государственно-частного партнерства отраслям социальной сферы, поскольку их стабильная деятельность гарантирует стабильный доход, высокий уровень жизни населения, а недостатки в социальной сфере, в первую очередь, отражаются на удовлетворенности налогоплательщиков – потенциальных избирателей органов власти в стране.

Лидерами применения государственно-частного партнерства (ГЧП) в здравоохранении являются Великобритания, Канада, Франция, Германия, США.

Для Российской Федерации в современных условиях крайне актуальна реализация государственно-частного партнерства в здравоохранении. Высокий уровень износа основных фондов, недостаток финансирования текущей деятельности являются основными стимулирующими факторами формирования и развития государственно-частного партнерства в здравоохранении [1].

Различают следующие виды сотрудничества государства и частного капитала в здравоохранении в зависимости от источников финансирования, видов деятельности и условий эксплуатации:

1. Финансирование государственно-частного партнерства из средств бюджетов всех уровней.
2. Финансирование государственно-частного партнерства из иных (внебюджетных) источников, не запрещенных законодательством РФ.
3. Государственно-частное партнерство в строительстве и эксплуатации объектов здравоохранения.

1. Финансирование государственно-частного партнерства из средств бюджетов всех уровней.

1.1. привлечение частных компаний (специалистов) для выполнения профильных (медицинских) видов деятельности:

- а) привлечение для работы внештатных специалистов, имеющих необходимые знания, навыки и опыт работы;
- б) привлечение частных медицинских организаций к реализации программ государственных гарантий оказания населению бесплатной медицинской помощи;
- в) расширение участия частнопрактикующих врачей в реализации программ государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи;
- г) предоставление в аренду помещений, принадлежащих государственной медицинской организации, на условиях участия частных медицинских организаций в реализации программ государственных гарантий оказания населению бесплатной медицинской помощи.

1.2. привлечение частных компаний (специалистов) для выполнения непрофильных видов деятельности в государственных медицинских организациях:

а) аутстаффинг – привлечение для работы внештатных специалистов немедицинского профиля (маркетологи, инженеры, финансовые консультанты, юристы и пр.), имеющих необходимые знания, навыки и опыт работы;

б) аутсорсинг – привлечение частных компаний для выполнения отдельных непрофильных видов деятельности (уборка, эксплуатация коммунальных систем, экономисты, финансовый и юридический аудит и пр.);

в) контракт на обслуживание – передача частной специализированной компании обязанностей по выполнению всего комплекса работ по обслуживанию объекта здравоохранения;

г) предоставление в аренду помещений, принадлежащих государственной медицинской организации, на условиях финансирования эксплуатации и ремонта зданий и сооружений объекта здравоохранения.

2. Финансирование государственно-частного партнерства из иных (внебюджетных) источников, не запрещенных законодательством РФ.

1) стимулирование населения к дополнительным платежам (совместное финансирование) в системе ОМС (оплата отдельных или комплекса дополнительных сервисных услуг (ОМС+));

2) предоставление населению дополнительных платных услуг государственными медицинскими организациями;

3) расширение участия негосударственных медицинских организаций в программах государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи, с предоставлением дополнительных платных услуг.

3. Государственно-частное партнерство в строительстве и эксплуатации объектов здравоохранения.

Отдельно следует рассматривать государственно-частное партнерство в строительстве и эксплуатации объектов здравоохранения. Наиболее часто встречающимся вариантом государственно-частного партнерства в строительстве и эксплуатации объектов здравоохранения является концессия – совместное строительство медицинских организаций.

Смысл концессии состоит в том, что частный инвестор финансирует строительство, ремонт, оснащение медицинского объекта, управляет переданным ему имуществом и получает оплату, главным образом, из платежей, осуществляемых пользователями услуг (пациентами).

Различают несколько вариантов государственно-частного партнерства в строительстве и эксплуатации объектов здравоохранения:

1. Строительство с последующей эксплуатацией объекта здравоохранения частными партнерами.
2. Совместная эксплуатация объекта здравоохранения публичным и частным партнерами.
3. Приватизация частными партнерами государственного или муниципального объекта здравоохранения.

1. Строительство с последующей эксплуатацией объекта здравоохранения:

1.1. Объект передается в собственность государства:

- 1) «строительство – управление – передача» – классический вариант концессии. Концессионер осуществляет строительство и эксплуатацию (в основном – на праве собственности) в течение установленного срока, по окончании которого объект передается государству;
- 2) «строительство – передача – управление» – также относится к классическим вариантам концессии. Концессионер строит объект, который передается государству (концеденту) в собственность сразу после завершения строительства. После этого объект передается для эксплуатации концессионеру;
- 3) «строительство под ключ – управление» – государство финансирует строительство и оснащение государственной медицинской организации, а частный партнер проектирует, строит и управляет объектом, принадлежащим государству.

1.2. Объект не передается в собственность государства:

- 1) «строительство – владение – управление». Концессионер строит объект и осуществляет последующую эксплуатацию, владея им на праве собственности, срок действия которого не ограничивается;

2) «строительство – владение – управление – передача» – владение и пользование построенным объектом на праве частной собственности осуществляется в течение длительного срока, по истечении которого объект переходит в собственность государства [4].

2. Совместная эксплуатация объекта здравоохранения публичным и частным партнерами.

Привлечение частных компаний к осуществлению оперативного управления медицинскими организациями, находящимися в государственной и муниципальной собственности:

- 1) Государство заключает контракт с частной компанией на управление объектом.
- 2) Государство и частный инвестор создают акционерное общество и, в соответствии с долями в уставном капитале, управляют объектом.

3. Приватизация частными партнерами государственного или муниципального объекта здравоохранения.

- 1) Передача государственной собственности частной компании в виде:
 - отдельных медицинских организаций;
 - крупных медицинских объединений, состоящих из 2-5 амбулаторно-поликлинических учреждений, 1-2 лечебно-диагностических центров, 1 многопрофильной крупной медицинской организации, путем продажи части или всего пакета акций компании с государственным участием.
- 2) «Покупка – реконструкция – управление» – форма продажи, которая включает восстановление или расширение существующего объекта. Государство продает объект частной компании, которая производит необходимые усовершенствования для дальнейшей эффективной эксплуатации объекта.
- 3) «Лизинг» – контракт, близкий по содержанию аренде. Арендатор не участвует в строительстве, получая объект от государства. Обязанности арендатора: обслуживание, взимание платы с потребителей услуг (пациентов) и платежи государству за пользование объектом [2].

Государственно-частное партнерство в Российской Федерации основано на следующих принципах:

- 1) открытость и доступность информации о государственно-частном партнерстве, за исключением сведений, составляющих государственную тайну и иную охраняемую законом тайну;
- 2) обеспечение конкуренции;
- 3) отсутствие дискриминации, равноправие сторон соглашения и равенство их перед законом;
- 4) добросовестное исполнение сторонами соглашения обязательств по соглашению;
- 5) справедливое распределение рисков и обязательств между сторонами соглашения;
- 6) свобода заключения соглашения. [3]

Основными ожидаемыми выгодами государства от взаимодействия с частным партнером в сфере здравоохранения являются:

- возможность разработки стратегии развития здравоохранения без секторального разделения на государственное и частное здравоохранение;
- привлечение дополнительных финансовых ресурсов;
- уменьшение финансовых и производственных рисков;
- внедрение современных методов управления в здравоохранение;
- сокращение государственных капитальных вложений в здравоохранение и высвобождение средств на другие приоритетные проекты в сфере здравоохранения;
- повышение эффективности оказания медицинских услуг населению за счет поиска дополнительных резервов и сокращения затрат без потери качества;
- сокращение сроков реализации проектов в сфере здравоохранения;
- повышение качества и доступности медицинских услуг для населения;
- повышение качества сервисных (немедицинских) услуг при оказании медицинской помощи;

- создание новых рабочих мест,
- перевод части медицинского персонала из государственной медицинской организации в частную компанию (при реализации некоторых направлений взаимодействия государства и бизнеса);
- сохранение прав собственности на объекты здравоохранения, передаваемые частному партнеру.

Частный партнер, вступая во взаимодействие с государственными органами управления в сфере здравоохранения, ожидает следующих выгод:

- доступ к государственным активам и ресурсам в сфере здравоохранения;
- стабильность развития бизнеса (гарантии стабильных финансовых поступлений в долгосрочной перспективе, особенно при реализации государственно-частного партнерства);
- государственная поддержка при реализации инновационных проектов в здравоохранении;
- распределение финансовой нагрузки, в тех случаях, когда государство возмещает часть инвестированных в совместный проект средств.

Государственно-частное партнерство в российском здравоохранении находится еще только на этапе становления. За последние годы на условиях концессии в России реализуются следующие проекты: Стоматологическая поликлиника № 6 (Новосибирск), Роддом № 1 (Новосибирск). В 2011 году был реализован проект по передаче в концессию Центра планирования семьи и репродукции ГАУЗ «РКБ» Министерства здравоохранения республики Татарстан. В ближайшее время планируются к реализации следующие проекты государственно-частного партнерства: строительство детского санатория круглогодичного действия в Вологодской области; проектирование и строительство в г. Петрозаводске комплекса зданий ГУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Республики Карелия; строительство диализного центра в г. Хабаровске; реконструкция хирургического корпуса больницы в Ульяновской области (3,5 млрд руб.); реконструкция Городской клинической больницы № 63 (Москва) (5,5 млрд руб., срок – 49 лет); реконструкция Городской больницы № 40 (Санкт-Петербург) (3,3 млрд руб., срок – 32 года); строительство детской и взрослой поликлиники в жилом комплексе Славянка (Санкт-Петербург) (0,4 млрд. руб., 30 лет).

В настоящее время государственно-частное партнерство оценивается как предпочтительная альтернатива исключительно бюджетному варианту финансирования инфраструктурных и социальных проектов. При реализации проектов государственно-

частного партнерства в здравоохранении государство стремится решить следующие задачи.

1. Обеспечить население качественной своевременной и адекватной медицинской помощью и, в итоге, выполнить государственную демографическую программу.
2. Не допустить неконтролируемого роста расходования бюджетных средств, в том числе и на финансово емкие и социально значимые проекты.
3. Обеспечить активное участие крупного и малого бизнеса в реализации социальных программ.

В условиях широкого применения государственно-частного партнерства в здравоохранении государство оставляет за собой роль активного регулятора и гаранта в социальной сфере при существенном сокращении бюджетного финансирования и отказе от непосредственного участия в обеспечении населения медицинской помощью.

Отказ от активного взаимодействия государства с частным капиталом в социальной сфере в условиях увеличения продолжительности жизни населения и роста объемов медицинской помощи населению, в том числе дорогостоящей высокотехнологичной медицинской помощи, приведет любое, даже самое экономически развитое государство, к неминуемому краху.

Список литературы

1. Ершов Д.Л. Опыт реализации партнерства государства и бизнеса в здравоохранении. *Молодой ученый* 2013; (11): 331-334.
2. Климова Н.В. Частно-государственное партнерство: сущность, преимущества, риски. 2011. URL: <http://viperson.ru/articles/chastno-gosudarstvennoe-partnerstvo-suschnost-preimuschestva-riski>
3. Статья 4 Федерального закона от 13 июля 2015 г. N 224-ФЗ "О государственно-частном партнерстве, муниципально-частном партнерстве в Российской Федерации и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации".
4. Gerrard M. What are public-private partnerships, and how do they differ from privatizations? *Finance & Development* 2001; 38(3). URL: <https://www.imf.org/external/pubs/ft/fandd/2001/09/gerrard.htm>

Classification of Types of Public-Private Partnerships in Healthcare

Pishchita A. N.

Doctor of Medicine, Doctor of Law, WAML Full Member, Professor, Chair for Organization of Healthcare and Public Health

Prosyaniuk L. D.

Honored Doctor of the Russian Federation, Associate Professor, Chair for Organization of Healthcare and Public Health

Klochkov V. P.

Assistant, Chair for Organization of Healthcare and Public Health

Ivanova N. A.

Lecturer, Chair for Organization of Healthcare and Public Health

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Corresponding Author: Pishchita Alexander; **e-mail:** alexpishchita@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Summary

Basing on the analysis of international experience of interaction between the state and business in the field of public health, the authors have developed a classification of types of public-private partnership in healthcare. The first results of such cooperation in domestic healthcare are also presented.

Keywords: healthcare, organization, public-private partnership, concession, outsourcing, outstaffing, leasing, healthcare legislation, medical law

References

1. Ershov D.L. Experience in realization of partnership of the state and business in healthcare. *Young scientist* 2013; (11): 331-334.
2. Klimova N.V. Public-private partnership: essence, advantages, risks. 2011. URL: <http://viperson.ru/articles/chastno-gosudarstvennoe-partnerstvo-suschnost-preimuschestva-riski>
3. Article 4 of the Federal law of July 13, 2015 N 224-FZ "On public-private partnership, municipal-private partnership in the Russian Federation and amendments to certain legislative acts of the Russian Federation".
4. Gerrard M. What are public-private partnerships, and how do they differ from privatizations? *Finance & Development* 2001; 38(3). URL: <https://www.imf.org/external/pubs/ft/fandd/2001/09/gerrard.htm>

Морфологические особенности хронического полипозного риносинусита

Павлуш Д. Г.¹

ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии

Матвеева Н. Ю.¹

д.м.н., зав. каф. гистологии, эмбриологии и цитологии

Дюйзен И. В.²

д.м.н. ведущий науч. сотр. чл. корр., профессор РАН

1 – ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Минздрава России

2 – ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии» Дальневосточного отделения

Российской академии наук, Владивосток, Россия.

Автор для корреспонденции: Павлуш Дмитрий Георгиевич; **e-mail:** pavlush.dmitrij@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В настоящей работе исследованы морфологические особенности хронического полипозного риносинусита в тканях полипозно-измененной слизистой оболочки полости носа. Установлены морфологические различия в полипозно-измененной слизистой оболочке полости носа, которые можно разделить на несколько типов. Каждому типу ХПРС присущи свои особенности, встречаются полипы с минимальной васкуляризацией или полным отсутствием сосудов и многочисленными полиморфно-клеточными инфильтратами. Нарушения во взаимодействии факторов сдерживания патологического процесса, клеток воспаления (лимфоцитов, гранулоцитов, тучных клеток, моноцитов), которые вместе с нейропептидами оказывают действие на слизистую оболочку полости носа.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит (ХПРС), нейропептиды, гематоксилин и эозин, метиленовым зеленым

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-70-80

Введение

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующийся образованием и ростом полипов, морфологически преимущественно состоящих из большого количества внеклеточной жидкости, эозинофильной и плазмоцитарной инфильтрацией, метаплазией бокаловидных клеток, патологическим изменением сосудов с последующим их рецидивом после хирургического лечения [1,3].

Несмотря на многолетнее и интенсивное изучение этиологии, патогенеза ХПРС и большого спектра применяемого лечения, количество больных неуклонно растёт,

достигая 5% от всей популяции и 15,4% от всех больных оториноларингологических стационаров [2,3].

Принято считать, что этиопатогенетические механизмы и клинические проявления полипозных изменений слизистой полости носа значительно отличаются от молекулярных механизмов формирования полипов в слизистой оболочке других органов, имеющих высокую степень малигнизации [3].

Однако другие данные показывают, что существуют дефекты по липо-оксигеназному и цикло-оксигеназному путям метаболизма арахидоновой кислоты, влияющие на нейрогенное воспаление. Доказано, что вещество P (SP) активирует тучные клетки, приводит к увеличению метаболизма арахидоновой кислоты, стимулирует лейкотриены с последующим высвобождением и экспрессией сенсорных нейропептидов [6, 11].

Цель исследования

Целью данного исследования является изучение морфологических особенностей ХПРС.

Материалы и методы

Объектом исследования был материал человека, полипы полости носа. Материал был получен у пациентов женского и мужского пола в возрасте от 35 до 70 лет, всего 70 человек (50 пациентов в группе исследования и 20 пациентов в группе контроля). Критерии включения: группа исследования представлена пациентами с клинически верифицированным диагнозом хронический полипозный риносинусит без сопутствующей воспалительной (гнойный верхнечелюстной риносинусит), аллергической (аллергический ринит, бронхиальная астма, аспириновая триада) патологии. Группа контроля представлена пациентами без полипозной и сопутствующей воспалительной и аллергической патологии слизистой оболочки, оперированных по поводу риносептопластики. Включение пациентов в исследуемую и контрольную группу осуществлялось при наличии документального согласия пациента и они были направлены в ЛОР-отделение Владивостокской клинической больницы №1.

Критерии исключения: тяжелое иммунодефицитное состояние (ВИЧ-инфекция, заболевания крови и другие), антрохоанальные полипы, инвертированная папиллома, злокачественные заболевания полости носа и околоносовых пазух, фиброзно-кистозная дегенерация слизистой околоносовых пазух. Из полученного материала, согласно общепринятой методике, проводилось изготовление гистологических препаратов, которые были окрашены гематоксилином и эозином, метиленовым зеленым и

гематоксилином Майера. Морфометрическую оценку окрашенных препаратов проводили с использованием светового микроскопа AxioScopeA1 (Carl Zeiss).

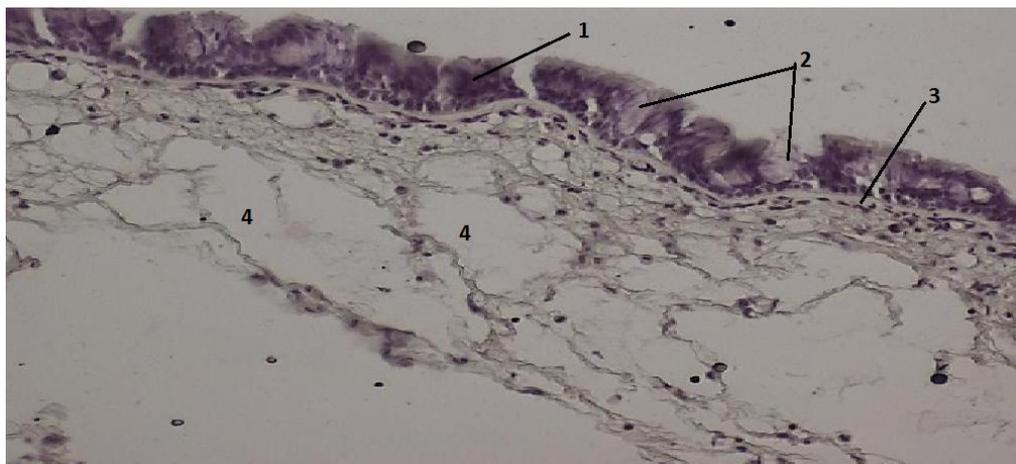
Статистическая обработка материалов производилась с помощью программного обеспечения в среде операционной системы Windows 7. осуществляли с использованием программы «Microsoft Excel 2010». Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]), так как при распределении изучаемых переменных выявлены отличия от нормального распределения признака.

Результаты и обсуждение

В результате собственных исследований и морфометрической оценки фотографий, гистологических препаратов полипозной ткани, окрашенных методом гематоксилин и эозин, метиленовым зеленым и гематоксилином Майера мы разделили их на типы.

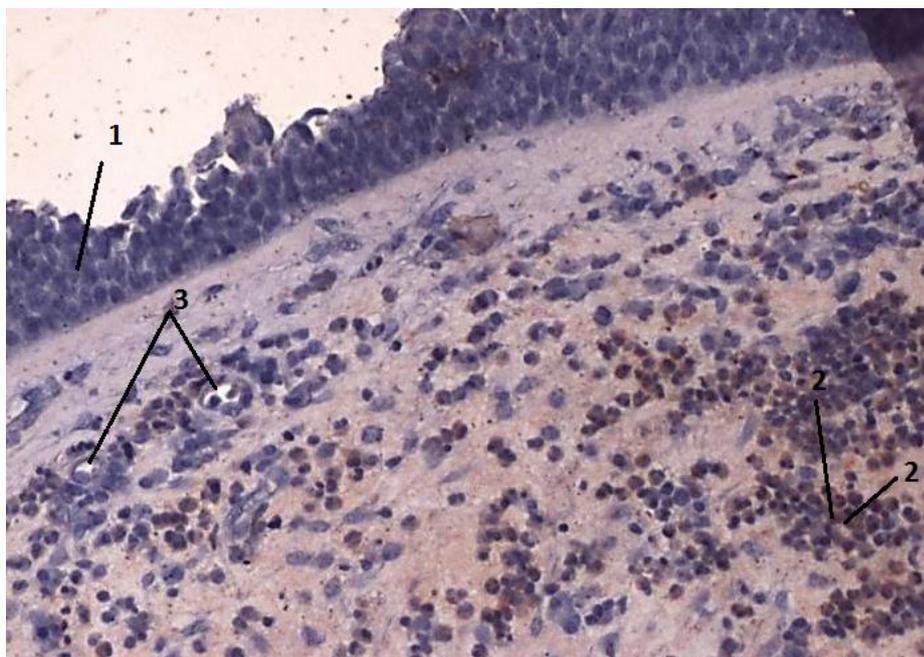
При отечном типе полипа имеется сохраненный респираторный эпителий. В строме присутствуют различного размера отечные лакуны, имеются воспалительные полиморфно-клеточные инфильтраты, малое количество кровеносных сосудов. Присутствует также небольшое количество тучных клеток, располагающихся вдоль стенок сосудов (фото 1).

Фото 1. Отечный тип. Увеличение числа бокаловидных клеток в эпителии: 1 – эпителий; 2 – бокаловидные клетки; 3 – базальная мембрана; 4 – отечные лакуны. Окраска гематоксилин и эозин; Ув. 200.



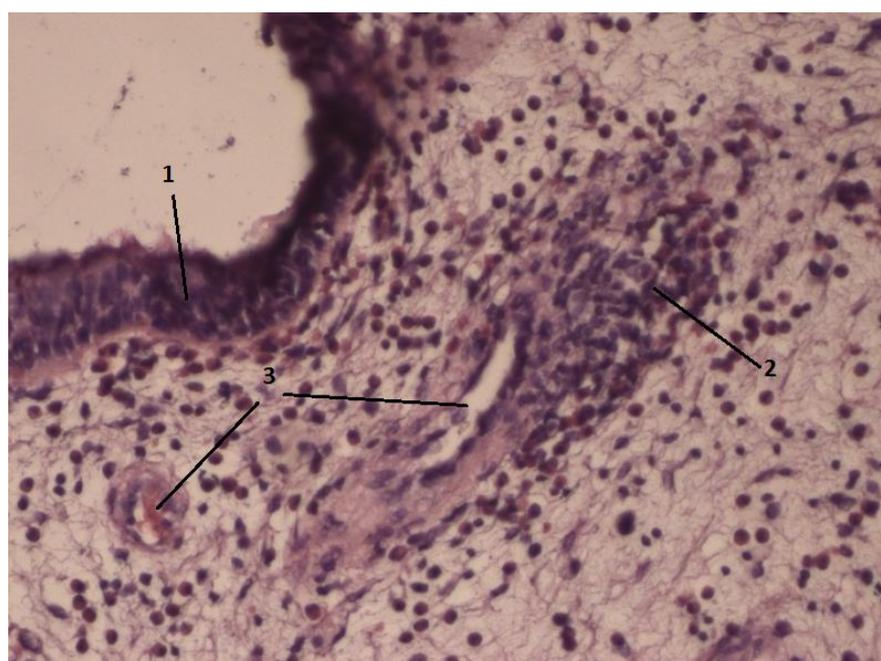
Аллергический тип характеризуется трансформацией мерцательного эпителия в многослойный плоский. В строме имеются многочисленные воспалительные инфильтраты, большое количество тучных клеток, сосуды крупные, но представлены в малом количестве (фото 2).

Фото 2. Аллергический тип. Участки метаплазии и десквамации эпителия: 1 – эпителий; 2 – эозинофильные инфильтраты; 3 – сосуды. Окраска гематоксилин и эозин; Ув. 200.



Отдельно мы выделили эозинофильный тип полипа, который покрыт высоким призматическим эпителием с участками перехода в многослойный плоский. В воспалительных инфильтратах преобладают эозинофилы. В рыхлой соединительной ткани стромы большое количество сосудов разного калибра (фото 3).

Фото 3. Эозинофильные инфильтраты в строме полипа: 1 – эпителий; 2 – эозинофильный инфильтрат; 3 – сосуды. Окраска гематоксилин и эозин; Ув. 200.



Поверхность фиброзного типа полипа (фиброзно-сосудистый, фиброзно-железистый фиброзно-кистозный) покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием, с участками десквамации (фото 4, 5).

Фото 4. Фиброзно-железистый тип: 1 – сосуды; 2 – железы. Окраска гематоксилин и эозин; Ув. 200.

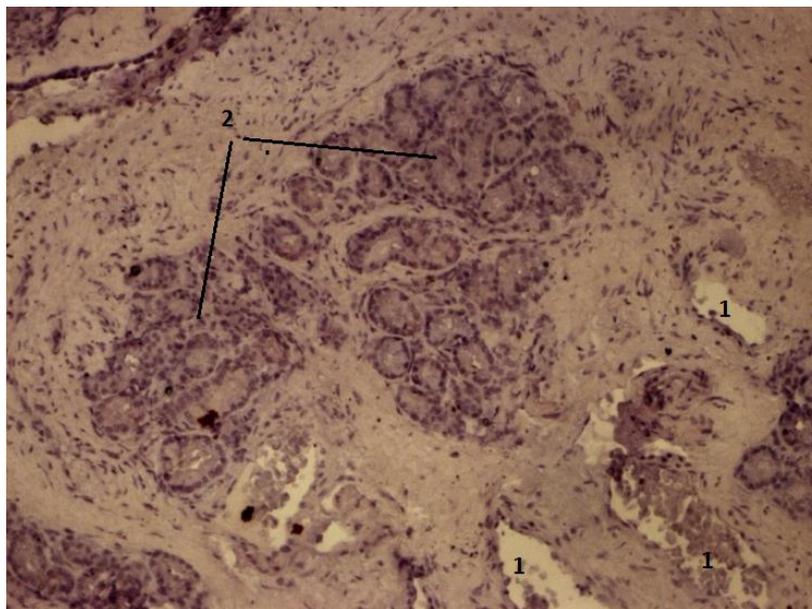
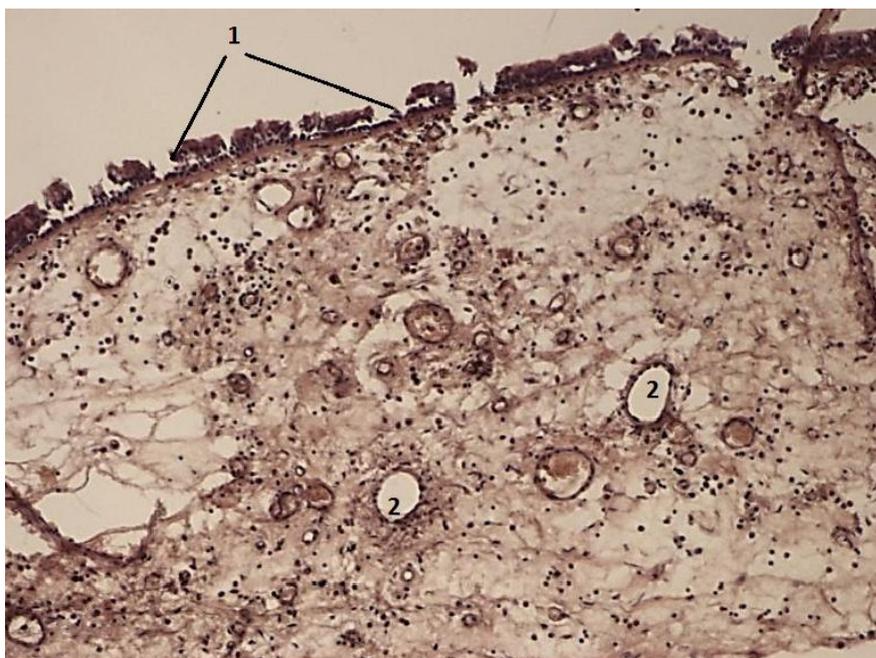
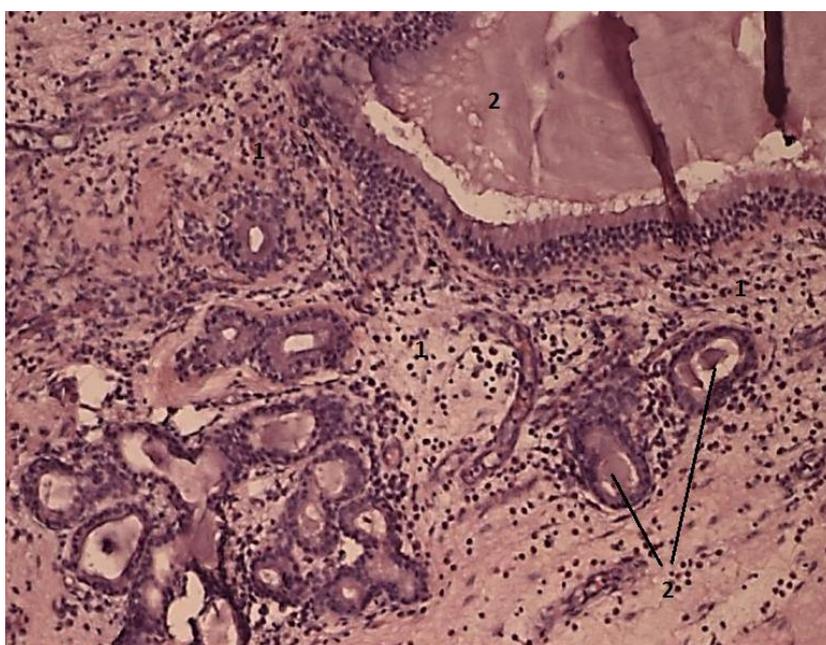


Фото 5. Фиброзно-сосудистый тип: 1 – десквамированный эпителий; 2 – сосуды. Окраска гематоксилин и эозин; Ув. 200.



Прослеживается истончение базальной мембраны. В поверхностных слоях умеренно отечной стромы обнаруживаются редкие мононуклеарные инфильтраты, с тенденцией распределения вокруг сосудов. В собственной пластинке слизистой оболочки большое количество фибробластов и редкие крупные кровеносные сосуды. Фиброзно-железистые (фиброзно-кистозные) полипы покрыты респираторным эпителием. Многочисленные воспалительные полиморфно-клеточные инфильтраты располагаются в строме и периваскулярно. В собственной пластинке слизистой оболочки полипа также имеются кисты разного диаметра и участки фиброза (фото 5, 6).

Фото 6. Фиброзно-кистозный тип полипа: 1 – воспалительные инфильтраты; 2 – кисты. Окраска гематоксилин и эозин; Ув. 200.

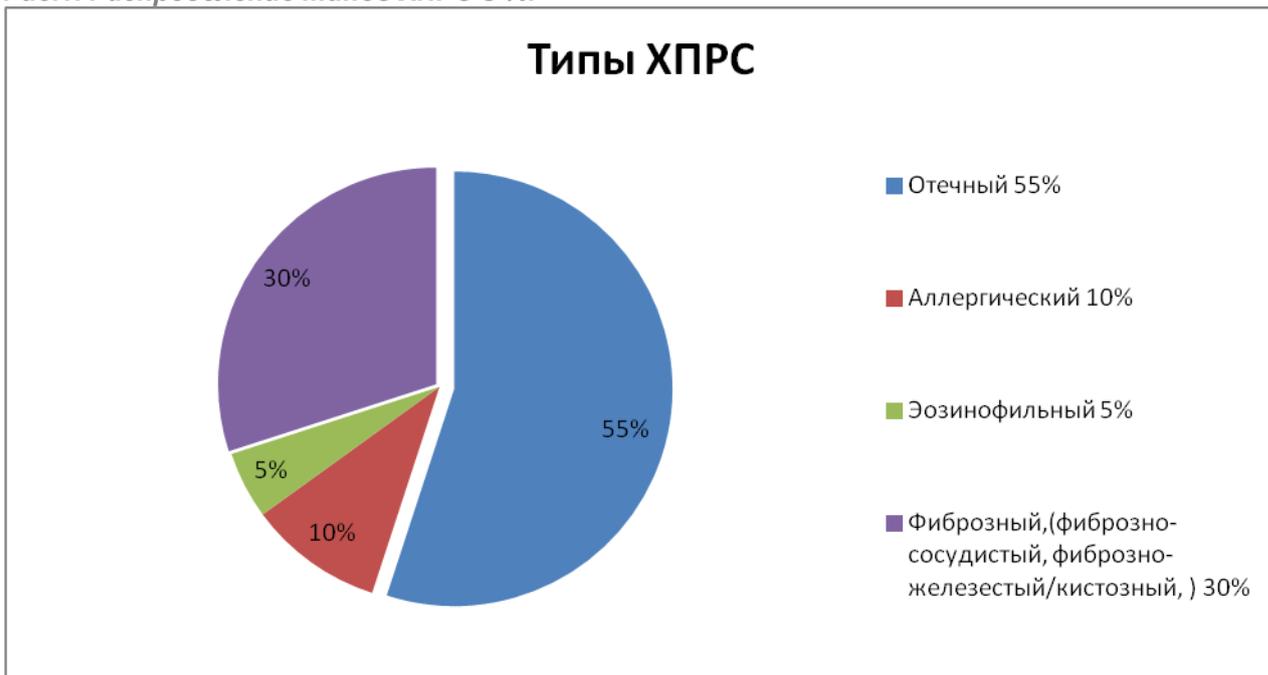


Непараметрические критерий знаков ($p=0,008$) и критерий Вилкоксона ($p=0,025$) показали наличие статистически значимых различий.

Отечный тип, является, безусловно, наиболее распространенным и составляет 55% из 50 образцов исследования. Аллергический тип это 10% из 50 образцов исследования. Эозинофильный тип, составляет 5% из 50. Фиброзный тип (фиброзно-сосудистый, фиброзно-железистый фиброзно-кистозный) (рис. 1) данный тип полипов образует полиморфную группу, которую составляет 30% из 50 образцов исследования.

Возможны и комбинации этих гистологических вариантов, которые могут присутствовать в пределах одного полипа, а также у пациентов с множественными полипами в полости носа [7,9].

Рис.1. Распределение типов ХПРС в %.



На основании результатов наших исследований и данных литературы [10], целесообразно группировать полипы в зависимости от морфологического строения следующим образом: отечные, аллергические (эозинофильные), фиброзные (фиброзно-сосудистые, фиброзно-железистые, фиброзно-кистозные).

При сравнительном анализе ХПРС прослеживаются морфологические перестройки, в полипозной ткани наблюдаются во всех ее слоях, эпителии, собственной пластинке, подслизистой основе. Статистически значимо уменьшается высота эпителия в разных типах полипов, от 48,12 при аллергическом до 37,3 при фиброзном, что согласуется с данными ряда авторов [9,12,13]. Также значительно уменьшается толщина базальной мембраны. В некоторых образцах отмечается ее нечеткость и размытость, что особенно характерно для отечного типа и способствует усилению проницаемости базальной мембраны для токсических воздействий.

Плотность клеток воспаления достигает максимума в аллергическом типе полипа 140,8 (табл. 1) [12,13].

Количественные изменения регистрируются нами в плотности распределения желез, кист и сосудов в разных типах полипов. Нами установлено достоверное увеличение желез, кист и сосудов в фиброзном типе полипов [8,9].

Таблица 1. Морфогистологические изменения в разных типах ткани при ХПРС (Ме [Q1; Q3])

Тип ХПР	Высота эпителия, мкм	Толщина базальной мембраны, мкм	Численная плотность клеток воспаления, (в 100 мкм ²)	Численная плотность желез, (в 100 мкм ²)	Численная плотность кист, (в 100 мкм ²)	Численная плотность сосудов, (в100 мкм ²)
Отечный n=32	40,95 40,77(36,3;48,04)	5,44 5,27(4,6;6)	45,38 27,29(22,31;49,69)	1,01 1(0,52;1,52)	1,18 1,04(0,11;2,03)	1,54 1(1;1,5)
Аллергический n=12	48,12 41,63(36,61;57,64)	5,61 5,53(5,42;5,56)	140,8 36,68(27,16;151,25)	1,07 1(1;1)	1,24 1(1;1,24)	1,71 1(1;2)
Фиброзный n=6	37,3 36,0(35,53;36,28)	6,29 6,08(5,92;6,13)	51,23 42,85(39,21;63,65)	3,06 3(2,51;3)	3,48 3,69(3,03;4,15)	5,49 5,57(4,68;5,65)
Контроль n=20	87,27 86,52(79,6;102,05)	8,05 6,30(2,69;8,79)	15,35 7,38(5,97;25,44)	1,01 1(1;1)	-	1,32 1(1;2)

Таким образом, при длительном протекании ХПРС возникают нарушения во взаимодействии факторов сдерживания патологического процесса, клеток воспаления (лимфоциты, гранулоциты, тучные клетки, моноциты), которые вместе с нейропептидами оказывают действие на слизистую оболочку полости носа. Данные факторы вызывают расширение сосудов, увеличения секреции желез, повышают мукоцилиарную активность и оказывают непосредственное влияние на гуморальный и клеточный иммунитет [5, 12].

Выводы

В результате нашего исследования можно сделать выводы:

- 1) В подавляющем большинстве случаев выявляются типичные отечные и аллергические доброкачественные полипы полости носа.
- 2) Для этих полипов характерен сохраненный мерцательный эпителий, лежащий на истонченной базальной мембране.
- 3) Строма часто отечна, с минимальной васкуляризацией или полным отсутствием сосудов и многочисленными полиморфно-клеточными инфильтратами.

Полученные результаты являются основой для разработки новых методов патогенетического лечения ХПРС с учетом морфологического состояния слизистой оболочки полости носа. Регуляция экспрессии факторов, провоцирующих

рецидивирующее течение ХПРС, является многообещающим направлением в поиске и разработке новых методов лечения и современных лекарственных препаратов для улучшения качества жизни пациентов с данной патологией.

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено междисциплинарным комитетом по этике ТГМУ (протокол №4 от «15» декабря 2014г).

Список литературы

1. Белощангин А.С. Вариабельность ответной реакции слизистой оболочки носа в зависимости от проводимой терапии при полипозном риносинусите. *Российская оториноларингология* 2012; (6): 12-15.
2. Гилицанов Е.А., Невзорова В.А., Артюшкин С.А., Павлуш Д.Г. Клинико-функциональная характеристика органов речи и слуха у пациентов со стабильным течением хронической болезнью легких. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2014; (1): 45-47.
3. Дайхес Н.А., Рязанцев С.В. Полипозные риносинуситы: этиология, патогенез, клиника и современные методы лечения. Метод. рекомендации. СПб, 2014. 29 с.
4. Завадский А.В., Завадский Н.В. Цитология полипоза носа и ее отношение к патогенезу заболевания. *Вестник ушных, носовых и горловых болезней* 2011; (1): 8-17.
5. Лепейко Ю.Б., Невзорова В.А., Гилицанов Е.А., Павлуш Д.Г., Дюйзен И.В. Изменение активности нейрокининовой системы в слизистой оболочке верхних дыхательных путей крыс при моделировании табакокурения. *Сибирский научно-медицинский журнал* 2015; 35 (1): 19-27.
6. Павлуш Д.Г., Дюйзен И.В. Анализ современных представлений об этиопатогенезе полипозного риносинусита. *Журнал Российская оториноларингология* 2016. 85(6): 95- 102.
7. Павлуш Д.Г., Павлуш Е.Н., Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г., Дюйзен И.В. Хронический полипозный риносинусит: этиопатогенетические механизмы его возникновения. *Медицина* 2018; (2): 69-78. doi:10.29234/2308-9113-2018-6-2-69-78
8. Frendo M., Hakansson K., Schwer S., Ravn Andreas T., Meteran H., et al. Exhaled and nasal nitric oxide in chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps in primary care. *Christian von Buchwald Rhinology* 2018; 56: 59-64.
9. Kule Z.G., Habesoglu T.E., Somay A., Deveci H.S., Kule M., Gursel A.O. Histopathological Characteristics of Nasal Polyps in Smokers and Non-Smokers. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2014; 25(3): 946-949.
10. Malekzadeh S., McGuire John F. The New Histologic Classification of Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2003; (3): 221-226.
11. Nassenstein C., Braun A., Erpenbeck V.J., Lommatzsch M., Schmidt S., Krug N., et al. The neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 are survival and activation factors for eosinophils in patients with allergic bronchial asthma. *J Exp Med.* 2003; 198: 67-455.
12. Shin J. M., Byun J. Y., Baek B. J., Lee J. Y. Cellular proliferation and angiogenesis in nasal polyps of young adult and geriatric patients. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2015;5(6): 541-546.

13. Tecimer S. Hancer., Kasapoglu F., Demir U. L., Ozmen O. A., Coskun H., Basut O. Correlation between clinical findings and eosinophil/neutrophil ratio in patients with nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 915–921.

Morphological Features of Chronic Polyposis Rhinosinusitis

Pavlush D. G.¹

– Assistant, Chair for Histology, Embryology and Cytology

Matveeva N. U.¹

– Doctor of Medicine, Head, Chair for Histology, Embryology and Cytology

Dyuizen I. V.²

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher

1 – Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

2 – National Scientific Center of Marine Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia.

Corresponding Author: Pavlush Dmitry Georgievich; **e-mail:** pavlush.dmitrij@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Summary

In the present work, the morphological features of chronic polyposis rhinosinusitis in the tissues of the polyposis-altered mucosa of the nasal cavity are investigated. Morphological differences in the polyposis-altered mucosa of the nasal cavity have been established, which can be divided into several types. Each type of HPRS has its own characteristics, there are polyps with minimal vascularization or complete absence of blood vessels and numerous polymorphic-cellular infiltrates as well as disturbances in the interaction of factors inhibiting the pathological process, inflammatory cells (lymphocytes, granulocytes, mast cells, monocytes), which together with neuropeptides have an effect on the mucosa of the nasal cavity.

Key words: chronic polypous rhinosinusitis (HPRS), neuropeptides, hematoxylin and eosin, methylene green

References

1. Beloshangin A.S. Variabel'nost' otvetnoj reakcii slizistoj obolochki nosa v zavisimosti ot provodimoj terapii pri polipoznom rinosinusite. [The variability of the response of the nasal mucosa depending on the therapy used for polyposis rhinosinusitis]. *Rossijskaja otorinolaringologija [Russian Otorhinolaryngology]* 2012; (6): 12-15.
2. Gilifanov E.A., Nevzorova V.A., Artjushkin S.A., Pavlush D.G. Kliniko-funkcional'naja harakteristika organov rechi i sluha u pacientov so stabil'nym techeniem hronicheskoj bolezni legkih. [Clinical and functional characteristics of the organs of speech and hearing in patients with a stable course of chronic lung disease] *Tihookeanskij medicinskij zhurnal [Pacific Medical Journal]* 2014; (1): 45-47.
3. Dajhes N.A., Rjazancev S.V. Polipoznye rinosinusity: jetiologija, patogenez, klinika i sovremennye metody lechenija. [Polyposis rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, clinic and modern methods of treatment] Metod. Rekomendacii [Methodical recommendations]. St. Petersburg, 2014.

4. Zavadskij A.V., Zavadskij N.V. Citologija polipoza nosa i ee otnoshenie k patogenezu zabolevaniya. [Cytology of the polyposis of the nose and its relation to the pathogenesis of the disease] *Vestnik ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej [Bulletin of the ear, nose and throat diseases]* 2011; (1): 8-17.
5. Lepejko Ju.B., Nevzorova V.A., Gilifanov E.A., Pavlush D.G., Djujzen I.V. Izmenenie aktivnosti nejrokininovej sistemy v slizistoj obolochke verhnih dyhatel'nyh putej krysa pri modelirovanii tabakokurenija. [Changes in the activity of the neurokinin system in the mucous membrane of the upper respiratory tract of rats during the modeling of tobacco smoking]. *Sibirskij nauchno-meditsinskij zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]* 2015; 35 (1): 19-27.
6. Pavlush D.G., Djujzen I.V. Analiz sovremennyh predstavlenij ob jetiopatogeneze polipoznogo rinosinuzita. [Analysis of modern ideas about the etiopathogenesis of polypous rhinosinusitis]. *Zhurnal Rossijskaja otorinolaringologija [Journal of Russian Otorhinolaryngology]* 2016. 85(6): 95-102.
7. Pavlush D.G., Pavlush E.N., Matveeva N.Ju., Kalinichenko S.G., Djujzen I.V. Hronicheskiy polipoznyj rinosinuzit: jetiopatogeneticheskie mehanizmy ego vozniknovenija. [Chronic polyposis rhinosinusitis: etiopathogenetic mechanisms of its occurrence] *Medicina* 2018; (2): 69-78. doi:10.29234/2308-9113-2018-6-2-69-78.
8. Frenzo M., Hakansson K., Schwer S., Ravn Andreas T., Meteran H., et al. Exhaled and nasal nitric oxide in chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps in primary care. *Christian von Buchwald Rhinology* 2018; 56: 59-64.
9. Kule Z.G., Habesoglu T.E., Somay A., Deveci H. S., Kule M., Gursel A.O. Histopathological Characteristics of Nasal Polyps in Smokers and Non-Smokers. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2014; 25(3): 946-949.
10. Malekzadeh S., McGuire John F. The New Histologic Classification of Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2003; (3): 221-226.
11. Nassenstein C., Braun A., Erpenbeck V.J., Lommatzsch M., Schmidt S., Krug N., et al. The neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 are survival and activation factors for eosinophils in patients with allergic bronchial asthma. *J Exp Med.* 2003; 198: 67-455.
12. Shin J. M., Byun J. Y., Baek B. J., Lee J. Y. Cellular proliferation and angiogenesis in nasal polyps of young adult and geriatric patients. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2015;5(6): 541-546.
13. Tecimer S. Hancer, Kasapoglu F., Demir U. L., Ozmen O. A., Coskun H., Basut O. Correlation between clinical findings and eosinophil/neutrophil ratio in patients with nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 915-921.

Антропофизиологический анализ гемодинамического обеспечения физической работы у здоровых лиц

Диленян Л. Р.¹

к.м.н., ассистент, кафедра реабилитации

Белканиа Г. С.²

д.м.н., профессор, руководитель лаборатории

Мартусевич А. К.¹

д.б.н., руководитель, лаборатория медицинской биофизики университетской клиники

1 – Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

2 – Лаборатория медицинских экспертных систем «Антропос Системс Лэб.», Винница, Украина

Автор для корреспонденции: Мартусевич Андрей Кимович; **e-mail:** cryst-mart@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

У 212 здоровых мужчин проводилась стандартная велоэргометрическая проба со ступенчатым повышением физической нагрузки в положениях сидя и лежа. Регистрировалась электрокардиограмма, манжетным методом на плече измерялось давление крови, частота сердечных сокращений (ЧСС), методом тетраполярной грудной реографии и реоэнцефалографии измерялись минутный объем крови (МОК), ударный объем сердца (УОС), мозговой кровоток (МК), электрометрически (по проводимости) оценивался кожный кровоток (КК). Анализ полученных данных проводился в соответствии с I и III типом динамической организации кровообращения, который определялся по антропофизиологическому соотношению МОК «стоя/лежа». При общей направленности изменений гемодинамических параметров показаны принципиально существенные типологические различия по гемодинамической реактивности лежа и сидя у здоровых лиц по периоду физической нагрузки, а также по сохраняющейся активности сердечно-сосудистой системы (ССС) в восстановительном периоде. Получены данные о наиболее длительном сохранении повышенного МК и, особенно, КК после прекращения физической нагрузки в восстановительном периоде как проявление гемодинамического долга, отражающего напряжение адаптации к физической нагрузке и организменные возможности восстановления.

Ключевые слова: велоэргометрия, адаптация, физическая нагрузка, антропофизиологический тип кровообращения

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-81-98

Традиционно гемодинамическое обеспечение физической работы рассматривается, прежде всего, как энергетический метаболический и кислородный запрос работающих мышц. Действительно, сложные физиологические, биохимические и биофизические инсталляции организменных и тканевых механизмов реализации этого запроса обеспечиваются, прежде всего, циркуляторно. Увеличение минутного объема кровообращения и кровотока в работающих мышцах обеспечивает наиболее эффективный аэробный механизм срочной адаптации к физической нагрузке.

Однако это и гемодинамическая база реализации и других составляющих такой адаптации, например, терморегуляторной, конечный результат которой не мог бы состояться без увеличения кровотока в коже, включая потовые железы. Можно рассматривать различные пути поддержания теплового баланса (излучение, конвенция, испарение) при физической работе, но для их биофизической реализации нужна тепловая масса, которая и обеспечивается кожным кровотоком, как и циркуляторное обеспечение секреторной активности потовых желез. И, хотя в рассмотрении физиологии физической нагрузки и отмечается напряжение теплового баланса, особенно при больших нагрузках, и есть данные и об увеличении кожного кровотока, однако, сохраняющаяся активность сердечно-сосудистой системы (ССС) после прекращения нагрузки, как правило, ассоциируется с «кислородным долгом».

По-видимому, сосредоточенность на соотношениях аэробного и анаэробного процессов в энергетическом обеспечении работающих мышц и привела к прямолинейному рассмотрению сохраняющейся активности ССС и соответствующего повышенного потребления кислорода после прекращения работы преимущественно с «кислородным долгом». Однако, очевидна определенная проблематичность этого понятия в объяснении сохраняющейся активности ССС после прекращения работы в связи с необходимостью гемодинамического обеспечения, в том числе и по кислороду, и других важных составляющих адаптации к физической нагрузке, как например, регуляции теплового баланса, поддержания мозгового кровообращения, а также других факторов [10].

Целью проведенной работы явилось более широкое рассмотрение на основе антропофизиологического подхода [2,6,7], на наш взгляд, более правильного понятия «гемодинамического долга» при выполнении физической работы, одной из безусловных составляющих которого, понятно, является и «кислородный долг».

Материал и методы исследования

Гемодинамическое обеспечение динамической физической работы изучалось при проведении велоэргометрии в положениях тела сидя и лежа у 212 здоровых мужчин (282 исследования) репродуктивного возраста. С использованием велоэргометра «Елетта» при скорости педалирования 50 оборотов в минуту осуществлялась трехступенчатая (по 4 минуты каждая ступень) нагрузка нарастающей мощности. Начальная мощность составляла 50 ватт. Полнота выполнения протокола нагрузки определялась исходным соматическим и текущим клиническим состоянием.

При проведении пробы осуществлялся протокольный клинический контроль за состоянием, регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в отведениях Неба (5) и измерялось артериальное давление (АД, мм рт. ст.) манжетным методом по Короткову (6). Методом тетраполярной грудной реографии (4) и реоэнцефалографии (2,3) в общей

токовой сети (1) определялись ударный объем сердца (УОС, мл), частота сердечных сокращений (ЧСС, в минуту) и минутный объем крови (МОК, мл), мозговой кровоток (МК, в усл. ед.) оценивался по амплитуде первой производной дифференциальной реоэнцефалограммы (РЭГ, ом/сек). Проводилась электрометрия кожи [5,7,8]: в измерительной схеме с источником постоянного тока (200 мкА) «влажным» (смоченная водой гигроскопическая прокладка) металлическим дисковым электродом (с активной поверхностью диаметром 8 мм) локально измерялась электрокожная проводимость (в мкА) на плече (7) и бедре (8), по которой оценивался кровоток кожи (КК, в усл. ед).

Оцениваемые параметры измерялись в исходном состоянии и дискретно на 1, 2, 3 и 4-й минутах по каждой ступени нагрузки, а также в периоде восстановления сразу после остановки работы (0), на 1, 3, 5, 7, 10 и 15 минутах покоя в исходной позе (сидя или лежа). Данные, полученные продольно-поперечным методом, для анализа группировались соответственно объему выполненной физической работы (в кгМ) – 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000 и 8000 кгМ и по обозначенным выше минутным интервалам в периоде восстановления.

Анализ гемодинамического обеспечения проводился с учетом типа кровообращения по антропофизиологическому соотношению МОК «стоя/лежа» [2,7,8]. Выделялись выборки лиц с I типом, который определялся снижением сердечного выброса (93% и ниже) в положении стоя относительно лежа (гипокинетическое состояние), со II типом (эукинетическое состояние) при отсутствии различий по МОК стоя и лежа (94-106%) и с III типом, при котором МОК в положении стоя увеличивается (107% и больше) относительно его величины в положении лежа (гиперкинетическое состояние).

Для анализа общей динамики по периодам нагрузки и восстановления использовались непараметрические статистические характеристики прямых величин гемодинамических параметров и их величины относительно исходного состояния – по медиане (Me) и перцентильному диапазону: k-значение перцентили определялось с 95% вероятностью ($P \leq 0.05$) с учетом объема выборки – перцентиль с $k \geq 0$ определялся как нижний предел перцентильного диапазона, а с $k \geq 1$ как верхний предел. В дальнейшем для удобства упоминания по тексту использовались определения – нижний и верхний перцентиль. Обработка рядов данных проводилась с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel.

По исходному состоянию Me по прямой величине оцениваемых гемодинамических параметров принималась за 100%, а верхний и нижний перцентиль по прямым величинам выражался, соответственно, и в относительных (%), величинах. По прямым величинам оценивались изменения состояния по базовым характеристикам, а по относительным исходного состояния, собственно, по реактивным характеристикам. Таким образом, по каждому из оцениваемых гемодинамических параметров по двум группам (прямых и относительных величин) использовалось 6 характеристик – две по Me и четыре по перцентильям. Такая комплексная характеристика (по прямым и относительным

величинам), на наш взгляд, более полно верифицирует состояние, как по отдельным дискретным выборкам, так и по динамике в целом. Критическое значение статистических критериев для анализа при принятом уровне значимости определялось по порогу (критического предела) достоверной ($P \leq 0.05$) специфичности наибольшей из подгрупп [12,13] по суммарной выборке долей с одинаковым признаком (синдромом) из сопоставляемых выборок (групп, состояний).

Более полное представление о комплексе использованных характеристик и алгоритме статистического анализа дают представленные ниже в таблицах 1 – 4 данные по результатам велоэргометрии у здоровых лиц. С использованием непараметрического критерия знаков ($R_{кз}$) оценивалось превалирование однонаправленных изменений использованных 6-ти статистических характеристик по прямым (черный шрифт) и относительным (красный шрифт) величинам относительно исходного состояния (больше, меньше) дискретно по каждой из 10 последовательных групповых выборок по объему выполненной физической работы (в кГм) в периоде нагрузки и по минутам восстановления после остановки. Однонаправленные изменения по 5-6 из 6 используемых непараметрических характеристик по отдельным групповым выборкам (на рисунках 3 и 4 одноцветные квадратики по вертикали) принимаются как достоверные и специфические ($R_{кз} \leq 0.05$). Однонаправленное отклонение M_e гемодинамических параметров по 10 последовательным групповым выборкам в периоде велоэргометрической нагрузки от исходной величины отдельно (по прямыми или относительным величинам) – по 7 и больше из 10 позиций, а суммарно (прямые + относительные величины) – по 13 и больше из 20 позиций с принятой 95% вероятностью определялось достоверно специфическим изменением ($R_{кз} \leq 0.05$) по динамике состояния.

Интегральная характеристика по отдельным гемодинамическим параметрам общей динамики осуществлялась на основе сопоставления с исходным состоянием и анализа всех 6 непараметрических статистических характеристик (прямых и относительных величин) по каждой и суммарно по всем групповым выборкам периода нагрузки (кГм) и по временным (минуты) этапам восстановления. Так, по рассматриваемым данным (см. таблицы) по периоду физической нагрузки такой комплекс характеристик составляет 6 (число статистических характеристик) по каждой из 10 групповых выборок по объему выполненной физической работы (в кГм), итого суммарная выборка составляет $n=6 \times 10=60$. Однонаправленные изменения 37 и больше характеристик по суммарной выборке из 60 (на рисунках 3 и 4 соответствующее число одноцветных квадратиков) с 95% вероятностью являются достоверно специфическими ($R_{кз} < 0.05$). По такому же алгоритму (по превалированию направленности отличий) сопоставлялись основные состояния (сидя–лежа, I–III типы), а также оценивались фазовые изменения по динамике и в периоде нагрузки, и в периоде восстановления у здоровых лиц и пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

Полученные данные и их обсуждение

Типологическая структура динамической организации кровообращения исследованной выборки здоровых мужчин по антропофизиологическому соотношению МОК «стоя/лежа» представлена преимущественно I типом или гипокинетическим состоянием гемодинамики в ортостатике (70%), II типом или эукинетическим состоянием (11%) и гиперкинетическим состоянием (III тип) в ортостатике (19%) и соответствует характеристике ССС у здоровых лиц [2,9]. В настоящей статье рассматриваются данные по динамике гемодинамического обеспечения физической работы у лиц (здоровых и с постинфарктным кардиосклерозом) при I и III типах кровообращения как принципиально противоположных состояний, определяющих и качественное различие гемодинамической реактивности (по МОК), в том числе, на физическую нагрузку [2,7]. Сразу следует отметить, что ранее отмеченные типологические и позные особенности проявления гемодинамической реактивности по изменениям МОК по ступеням повышающейся мощности физической нагрузки [1,7,11] четко проявляются и при анализе развернутой динамики по объему выполненной динамической физической нагрузки (рис. 1). При этом выражены и фазовые изменения гемодинамических параметров, как в процессе адаптации к физической нагрузке, так и в восстановительном периоде после ее прекращения.

На рис. 1 приводится динамика гемодинамического обеспечения физической работы на велоэргометре по медиане (Me) относительных к исходной величин МОК, УОС, ЧСС, АД, МК и КК на протяжении периода нагрузки и после прекращения ее (период восстановления). Верхний край серого профиля соответствует Me исходного уровня гемодинамических параметров, принятого за 100%. Розовым цветом выделен профиль, ограниченный МОК (верхняя кривая) и УОС (нижняя кривая), как отражение основного механизма циркуляторного обеспечения всех гемодинамических составляющих адаптации к физической нагрузке.

Хорошо видно, что при физической нагрузке у лиц с I типом кровообращения в вертикальном положении (сидя) увеличение МОК в целом на протяжении всего периода нагрузки обеспечивается как за счет увеличения УОС, так и ЧСС. И такая направленность абсолютно однозначно определялась по Me как по прямым (базовым), так и относительным (реактивным) характеристикам по всему периоду нагрузки – суммарно (базовые + реактивные) по 20 из 20 позиций. При этом на начальном этапе вработывания (до 1000 кгм) отмечается наибольший прирост по МОК (до 300%), нарастая в дальнейшем с увеличением мощности и объема выполненной работы. На начальном этапе вработывания при умеренном увеличении ЧСС (до 150%) определяется почти полная мобилизация сердечного ресурса по УОС (203%), уровень которого стабилизируется на постоянном уровне (177–192%) на протяжении всего периода нарастания нагрузки и перманентного увеличения объема выполненной физической работы (табл. 1). Такие отношения между МОК, УОС и ЧСС можно определить как оптимальные и аэробно ориентированные в гемодинамическом обеспечении адаптации к физической нагрузке

при I типе в вертикальном положении сидя. И только при нарастании нагрузки с объема выполненной физической работы в 5000 кгМ частотная составляющая насосной функции (по ЧСС) начинает превалировать над приростом по УОС (табл. 1 и рис. 2).

Рис. 1. Комплексная характеристика динамики гемодинамического обеспечения динамической физической работы (в кгМ) при велоэргометрии у здоровых мужчин в положении тела сидя и лежа (обозначено фигурками) и в восстановительном периоде по медиане (Me) минутного объема крови (МОК), ударного объема сердца (УОС), частоты сердечного ритма (ЧСС), артериального давления (АД), мозгового кровотока (МК) и кожного кровотока поверхности тела (КК) при I и III типе кровообращения (по антропoфизиологическому соотношению МОК стоя/лежа). Динамика по Me учитываемых гемодинамических параметров представлена цветными кривыми, которые получены на основе полиномиальной аппроксимации. Исходная величина (уровень) гемодинамических параметров принята за 100%.

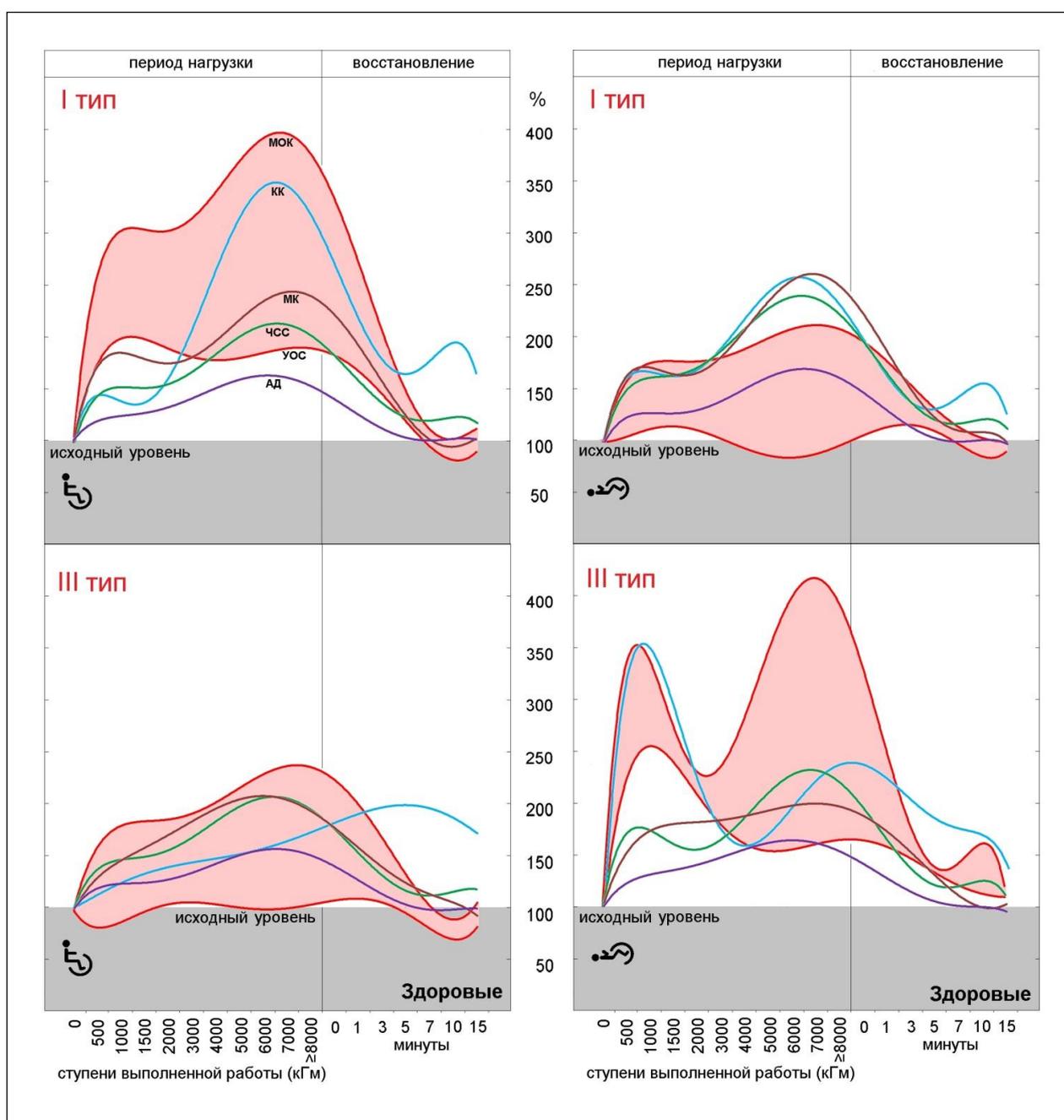


Таблица 1. Непараметрические статистические характеристики (Me – жирный шрифт, верхний и нижний перцентиль) гемодинамических параметров (черный шрифт – базовые, прямые величины, красный шрифт – реактивные, относительные величины), используемые для анализа динамики гемодинамического обеспечения физической работы (кгм) и восстановления (минуты) в положении СИДЯ у здоровых лиц с I ТИПОМ кровообращения.

Исходные	Физическая нагрузка (кгм)											Восстановительный период (минуты)						
	500	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000	7000	>8000	0	1	3	5	7	10	15	
Минутный объем крови (МОК)																		
4030	8276	8704	10815	11849	13800	14063	14019	13152	16660	16517	14076	10909	7377	5597	4797	4557	4349	
2537	5822	6800	7519	8890	6214	8982	10909	8652	10655	11218	9707	7067	4553	3560	2893	2897	2614	
6042	15697	15507	15984	18814	18706	20773	20342	21298	25575	22274	20383	15888	11022	8797	7660	7002	6311	
100%	275	293	285	278	362	320	376	368	367	367	370	272	193	135	118	114	109	
65	202	221	201	199	266	248	270	270	272	272	269	194	120	102	89	86	80	
150	368	470	460	397	529	483	455	539	542	465	511	395	280	217	175	158	143	
Частота сердечных сокращений (ЧСС)																		
72	110	107	109	110	118	130	145	145	150	143	134	108	94	90	89	86	84	
64	102	96	102	100	105	120	125	132	137	132	117	94	83	81	80	77	76	
79	123	119	120	121	139	146	158	163	162	154	148	122	107	100	97	95	94	
100%	149	148	149	157	172	179	205	202	209	206	186	151	134	127	123	121	119	
89	135	137	141	135	157	165	178	185	184	185	153	125	116	111	110	107	105	
110	167	169	166	179	196	206	236	241	228	223	217	176	148	142	139	134	133	
Ударный объем сердца (УОС)																		
56	76	78	102	104	114	105	100	96	109	113	108	106	82	64	54	51	49	
34	53	65	74	78	54	67	69	60	65	69	78	66	51	41	36	33	32	
86	138	145	149	165	158	161	150	141	189	155	154	145	110	94	83	80	74	
100%	177	203	184	188	192	177	180	184	181	178	200	173	143	113	95	93	89	
61	127	144	138	140	143	144	130	121	135	122	149	132	96	81	75	75	67	
154	250	272	306	302	301	267	235	241	248	231	275	243	206	158	137	127	122	
Артериальное давление (АД, систолическое)																		
117	141	150	150	145	160	170	180	180	180	180	160	145	130	120	120	116	116	
110	119	129	137	130	152	150	167	166	160	170	142	130	120	110	110	110	108	
125	150	162	170	200	190	208	208	205	210	204	175	160	140	130	126	125	124	
100%	115	123	127	126	143	145	158	155	157	159	134	123	109	103	100	100	99	
94	109	120	117	114	126	132	143	139	140	144	120	112	104	98	96	95	93	
107	127	138	137	141	159	161	176	168	172	172	150	133	119	109	105	104	102	
Мозговой кровоток (МК)																		
0.58	1.49	1.32	0.95	1.11	1.40	1.25	1.12	1.31	1.49	1.32	1.41	1.15	0.96	0.68	0.65	0.63	0.59	
0.41	0.89	0.73	0.61	0.68	0.88	0.87	0.74	0.97	0.78	0.99	0.97	0.77	0.59	0.48	0.43	0.40	0.40	
0.86	2.21	2.32	2.07	1.66	1.71	1.63	2.21	1.74	1.94	2.03	1.66	1.30	1.01	0.79	0.68	0.67	0.68	
100%	167	193	158	180	192	193	214	205	253	235	236	188	149	119	107	100	100	
71	140	127	132	140	148	161	170	163	169	201	187	149	117	100	91	88	80	
148	278	259	222	264	278	235	276	274	334	300	253	208	158	123	111	105	119	
Кожный кровоток (КК)																		
47	94	81	70	73	74	62	83	55	64	96	72	70	67	60	64	56	54	
19	45	44	31	26	30	26	26	25	35	37	22	23	22	21	20	19	19	
94	101	120	125	79	79	94	94	62	62	105	107	101	94	95	95	87	78	
100%	119	136	143	138	239	232	258	289	455	310	200	199	177	172	184	162	164	
40	92	107	83	81	93	177	146	172	179	119	97	98	93	81	76	78	72	
200	154	124	250	325	355	232	352	690	730	456	417	308	366	333	285	279	260	

Хотя в положении лежа изменения МОК в периоде физической нагрузки носят принципиально однонаправленный характер с изменениями сидя (рис. 1; рис. 2А и Б), однако уровень мобилизации насосной функции сердца, как по МОК, так и, особенно, по УОС выражено и достоверно ниже, как по Me (рис. 1), так и по интегральной оценке (рис. 2 А←Б).

На рис. 2 приводятся сравнительные аналитические данные по интегральной характеристике направленности динамики гемодинамического обеспечения физической нагрузки при I типе в положении сидя (А) и лежа (Б) относительно исходного состояния и их сравнительная оценка в положении лежа относительно сидя (А←Б). При понятной принципиально однотипной направленности изменений МОК, УОС и ЧСС – достоверное увеличение (5-6 из 6-ти статистических характеристик – красные ячейки) по каждому из 10 этапов (вертикальные столбики) выполненной работы и в целом по всему периоду нагрузки (красные стрелки вверх) отмечается фазовая динамика по УОС лежа (рис. 2 Б). При этом отмечается достоверно более низкий уровень сердечного выброса (как по МОК, так и УОС) в положении лежа относительно сидя (рис. 2А←Б).

Таблица 2. Непараметрические статистические характеристики (Me – жирный шрифт, верхний и нижний перцентиль) гемодинамических параметров (черный шрифт – базовые, прямые величины, красный шрифт – реактивные, относительные величины), используемые для анализа динамики гемодинамического обеспечения физической работы (кГм) и восстановления (минуты) в положении ЛЕЖА у здоровых лиц с I ТИПОМ кровообращения.

Исход- ные	Физическая нагрузка (кГм)										Восстановительный период (минуты)						
	500	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000	7000	>8000	0	1	3	5	7	10	15
Минутный объем крови (МОК)																	
6020	9864	8624	11825	11342	12786	11128	10240	10863	14454	15980	13516	11087	8833	7930	7360	7043	7110
3883	6432	5713	9230	6546	10340	9668	6991	7711	9165	6377	8338	6520	5737	5043	4684	4348	3783
9320	15236	15920	16352	15579	16433	16833	17967	19072	21930	35570	18734	16523	13636	12429	10918	10345	9366
100%	175	168	161	178	213	178	211	184	186	242	209	172	144	128	120	112	99
64	160	149	128	145	128	127	141	139	172	173	170	131	106	109	98	93	84
155	209	193	208	222	294	247	254	331	293	375	276	225	194	181	157	146	130
Частота сердечных сокращений (ЧСС)																	
65	108	110	106	104	125	122	138	154	140	143	125	93	84	82	80	78	73
58	101	103	89	94	110	100	110	143	135	129	101	75	66	66	65	64	63
77	121	120	113	118	140	143	167	167	163	165	150	121	100	96	91	87	81
100%	157	160	152	166	209	204	223	220	239	230	195	151	130	127	123	114	114
89	145	148	136	146	179	161	163	201	209	184	150	112	102	104	99	100	101
118	174	170	178	200	228	249	283	260	265	265	238	186	156	145	145	139	128
Ударный объем сердца (УОС)																	
97	86	83	111	105	101	111	84	66	114	104	112	114	112	106	99	100	90
59	59	52	85	71	77	80	43	93	69	60	76	66	69	65	57	58	54
135	164	163	244	190	129	132	101	114	130	190	146	175	168	151	132	133	125
100%	115	109	117	108	105	106	94	79	84	99	115	121	118	105	101	92	92
61	95	97	84	90	63	52	52	57	75	74	90	86	89	90	77	82	75
139	141	166	146	146	148	128	142	130	115	123	146	162	145	129	129	115	106
Артериальное давление (АД, систолическое)																	
118	138	145	140	154	173	168	175	203	200	202	160	145	130	125	118	115	115
105	119	130	131	131	164	159	160	170	186	182	140	130	120	110	110	105	106
129	168	163	180	165	200	195	198	212	212	218	190	168	145	135	127	128	121
100%	126	126	125	131	147	144	162	170	161	171	140	127	112	106	102	100	99
89	112	117	113	119	140	130	141	152	153	151	125	113	102	100	96	94	92
109	138	138	148	145	170	161	170	206	183	184	154	138	122	114	108	105	106
Мозговой кровоток (МК)																	
0,54	1,25	1,25	0,8	0,97	0,98	0,74	1,13	0,86	1,21	1,38	1,06	0,94	0,79	0,67	0,59	0,59	0,51
0,36	0,86	0,83	0,48	0,61	0,74	0,56	0,78	0,68	0,76	1,08	0,81	0,66	0,60	0,50	0,41	0,40	0,40
0,83	1,85	2,01	2,29	1,65	1,50	0,85	1,30	1,71	2,04	2,78	1,70	1,47	1,19	1,04	0,85	0,80	0,76
100%	167	167	156	172	182	194	260	232	237	278	210	175	148	121	115	105	100
67	134	137	129	140	163	144	169	181	180	158	170	137	115	103	92	91	88
154	198	214	206	216	212	221	298	355	389	353	255	206	175	156	133	128	124
Кожный кровоток (КК)																	
70	110	100	80	69	80	88	89	103	105*	103	55	53	44	41	43	45	38
32	49	50	32	31	57	43	43	100	100	100	30	24	25	24	20	19	17
99	134	139	122	100	85	94	94	105	105	105	105	102	103	104	104	100	84
100%	157	167	167	164	159	223	270	237	240*	237	166	156	147	140	139	140	130
46	96	100	102	102	111	109	143	134	134	134	115	109	100	93	93	92	79
141	205	219	290	304	183	543	547	319	319	339	231	227	209	187	187	187	179

Примечание, звездочкой «*» обозначены единичные измерения

Последовательность квадратов по горизонтали соответствует по периоду нагрузки последовательности групповых выборок по объему выполненной работа на велоэргометре (в кГм) – 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000 и больше, по периоду восстановления – 0, 1, 3, 5, 7, 10 и 15 минут после прекращения нагрузки (рис. 1).

Квадратики по вертикали соответствуют 6 непараметрическим статистическим характеристикам учитываемых гемодинамических параметров по отдельным групповым выборкам (см. табл. 1–4). Направленность отличий по сравнению с исходной величиной (до нагрузки) показана цветом: увеличение – красным, уменьшение – синим. Цветными стрелками выделены фазы и периоды на основе интегральной оценки достоверных ($P_{кз} < 0,05$) по направленности изменений.

Таблица 3. Непараметрические статистические характеристики (Ме – жирный шрифт, верхний и нижний перцентиль) гемодинамических параметров (черный шрифт – базовые, прямые величины, красный шрифт – реактивные, относительные величины), используемые для анализа динамики гемодинамического обеспечения физической работы (кгм) и восстановления (минуты) в положении СИДЯ у здоровых лиц с III ТИПОМ кровообращения.

Исход- ная	Физическая нагрузка (кгм)											Восстановительный период (минуты)						
	500	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000	7000	>8000	0	1	3	5	7	10	15	
Минутный объем крови (МОК)																		
4814	6400	6606	10003	10736	8325	11160	16614	9788	10795	12464		13712	11657	7836	6693	6320	5350	5487
3630	6389	6024	5990	6104	6961	7602	8365	7157	5238	8306		7570	6041	5064	3848	3691	3465	3086
8819	6438	13990	13914	16553	16805	14594	23600	15071	16847	16692		21144	15705	13017	11066	9050	8860	8065
100%	184	152	168	224	184	210	202	223	221	225		273	199	139	127	107	106	101
75	156	124	141	157	130	155	160	156	146	180		164	123	91	77	80	70	60
183	185	235	229	272	242	281	290	273	301	293		360	323	267	188	167	146	142
Частота сердечных сокращений (ЧСС)																		
75	112	112	109	111	138	126	139	139	130	143		135	116	97	91	90	88	86
66	100	104	98	104	120	118	127	132	127	131		122	99	84	78	77	79	78
81	125	121	131	114	145	153	143	156	134	152		145	125	111	101	100	98	95
100%	140	140	150	149	184	180	182	200	208	196		181	151	125	113	118	116	117
88	139	139	144	144	164	169	181	182	194	192		162	132	113	107	107	106	107
108	167	159	172	150	185	204	199	207	221	235		198	166	146	137	132	126	128
Ударный объем сердца (УОС)																		
97	60	60	95	131	96	89	121	95	77	87		112	109	98	81	70	72	70
76	48	52	60	97	74	69	81	69	49	77		92	78	62	52	53	49	53
130	150	123	118	149	141	112	160	106	94	119		203	171	152	139	94	115	106
100%	84	84	94	130	101	90	112	105	88	104		129	114	100	87	83	85	80
78	72	76	81	106	76	72	100	62	66	85		96	91	70	64	65	63	60
134	155	134	122	148	141	127	123	124	113	130		169	157	150	119	91	101	95
Артериальное давление (АД, систолическое)																		
120	150	150	150	150	160	166	175	185	184	180		160	150	135	125	120	115	117
110	134	140	130	127	145	144	157	150	160	167		138	130	120	110	107	105	103
130	152	172	171	162	170	206	207	203	216	205		200	170	150	140	130	125	125
100%	118	119	127	127	136	138	146	154	154	156		137	125	109	104	100	98	99
92	117	117	112	115	118	124	133	139	133	149		116	108	98	96	93	90	91
108	119	136	139	134	148	163	175	165	178	172		159	142	125	116	109	108	105
Мозговой кровоток (МК)																		
0.50	1.00	1.16	1.20	0.78	0.97	1.16	1.52	1.14	1.10	1.39		1.38	1.11	0.96	0.78	0.72	0.71	0.65
0.37	0.92	0.93	0.97	0.61	0.78	0.85	1.06	1.02	0.75	1.22		0.81	0.83	0.68	0.60	0.51	0.56	0.44
0.77	1.05	1.32	1.56	1.75	1.16	2.11	2.68	2.23	1.56	1.9		2.36	1.8	1.47	1.38	1.12	1.11	1.02
100%	132	149	162	154	186	218	180	227	195	166		205	156	131	131	110	109	94
57	117	112	116	91	154	147	163	144	86	143		162	133	101	99	85	77	66
141	202	178	181	240	218	272	266	272	310	269		255	254	228	176	147	145	129
Кожный кровоток (КК)																		
45	52	55	84	63	27	80	59	63	38	134		33	30	26	30	30	29	22
5	41	42	58	10	6	53	19	37	33	100		13	12	13	10	12	9	6
81	62	61	89	101	74	132	133	95	143	148		87	75	78	91	77	45	80
100%	103	124	135	134	136	138	160	151	155	158		191	182	202	182	180	197	162
11	86	90	117	102	101	131	112	106	107	156		110	100	123	118	100	101	87
180	120	225	227	190	219	209	370	196	201	182		400	400	314	400	415	498	222

Мобилизация УОС на этапе вработывания по Ме лежа хотя и проявлялась, но была несравненно менее выраженной, по сравнению с нагрузкой сидя (рис. 1). Так, по Ме относительных показателей УОС был абсолютно ниже – по 10 из 10 позиций ($P_{кз} < 0,01$), а суммарно (Ме по прямым и относительным показателям) – по 14 из 20 ($P_{кз} < 0,05$). Мобилизация сердечного выброса (по МОК и УОС) однозначно была более низкой в положении лежа и по интегральной характеристике в целом (рис. 2 А←Б) по всем 6 характеристикам (показателям) и по всему периоду нагрузки – по 39 по УОС ($P_{кз} < 0,05$) и по 42 по МОК из всех по периоду нагрузки 60 характеристик ($P_{кз} < 0,01$).

При абсолютно однозначно направленной в положении сидя и лежа адаптации к физической нагрузке по приросту ЧСС (на рис. 2А и Б сплошной красный профиль) в положении лежа, усиление хронотропной функции сердца было достоверно большим по сравнению с нагрузкой в положении сидя, как по Ме (рис. 1) – по 14 из 20 позиций ($P_{кз} < 0,05$), так и по интегральной оценке ЧСС (рис. 2 А←Б) – по 39 показателям из 60 ($P_{кз} < 0,05$). Это, в отличие от положения сидя, отражает преимущественное увеличение МОК в положении лежа за счет прироста ЧСС, то есть по энергетически более затратному

пути (табл. 2; рис. 3, Б и А←Б). Отмеченные соотношения между изменениями по УОС и ЧСС свидетельствуют о том, что I типе ведущим гемодинамическим механизмом поздних отличий адаптации к физической нагрузке по МОК является инотропная составляющая насосной функции сердца.

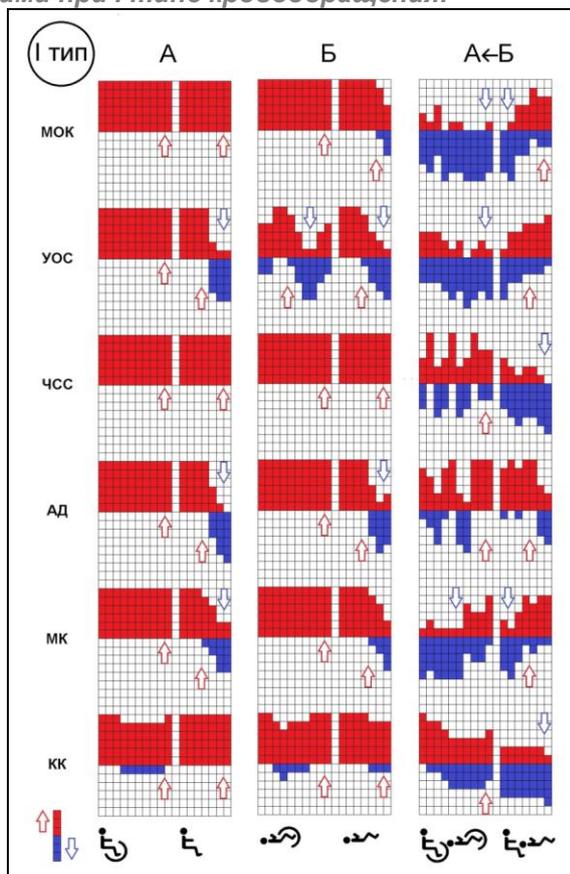
При однотипном (сидя и лежа) характере и направленности общей динамики при I типе по увеличению АД – по Me (рис. 1) и интегральной оценке (рис. 2А и Б, сплошной красный профиль) адаптация к физической нагрузке в положении лежа сопровождалась достоверно большим его приростом по сравнению с положением сидя как по Me ($P_{кз} < 0,05$), так и интегрально по всему периоду нагрузки (рис. 2 А←Б) – по 47 показателям из 60 ($P_{кз} < 0,01$). Это свидетельствует о более оптимальном циркуляторном обеспечении перфузии при I типе в положении сидя за счет более высокого прироста по МОК (рис. 1). Отражением тому является и более высокая мозговая перфузия, в отличие от положения лежа. И хотя в обоих положениях МК однонаправленно повышался (рис. 1А и Б, сплошной красный профиль), однако при физической работе в положении лежа по периоду нагрузки до объема физической работы 4000 кгм он был достоверно ниже, чем в положении сидя. – синий профиль (29 из 36 показателей, $P_{кз} < 0,01$). На рисунке 2 (А←Б,) эта фаза выделена синей стрелкой. В дальнейшем при увеличении нагрузки, хотя МК и оставался однозначно увеличенным по сравнению с исходным состоянием (рис. 2А и Б), однако различия лежа и сидя по МК носили неопределенный характер.

Таблица 4. Непараметрические статистические характеристики (Me – жирный шрифт, верхний и нижний перцентиль) гемодинамических параметров (черный шрифт – базовые, прямые величины, красный шрифт – реактивные, относительные величины), используемые для анализа динамики гемодинамического обеспечения физической работы (кгм) и восстановления (минуты) в положении ЛЕЖА у здоровых лиц с III ТИПОМ кровообращения.

Исходная	Физическая нагрузка (кгм)											Восстановительный период (минуты)					
	500	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000	7000	>8000	0	1	3	5	7	10	15
Минутный объем крови (МОК)																	
3747	10218	10477	11536	12940	11970	10394	15082	13858	19439	18242	12496	9302	7731	6893	6967	5615	5036
2109	9340	5500	7700	10969	8556	9027	14615	12159	15835	10607	9077	7570	5884	4248	3349	2626	3067
6757	15552	20019	20666	16674	12058	18630	2047	14338	25886	25886	20008	14251	12394	11519	11049	9606	8386
100%	424	315	207	218	325	258	316	536	373	283	355	264	206	161	151	131	136
56	313	151	204	201	257	240	285	376	306	263	280	210	152	112	110	111	100
180	462	439	326	301	510	295	446	544	420	356	445	408	364	336	295	222	179
Частота сердечных сокращений (ЧСС)																	
71	102	106	115	113	121	126	145	149	164	156	139	102	90	89	87	84	80
59	100	102	109	105	116	124	125	141	162	154	99	82	71	67	68	66	63
77	105	121	119	121	125	137	150	150	164	167	157	120	105	98	97	93	90
100%	161	171	156	152	165	184	195	201	248	224	186	150	130	124	120	118	109
83	161	165	152	144	154	184	191	197	248	207	152	120	107	102	107	107	102
108%	172	179	171	155	178	187	203	207	288	254	247	172	151	143	132	135	127
Ударный объем сердца (УОС)																	
57	94	100	165	106	95	73	105	102	82	92	94	88	84	73	81	68	65
33	88	88	100	59	80	51	51	82	71	66	72	79	73	52	49	41	46
77	177	197	242	242	135	96	165	119	96	138	124	139	131	123	128	114	114
100%	264	251	214	211	207	176	159	166	168	141	185	176	164	130	130	120	120
56	143	143	159	132	196	128	129	129	103	100	142	135	130	94	103	103	98
131	294	294	286	315	369	369	179	216	216	168	239	255	263	245	212	163	140
Артериальное давление (АД, систолическое)																	
119	150	138	172	173	212	180	176	200	186	188	173	156	129	124	123	116	116
107	144	111	143	163	198	158	168	199	168	185	140	133	120	117	110	113	103
129	164	159	176	188	225	215	198	208	194	199	187	169	150	140	131	125	123
100%	132	124	130	142	168	149	147	167	155	166	142	125	109	107	104	102	96
90	129	93	124	135	159	138	141	164	147	150	124	119	100	100	93	89	84
108	153	150	144	153	176	170	163	172	168	180	163	145	122	115	113	107	105
Мозговой кровоток (МК)																	
0.61	1.20	1.13	1.05	1.01	1.00	1.00	1.30	1.05	1.00	1.30	1.20	0.90	0.80	0.69	0.61	0.50	0.50
0.32	1.11	1.02	0.60	0.62	0.64	0.63	0.66	0.62	0.70	0.90	0.77	0.55	0.50	0.42	0.43	0.39	0.34
0.95	1.66	1.29	1.60	1.30	1.14	1.46	2.27	2.42	3.43	3.25	2.02	1.76	1.56	1.15	1.05	0.99	0.90
100%	174	152	171	192	200	179	186	200	181	192	214	173	144	117	115	111	100
57	137	108	101	168	182	138	143	183	147	150	178	150	114	98	92	74	70
141	180	207	258	275	279	199	201	201	281	284	262	217	178	148	139	124	112
Кожный кровоток (КК)																	
39	53	75	75	75	89	90	120	114*	114*	137	58	41	33	37	33	30	35
18	43	69	75	69	88	88	93			116	32	25	20	16	14	14	10
61	59	75	87	86	90	143	146			158	87	85	74	71	68	58	80
100%	420	288	259	192	204	199	198	187*	187*	227	243	250	205	187	180	156	150
46	269	111	138	113	159	148	153			195	171	166	128	97	88	87	132
156	508	530	285	284	253	257	243			259	533	532	411	561	467	411	366

Примечание: звездочкой «*» обозначены единичные измерения

Рис. 2. Интегральный статистический профиль (по направленности отличий) гемодинамического обеспечения дозированной динамической физической работы на велоэргометре в положении сидя (А), лежа (Б), а также при обратном (А←Б) сопоставлении между ними при I типе кровообращения.



Естественно напряженное терморегуляторное состояние при физической нагрузке однозначно – и сидя, и лежа сопровождается увеличением кожного кровотока (КК) как по динамике Me (рис. 1) – абсолютно по прямым (10 из 10 позиций) и относительным, реактивным (10 из 10 позиций) показателям, так и по интегральной оценке – сидя по 54 и лежа по 49 показателям из 60 ($R_{кз} < 0,01$) по периоду нагрузки. На рисунке 2 это отражено практически сплошным красным профилем по периоду нагрузки сидя (А) и лежа (Б). При этом более энергетически затратный и терморегуляторно напряженный характер адаптации к нагрузке в положении лежа отражает и более выраженное, по сравнению с положением сидя, увеличение кожного кровотока (рис. 2 А←Б), особенно на начальном периоде вработывания и остающееся более высоким в целом на протяжении всего периода нагрузки. Обращает на себя внимание выраженное увеличение КК при нагрузке в положении сидя, по реактивным характеристикам по Me с увеличением мощности нагрузки и с достижением уровня выполненной физической работы в объеме 3000 кГм (рис. 1).

При этом на рисунке 1 хорошо видно, что на фоне высокой мобилизации сердечного выброса кривая по КК полностью вписывается в «насосный» профиль УОС–МОК, что свидетельствует о хорошей циркуляторной обеспеченности увеличения кожного

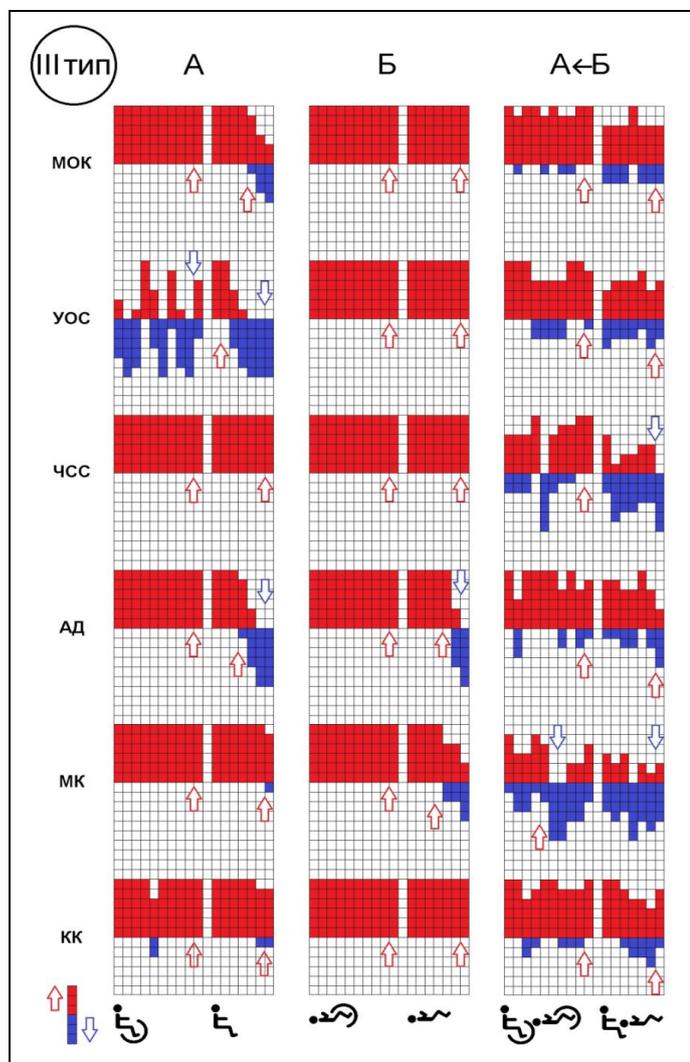
кровотока, также, как и мозгового кровотока. В положении же лежа на фоне значительно меньшей, по сравнению с положением сидя, мобилизации сердечного выброса по МОК и особенно по УОС четко виден выход кривой КК и МК за пределы профиля УОС–МОК. Такое соотношение между основным механизмом аэробного гемодинамического обеспечения и состоянием периферических кровотоков (априори, и мышечного) может быть принято за циркуляторное отражение напряжения энергетически более затратного анаэробного обеспечения адаптации к физической нагрузке, и не только по мышечной системе, как основному фактору, а и по не менее значимым для такой адаптации кровообращению мозга, и кожному кровотоку.

Из периферических циркуляторных эффектов адаптации ССС к физической нагрузке при I типе по интегральной характеристике следует отметить и в положении сидя (А), и в положении лежа (Б) однонаправленные изменения по МК и КК (Рис. 2 А и Б). Однако по Me (рис. 1), а также при сопоставлении «сидя–лежа» по интегральным характеристикам (рис. 2А→Б) отмечается разная выраженность и фазовый характер этих изменений. Во всяком случае, приведенные данные четко свидетельствуют, что увеличение МОК обеспечивает не только мышцы, но и не менее актуальный для двигательного поведения мозговой кровотока, а для поддержания теплового баланса в условиях нарастающей теплопродукции – увеличение кожного кровотока.

Из анализа приведенных данных вытекает целесообразность формирования, на наш взгляд, более точного определения – гемодинамического (циркуляторного) долга, который отражается в сохранении повышенной активности ССС и после прекращения физической работы. Последнее отражается задержкой достижения Me гемодинамических параметров исходного уровня (на рисунке 1 серая зона) после прекращения нагрузки, а при интегральной оценке (рис. 1) сохранением профиля красного цвета, отражающего увеличение гемодинамических параметров, и отсутствием или задержкой смены его на синий профиль, отражающего возвращение параметров к исходному уровню, соответственно минутным выборкам по периоду восстановления.

Так, по положению сидя по Me (рис. 1) восстановление исходных параметров происходило к 7 минуте после прекращения нагрузки по УОС и АД и было незавершенным по МК, а по МОК, ЧСС и КК восстановление отсутствовало и к 15 минуте после прекращения нагрузки. Соответственно и на интегральном профиле (рис. 3, А) четко определялись фазы сохраняющейся после нагрузки активности ССС по УОС и АД (красная площадь) и восстановления (синяя площадь). Напомним, что на интегральном профиле по отдельным выборкам (вертикальные столбцы) специфической характеристикой ($P_{кз} < 0,05$) состояния по отдельной выборке является столбец из 5-6 квадратиков, которые соответствуют 6 статистическим характеристикам по тому или иному гемодинамическому параметру (см. табл. 1-4), одного цвета – красного при превышении показателями исходного уровня и синего при равном исходному и ниже него. Профиль смешанного цвета, в котором 2-4 квадратика одного цвета (красного и синего) определяются как переходное (незавершенное) состояние.

Рис. 3. Интегральный статистический профиль (по направленности отличий) гемодинамического обеспечения дозированной динамической физической работы на велоэргометре в положении сидя (А), лежа (Б), а также при обратном (А←Б) сопоставлении между ними при III типе кровообращения.



При таком анализе четко выделяются фазы состояния. И, если начальную фазу восстановления, можно ассоциировать с покрытием «кислородного долга», то сохраняющаяся повышенная активность по насосной функции сердца параллельно с сохраняющимся увеличением МК и особенно КК определяет целесообразность расширения понятия гемодинамического долга, частью которого является и «кислородный» долг и не только по мышцам, а и по мозгу. Следует отметить, что уровень такого долга находится в полном соответствии с напряжением систем, обеспечивающих адаптацию к физической нагрузке – чем больше напряжение, тем выше и длительнее сохраняется активность таких систем после прекращения нагрузки. И если по УОС и МОК отмечается почти линейный характер такой зависимости (есть основания полагать, что и по мышечному кровотоку), то более длительное поддержание повышенными ЧСС, МК и, особенно, КК отражает и другие составляющие сохраняющегося гемодинамического

запроса после прекращения физической нагрузки. При этом значительная доля гемодинамического долга, формирующегося при физической работе, выпадает на терморегуляторный запрос по циркуляторному обеспечению кожного кровотока для поддержания теплового баланса. Напряжение последнего при физических нагрузках очевидно и четко демонстрируется приведенными нами данными.

Четко обратными I типу при обеспечении адаптации к физической нагрузке являются соотношения изменений сердечного выброса (по МОК и УОС) сидя и лежа при III типе (рис. 1). Наиболее выраженный прирост МОК и УОС при этом типе динамической организации кровообращения отмечается при физической нагрузке в положении лежа. Это хорошо видно как по M_e этих параметров сердечного выброса (рис. 1), так и по интегральному профилю (рис. 3). Если полная мобилизация сердечного выброса, как и остальных гемодинамических параметров, при адаптации к физической нагрузке при I типе была в положении сидя (рис. 1; рис. 2А), то при III типе это происходило, наоборот, в положении лежа (рис. 2; рис. 3Б). При этом и гемодинамический долг был более выраженным и сохранялся по всем учитываемым гемодинамическим параметрам (МОК, УОС, ЧСС, АД, МК и КК) на протяжении всех 15 минут после прекращения нагрузки, обозначая фазу восстановления только по АД на 15-й минуте после прекращения физической нагрузки.

Не останавливаясь на особенностях динамики в периоде нагрузки, следует отметить, что практически по всем гемодинамическим параметрам и их статистическим характеристикам – и по M_e (рис. 1), и по интегральному профилю наибольшие возможности мобилизации гемодинамического обеспечения при адаптации к физической нагрузке при III типе были в положении лежа (рис. 3 А←Б). Однако и более выраженный гемодинамический долг при этом, по сравнению с аналогичной максимальной мобилизацией УОС–МОК при I типе в положении сидя, свидетельствует о неоптимальности такой мобилизации. Вовсе неоптимальными эти характеристики при III типе определяются по гемодинамическому обеспечению адаптации к физической нагрузке в положении сидя (рис. 1) как в период нагрузки, так и по периоду восстановления. Так, адаптация к физической нагрузке по МОК обеспечивается энергетически более затратным путем – преимущественно за счет ЧСС при депрессии насосной функции по УОС, особенно на этапе вработывания (рис. 1, табл. 3). Это, безусловно, способствует формированию «кислородного долга». При этом следует иметь в виду, что соответственно типологической особенности III типа (гиперкинетическое состояние по МОК в вертикальном положении), в отличие от I типа (гипокинетическое состояние), отмечается высокая мобилизация насосной функции сердца, особенно по УОС, уже в исходном состоянии сидя до нагрузки – увеличение МОК (по M_e) относительно его величины в положении лежа до 130%, а по УОС до 170% (см. табл. 3 и 4). Именно это обстоятельство и определяет практически отсутствие положительной динамики УОС, как по M_e (рис. 1), так и по интегральной оценке (рис. 2 А) при адаптации к физической нагрузке в положении сидя, и выраженное превалирование по увеличению характеристик насосного профиля УОС–МОК в положении лежа (рис. 3 А←Б).

Однако, следует отметить, что по циркуляторному профилю аэробного обеспечения (УОС–МОК), «кислородный долг» достаточно быстро покрывается – к 7 минуте после прекращения физической нагрузки (рис. 1, рис. 3 А). При этом сохраняющаяся повышенная активность ССС по ЧСС, по мозговой перфузии (МК) и, особенно, нарастающее увеличение кожного кровотока отражает неоптимальность адаптации к физической нагрузке при III типе в положении сидя не только по динамике УОС–МОК в периоде нагрузки, но и по терморегуляторному напряжению, которое отражается длительным повышением кожного кровотока (КК) в восстановительном периоде. Это определяет гемодинамическую неоптимальность III типа динамической организации ССС [3] при обоих позных условиях, но особенно для вертикального положения (сидя, стоя). При этом следует учитывать то обстоятельство, что прямохождение является основным позным условиям (сидя, стоя, при ходьбе), в котором преимущественно реализуется активная жизнедеятельность человека [2,6].

В целом следует отметить, что при обоих типах (I и III), позных условиях (сидя и лежа), мощности и условиях нарастания нагрузки и фактически при одном и том же объеме выполненной физической работы особенно выразительным является гемодинамический долг по циркуляторному обеспечению теплового баланса. Это проявляется в выраженном увеличении кожного кровотока в периоде нагрузки и в наиболее затяжном характере его восстановления после остановки нагрузки. При этом проявляются определенные типологические особенности циркуляторного обеспечения КК на протяжении динамики адаптации к физической нагрузке и по периоду восстановления.

При интерпретации этих особенностей следует иметь в виду разную энергоемкость, а значит, и соответствующий гемодинамический запрос на терморегуляторное обеспечение по КК уже базового (исходного) состояния – в вертикальном положении (сидя) и в горизонтальном положении – лежа, а затем и адаптацию к физической нагрузке в этих положениях тела [6]. При этом следует учитывать для гемодинамического обеспечения как базового (исходного) состояния, так и адаптации к физической нагрузке принципиально различную регуляцию по гравитационному (гидростатическому) фактору кровообращения в вертикальном и горизонтальном положении. Именно эти различия и описывает антропофизиологическое соотношение МОК «стоя–лежа», которое определяет тип динамической организации кровообращения и ее реактивность, в том числе и на физическую нагрузку [2,6]. Особенности этой реактивности в разных позных условиях адаптации к физической нагрузке и рассмотрены выше по двум принципиально различным крайним типологическим состояниям – I и III типам у здоровых лиц.

Заключение

Комплексное рассмотрение гемодинамического обеспечения адаптации к физической нагрузке у здоровых лиц показало, что в сохранении повышенной активности ССС после

прекращения нагрузки, помимо хорошо известного «кислородного долга», и не только по мышцам, но и по мозгу, важной составляющей является циркуляторное обеспечение кожного кровотока в терморегуляторном обеспечении физической работы. Причем, если гемодинамическое обеспечение по насосному профилю УОС–МОК зависит от типа и положения тела, то терморегуляторная составляющая гемодинамического долга, представляя собой базовую биологическую регуляцию, несет неспецифический характер и определяется напряжением организменной адаптации, включая ССС, к физической нагрузке. Отсюда динамика по КК по периоду нагрузки и восстановления определяет достаточность ССС в циркуляторном обеспечении такого напряжения, в том числе и терморегуляторного у здоровых лиц, и отражает более напряженное состояние ССС в условиях поврежденного сердца. Безусловным свидетельством этого являются сниженные систолические возможности сердца и физическая работоспособность у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Приведенные данные показывают информативность комплексной оценки гемодинамического обеспечения адаптации к физической нагрузке при проведении стандартных тестов, позволяющей оценить основные составляющие такого обеспечения.

Список литературы

1. Белканиа Г.С., Дарцмелия В.А., Галустян М.В. с соавт. Антропофизиологическая основа видового стереотипа реактивности сердечно-сосудистой системы у приматов. *Вестник АМН СССР* 1987; (10): 52-60.
2. Белканиа Г.С., Диленян Л.Р., Багрий А.С. с соавт. Антропофизиологический подход в диагностической оценке состояния сердечно-сосудистой системы. *Медицинский альманах* 2013; (4): 108-114.
3. Белканиа Г.С., Диленян Л.Р., Багрий А.С. с соавт. Антропофизиологическое обоснование типологического определения оптимальности и неоптимальности гемодинамического обеспечения соматического состояния организма. *Медицинский альманах* 2014; (1): 119-122.
4. Диленян Л.Р., Багрий А.С., Белканиа Г.С. с соавт. Антропогенетическая и онтогенетическая модель общих клинических проявлений соматического состояния человека. *Медицинский альманах* 2015; (4): 222-227.
5. Багрий О.С., Годлевський А.І., Белканиа Г.С. Динаміка мікроциркуляторного відображення заживлення післяопераційних ран. *Вісник Вінницького державного медичного університету* 2002; 6 (2): 416-422.
6. Белканиа Г.С., Диленян Л.Р., Багрий А.С. с соавт. Гравитационная биология – антропология" в антропогенетическом обосновании здоровья и нездоровья. *Современные проблемы науки и образования* 2014; (4).
7. Белканиа Г.С., Диленян Л.Р., Багрий А.С. с соавт. Кардиодинамические основы и перспективы клинического использования реографии. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2016. 220 с.
8. Белканиа Г.С., Диленян Л.Р., Багрий А.С. с соавт. Особенности методического обеспечения антропофизиологической диагностики состояния сердечно-сосудистой системы. *Медицинский альманах* 2013; (6): 208-214.
9. Белканиа Г.С., Диленян Л.Р., Багрий А.С. с соавт. Общие подходы в антропофизиологической характеристике возрастной динамики кровообращения человека. *Патогенез* 2017; 15 (4): 24-31.

10. Физиология человека: в 3-х томах. Т. 3. Пер. с англ. Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. М.: Мир, 2005. 228 с.
11. Puchalska L., Belkaniya G.S. Haemodynamic respons to the dynamic exercise in subjects exposed to different gravitational conditions. *Journal of physiology and pharmacology* 2006; 57 (11): 103-113.
12. Генес В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. М.: Наука, 1967. 167 с.
13. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.

Anthropophysiological Analysis of Hemodynamic Support of Physical Exercises

Dilenyan L. R.¹

PhD, Assistant, Chair for Rehabilitation

Belkania G. S.²

Doctor of Medicine, Professor, Head of laboratory

Martusevich A. K.¹

Doctor of Biology, Head, University clinics laboratory for medical biophysics

1 – Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod

2 – Laboratory of medical expert systems "Antropos Systems Lab.", Vinnitsa, Ukraine

Corresponding Author: Martusevich Andrew; **e-mail:** cryst-mart@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Summary

We examined 212 healthy man with standard veloergometry test with gradual elevation of power in sitting and prone positions. Electrocardiogram, blood pressure, heart rate was registered. Tetrapolar rheography was used for estimate blood minute volume, heart strike volume, brain blood flow. Tissue conductivity was used for skin blood flow testing. Data were analyzed with coordination for I and III type of blood circulation. It was shown that there are clear changes between hemodynamic reactivity in sitting and prone positions. These changes were dependent on duration of physical exercises and illustrated by prolongation of the period of cardiovascular activation in recovery time. We fixed that longest period of this increase was registered for blood flow in brain and, especially, in skin. These tendencies may be associated with hemodynamic debt and demonstrate adaptation to physical exercises and restorative potential.

Keywords: veloergometry, adaptation, physical exercises, anthropology, hemodynamics type

References

1. Belkaniya G.S., Darcmeliya V.A., Galustyan M.V. et al. Antropofiziologicheskaya osnova vidovogo stereotipa reaktivnosti serdechno-sosudistoj sistemy u primatov. [Anthropophysiological basis of stereotype of cardiovascular system reactivity in primates] *Vestnik AMN SSSR [Annals of Academy of Medical Sciences of USSR]* 1987; (10): 52-60. (In Russ.)
2. Belkaniya G.S., Dilenyan L.R., Bagrij A.S. et al. Antropofiziologicheskij podhod v diagnosticheskoy ocenke sostoyaniya serdechno-sosudistoj sistemy [Anthropophysiological way in diagnostics of the state of cardiovascular system]. *Meditinskiy almanah [Medical Almanac]* 2013; (4): 108-114. (In Russ.)

3. Belkaniya G.S., Dilenyan L.R., Bagrij A.S. et al. Антропофизиологическое обоснование типологического определения оптимальности и неоптимальности гемодинамического обеспечения соматического состояния организма [Antropophysiological justification of typing of optimality of hemodynamic support of organism state]. *Meditsinskiy almanah [Medical Almanac]* 2014; (1): 119-122. (In Russ.)
4. Dilenyan L.R., Bagrij A.S., Belkaniya G.S. et al. Антропогенетическая и онтогенетическая модель общих клинических проявлений соматического состояния человека [Antropogenetic and ontogenetic model of common clinical signs of human organism state]. *Meditsinskiy almanah [Medical Almanac]* 2015; (4): 222-227. (In Russ.)
5. Bagrij A.S., Gordlevsky A.I., Belkaniya G.S. Динамика микроциркуляторного изображения заживления послеоперационных ран [Dynamics of microcirculatory picture of healing of postoperative wounds]. *Visnik Vinnic'kogo derzhavnogo medichnogo universitetu [Bulletin of Vinnitsa National Medical University]* 2002; 6 (2): 416-422. (In Ukr.)
6. Belkaniya G.S., Dilenyan L.R., Bagrij A.S. s soavt. Gravitacionnaya biologiya – antropologiya v antropogeneticheskom obosnovanii zdorov'ya i nezdorov'ya [Gravitation biology in antropogenic basis of health and disease]. *Sovremennyye problem nauki i obrazovaniya [Modern issues of science and education]* 2014; (4): 280. (In Russ.)
7. Belkaniya G.S., Dilenyan L.R., Bagrij A.S. s soavt. Kardiodinamicheskie osnovy i perspektivy klinicheskogo ispol'zovaniya reografii [Cardiohemodynamic basis and perspectives of clinical use of electrocardiography]. Nizhny Novgorod. 2016. 220 p. (In Russ.)
8. Belkaniya G.S., Dilenyan L.R., Bagrij A.S. s soavt. Osobennosti metodicheskogo obespecheniya antropofiziologicheskoy diagnostiki sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy [Features of methodical support of antropophysiological diagnostics of the state of cardiovascular system] *Meditsinskiy almanah [Medical Almanac]* 2013; (6): 208-214. (In Russ.)
9. Belkaniya G.S., Dilenyan L.R., Bagrij A.S. s soavt. Obshchie podhody v antropofiziologicheskoy karakteristike vozrastnoj dinamiki krovoobrashcheniya cheloveka [Common approaches to antropophysiological characteristics of ontogenic dynamics of human hemodynamics]. *Patogenez [Pathogenesis]* 2017; 15 (4): 24-31. (In Russ.)
10. Schmidt R., Tevs G. (Ed.) Human physiology. Moscow: Mir, 2005. 228 p. (In Russ.)
11. Puchalska L., Belkaniya G.S. Haemodynamic response to the dynamic exercise in subjects exposed to different gravitational conditions. *Journal of physiology and pharmacology* 2006; 57 (11): 103-113.
12. Genes V.S. Nekotorye proste metody kiberneticheskoy obrabotki dannykh diagnosticheskikh i fiziologicheskikh issledovaniy [Some simple methods of cybernetic processing of the data of diagnostic and physiological studies]. Moscow. 1967. 167 p. (In Russ.)
13. Glanz C. Mediko-biologicheskaya statistika [Medical and biological statistics]. Moscow: Practica. 1998. 459 p. (In Russ.)

Влияние вальпроламида на содержание нейроактивных аминокислот в головном мозге крыс

Малыгин А. С.

ординатор, кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Попов Н. С.

ассистент, кафедра управления и экономики фармации

Демидова М. А.

д.м.н., профессор, кафедра управления и экономики фармации

Кудряшова М. Н.

к.б.н., доцент, кафедра управления и экономики фармации

Богомолова О. А.

ассистент, кафедра управления и экономики фармации

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России

Автор для корреспонденции: Малыгин Александр Сергеевич; e-mail: dr.a.s.m@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В экспериментах на крысах исследовано влияние вальпроламида – нового противоэпилептического средства из группы амидных производных вальпроевой кислоты на содержание нейроактивных аминокислот (ГАМК, глицина, глутаминовой и аспарагиновой кислот) в головном мозге. Определение аминокислот осуществляли методом хромато-масс-спектрометрии. Показано, что при однократном внутрибрюшинном введении вальпроламид (100 мг/кг) увеличивает уровень ГАМК и амидной формы глутаминовой кислоты, уменьшает содержание аспарагина, глутаминовой и аспарагиновой кислот в головном мозге крыс.

Ключевые слова: вальпроаты, противоэпилептические средства, γ -аминомасляная кислота, глицин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-99-108

Введение

Одними из наиболее часто используемых антиконвульсантов являются производные вальпроевой кислоты. Вальпроаты эффективны в лечении эпилепсии различных форм (большие и малые приступы, миоклоническая, тонико-клоническая и биполярная формы) и других заболеваний ЦНС, сопровождающихся эпилептическим синдромом [5,9]. Они оказывают также противоопухолевое, антиретровирусное, нейропротекторное действие, уменьшают выраженность нейропатической боли. Механизм действия вальпроатов сложен и до конца не изучен. Известно, что вальпроевая кислота повышает концентрацию

ГАМК в тканях головного мозга, активируя глутаматдекарбоксилазу (фермент, участвующий в синтезе ГАМК) и угнетая ГАМК-транферазу (фермент, разрушающий ГАМК) [7,8,9]. Вальпроевая кислота может блокировать низковольтажные кальциевые каналы Т-типа аналогично действию этосуксимида, а также потенциалзависимые натриевые каналы по механизму, схожему с фенитоином и карбамазепином [5]. Механизм противоопухолевого действия вальпроевой кислоты связывают с ее способностью угнетать активность гистон-деацетилаз, активирующих пролиферацию клеток и тормозящих их дифференцировку [5,9].

Новым противоэпилептическим средством из группы амидных производных вальпроевой кислоты является вальпрозамид (N-(5-Этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид). В экспериментах на животных с использованием различных моделей эпилепсии вальпрозамид продемонстрировал высокую противоэпилептическую активность в сочетании с низкой токсичностью [3]. Для выяснения механизма противоэпилептической активности особый интерес представляет экспериментальное исследование его влияния на содержание ГАМК и других нейроактивных аминокислот в головном мозге.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилась исследование влияния вальпрозамида на содержание тормозных и возбуждающих аминокислот в головном мозге крыс.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены с использованием белых аутбредных крыс-самцов Wistar массой 190-210 г. Животных содержали при постоянной температуре ($22\pm 2^\circ\text{C}$) и искусственном 12-часовом режиме дня и ночи (светлое время 08:00-20:00) со свободным доступом к воде и пище. Условия содержания подопытных животных соответствовали правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ [4]. Все эксперименты осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями по проведению доклинических исследований лекарственных средств [2] с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Directive 2010/63/EU) при наличии разрешения этического комитета Тверского государственного медицинского университета.

Вальпрозамид вводили подопытным крысам внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг (терапевтическая доза для противоэпилептической активности при судорогах, индуцированных пентилентетразолом и максимальным электрошоком). Животные

группы контроля получали изотонический раствор натрия хлорида. Декапитацию крыс проводили через 40 мин после введения исследуемого лекарственного средства. Забор крови осуществляли в обработанные натриевой солью гепарина пробирки в объеме 0,5 мл. Головной мозг и его структуры (фронтальную кору и гиппокамп) извлекали на льду, замораживали в жидком азоте и сохраняли в криопробирках при -80°C .

В процессе пробоподготовки головной мозг и его структуры (гиппокамп, фронтальную кору головного мозга) гомогенизировали с метанолом, добавляя в качестве внутреннего стандарта L-норвалин ($0,8$ мкмоль/мл), используя стеклянный гомогенизатор Поттера. Гомогенизат мозговой ткани центрифугировали при 12000 об/мин. в течение 10 минут при температуре 4°C . К 500 мкл супернатанта добавляли 500 мкл гексана, пробы встряхивали на вортекс-шейкере в течение 3 -х мин и центрифугировали для разделения фаз. Из водной фазы отбирали 100 мкл, добавляли 900 мкл $0,1$ н HCl, встряхивали на вортекс-шейкере, после чего к 100 мкл полученного экстракта добавляли 900 мкл $0,1$ н HCl и встряхивали на вортекс-шейкере. Полученные гомогенаты мозговой ткани использовали для биохимических исследований.

Количественное определение содержания вальпроламида [1], тормозных (γ -аминомасляной кислоты, глицина) и возбуждающих (глутаминовой и аспарагиновой кислот и их амидов) аминокислот в гомогенатах головного мозга крыс осуществляли хромато-масс-спектрометрическим методом (ВЭЖХ-МС/МС). Методика была валидирована по параметрам селективности, точности, прецизионности, линейности, стабильности (EMA 2010).

Хроматографический анализ биологических образцов осуществляли с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies, ФРГ) с аналитической колонкой Eclipse AAA $3,5$ мкм 3×150 мм при температуре 40°C . Хроматографию проводили в градиентном режиме: 0 - 2 мин – смесь ацетонитрила и воды деионизированной в соотношении $5:95$ с добавлением $0,1\%$ муравьиной кислоты; 2 - 6 мин – увеличение концентрации ацетонитрила до 70% , 6 - 7 мин – фаза плато (70% ацетонитрил), 7 - 10 мин – ацетонитрил и вода деионизированная в соотношении $5:95$. Скорость потока подвижной фазы – $0,4$ мл/мин; объем вводимой пробы – 5 мкл; общее время градиентного элюирования – 10 минут.

Определение аминокислот в биологических образцах осуществляли без предшествующей дериватизации. Детекцию нейроаминокислот осуществляли масс-спектрометрически. В качестве детектора использовали тройной квадрупольный масс-спектрометр AB Sciex QTrap 3200 MD (AB Sciex, Сингапур) с электрораспылительным источником ионов (Turbo V с зондом TurbolonSpray).

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением программного обеспечения «AnalystSoft Inc., BioStat – программа статистического анализа. Версия 2009». Анализ вида распределения количественных признаков и проверку равенства дисперсий

проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли параметрический t-критерий Стьюдента, в случае ненормального распределения использовали U-тест Манна-Уитни. За достоверное принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

На начальном этапе экспериментального исследования подбирали оптимальные параметры для хромато-масс-спектрометрического определения тормозных (γ -аминомасляной кислоты и глицина) и возбуждающих (глутаминовой и аспарагиновой кислот и их амидов) аминокислот в гомогенатах головного мозга крыс. Для каждого анализа определяли время удерживания для используемого режима градиентного элюирования. На рисунках 1-3 показаны нейромедиаторы на хроматограммах гомогенатов головного мозга крыс.

Рис. 1. γ -Аминомасляная кислота (А) и глицин (Б) на хроматограмме гомогената головного мозга крыс.

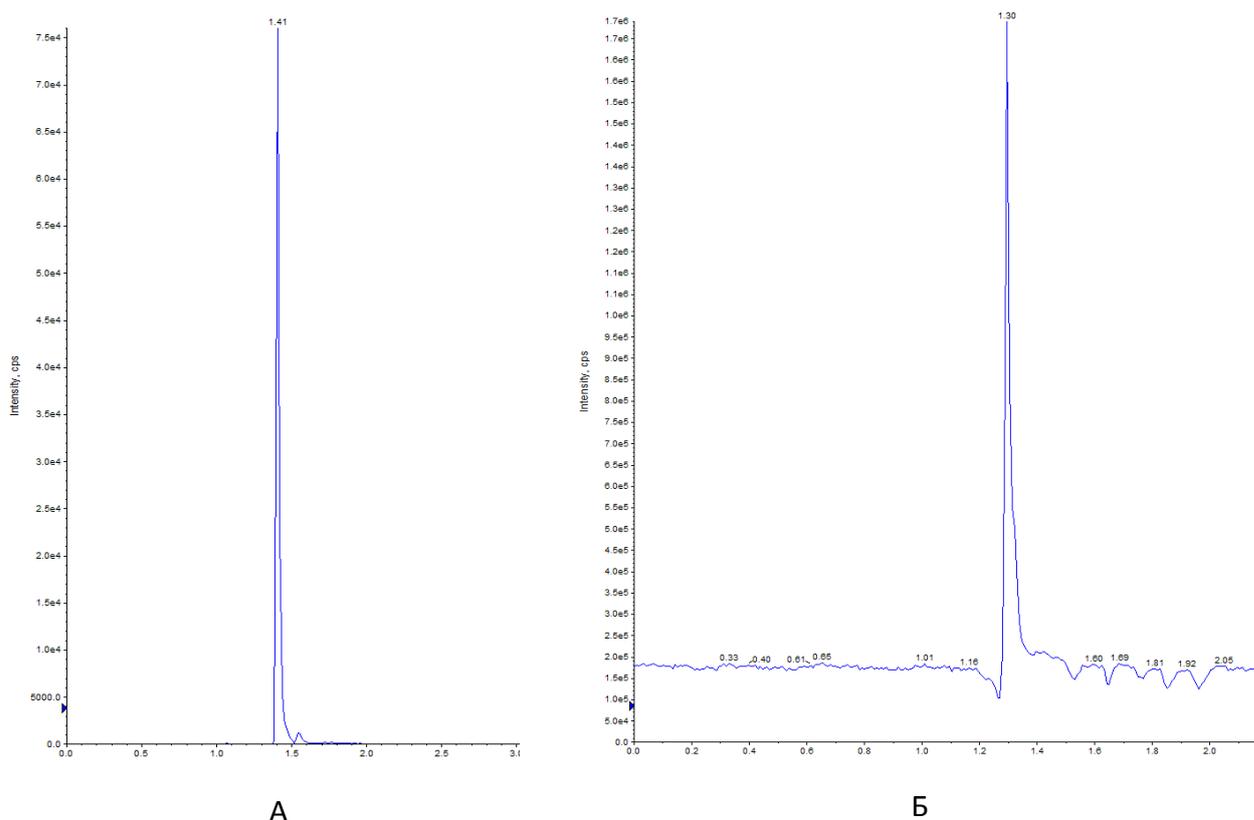


Рис. 2. L-аспарагин (А) и L-аспарагиновая кислота (Б) на хроматограмме гомогената головного мозга крыс.

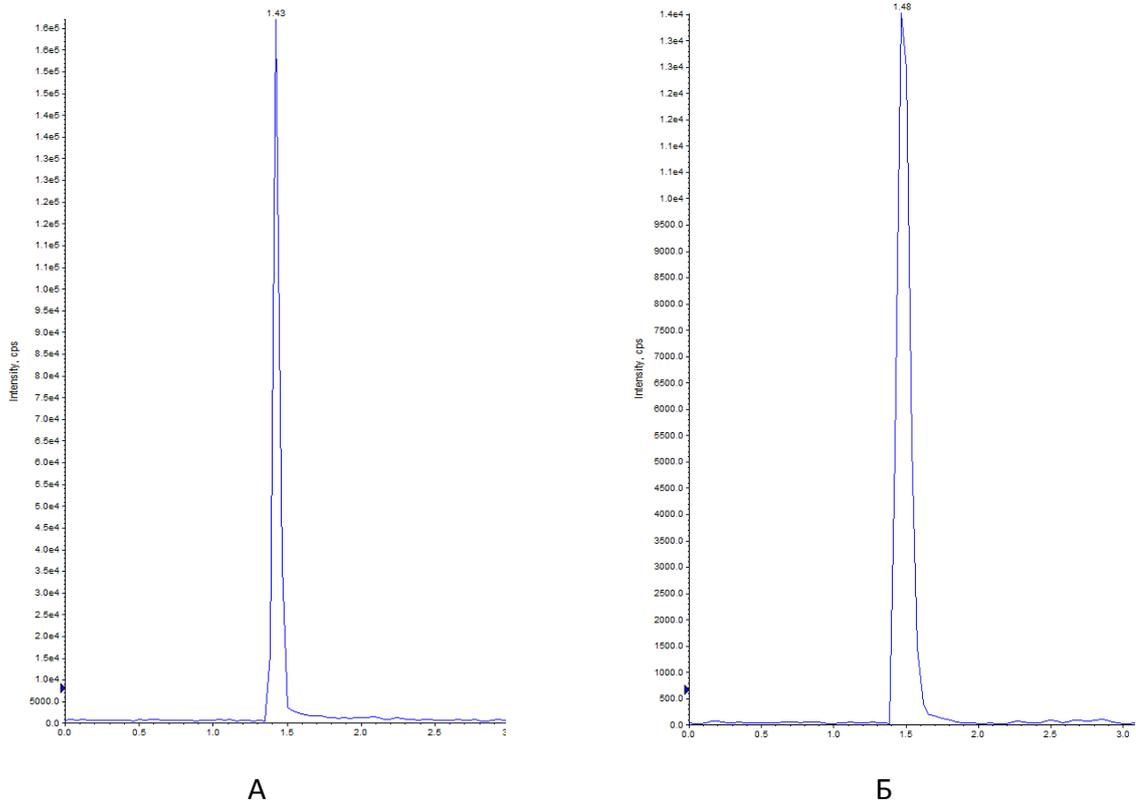
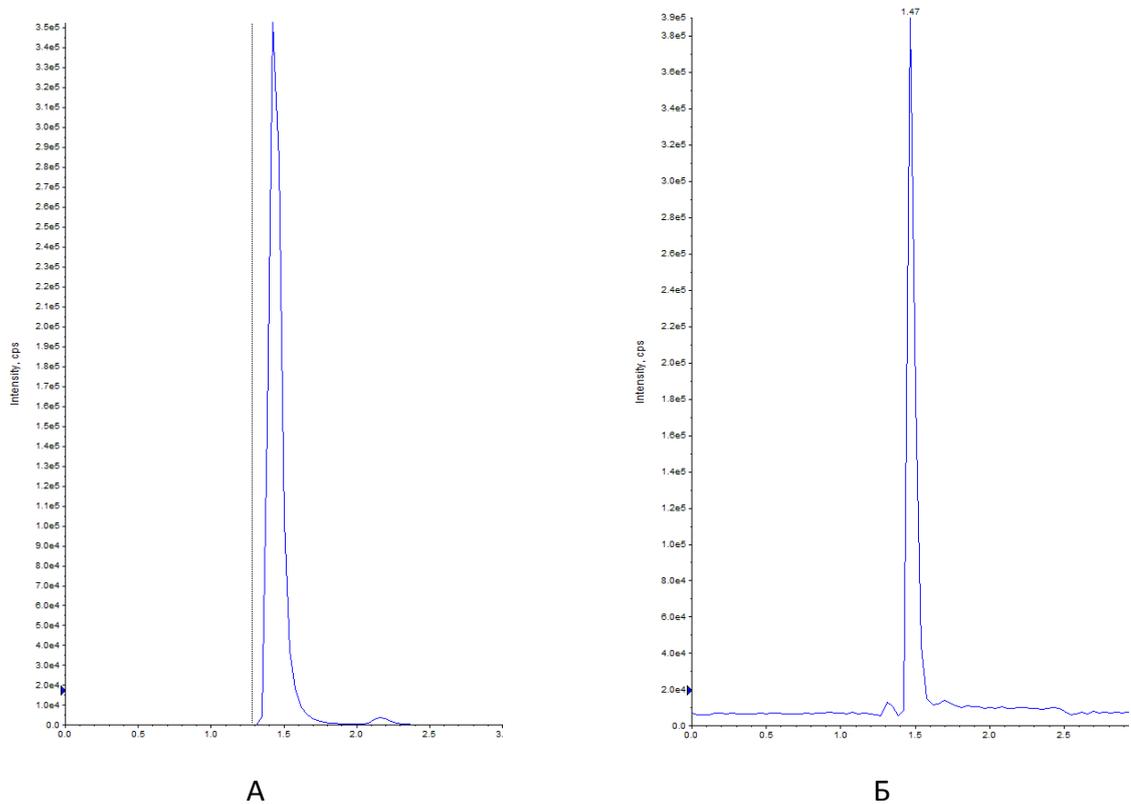


Рис. 3. L-глутамин (А) и L-глутаминовая кислота (Б) на хроматограмме гомогената головного мозга крыс.



Детекцию аминокислот осуществляли масс-спектрометрически. Для каждого аналита подбирали оптимальное значение энергии столкновения. Идентификацию глицина осуществляли при положительной ионизации ($[M+H]^+$) в режиме селективного ионного мониторинга (SIM) по значению m/z 76. Для масс-спектрометрической идентификации остальных аминокислот использовали режим мониторинга множественных реакций (MRM) при положительной ионизации. Значения MRM составили для γ -аминомасляной кислоты, L-аспарагиновой кислоты, L-аспарагина, L-глутаминовой кислоты, L-глутамина соответственно m/z 104 \rightarrow m/z 87 и m/z 45; m/z 134,1 \rightarrow m/z 74; m/z 133,1 \rightarrow m/z 74,1; m/z 148,1 \rightarrow m/z 84; m/z 147,1 \rightarrow m/z 84,1. Хромато-масс-спектрометрические параметры нейроаминокислот приведены в таблице 1.

Таблица 1. Хромато-масс спектрометрические параметры нейроактивных аминокислот

Аналит	Ион-предшественник, m/z	Энергия столкновения, В	Ион-продукт, m/z	Время удерживания, мин
L-аспарагиновая кислота	134,1	22,4	74,0	1,48
L-глутаминовая кислота	148,1	13,0	84,0	1,47
L-аспарагин	133,1	10,0	74,1	1,43
L-глутамин	147,1	20,3	84,1	1,43
Глицин	76,1	-	-	1,32
ГАМК	104,0	8,0	87,0	1,36

Нижние пределы идентификации и количественного определения нейроактивных аминокислот определяли по соотношению сигнал/шум соответственно 1:3 и 1:10 (табл. 2).

Таблица 2. Нижние пределы идентификации и количественного определения нейроактивных аминокислот в гомогенатах головного мозга крыс хромато-масс-спектрометрическим методом

Аналит	Внутренний стандарт	Нижний предел	
		детектирования, мкМ/л	количественного определения, мкМ/л
L-аспарагиновая кислота	L-норвалин	0,01	0,05
L-глутаминовая кислота	L-норвалин	0,03	0,1
L-аспарагин	L-норвалин	0,05	0,45
L-глутамин	L-норвалин	0,04	0,45
Глицин	L-норвалин	0,1	0,25
ГАМК	L-норвалин	5	10

Диапазоны линейности, уравнения регрессии и значения коэффициента корреляции для хромато-масс-спектрометрического метода определения γ -аминомасляной кислоты,

глицина, глутаминовой и аспарагиновой кислот и их амидов в гомогенатах головного мозга крыс приведены в таблице 3.

Таблица 3. Уравнение регрессии, коэффициент корреляции и линейный диапазон при хромато-масс-спектрометрическом определении нейроактивных аминокислот в головном мозге крыс

Аналит	Уравнение регрессии	Линейный диапазон, мкМ/л	Коэффициент корреляции
L-аспарагиновая кислота	$y=1,77 \times 10^4 x + 1,15 \times 10^4$	0,05 – 10,0	0,9999
L-глутаминовая кислота	$y=3,5 \times 10^4 x + 1,12,56 \times 10^5$	0,1 – 40,0	0,9999
L-аспарагин	$y=5,95 \times 10^3 x + 2,13 \times 10^4$	0,45 – 90	0,9998
L-глутамин	$y=6,37 \times 10^4 x + 1,41 \times 10^5$	0,45 – 90	0,9996
Глицин	$y=16,3x + 1,04 \times 10^3$	5 – 500	0,9995
ГАМК	$y=181x+206$	1-1000	1,000

Анализ результатов проведенного экспериментального исследования показал, что вальпрозоламид, обладая высокой липофильностью, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Через 40 минут после внутрибрюшинного введения в дозе 100 мг/кг его содержание в головном мозге подопытных крыс составило $1167,6 \pm 39,4$ мкг/г, а концентрация в плазме крови – $242,0 \pm 29,1$ мкг/мл. Одновременно в головном мозге подопытных крыс, получавших вальпрозоламид, было выявлено изменение содержания нейроактивных аминокислот по сравнению с их уровнем у животных группы контроля, получавших изотонический раствор натрия хлорида. Наиболее существенные изменения уровня нейроаминокислот были выявлены в гиппокампе и во фронтальной коре подопытных животных (табл. 4).

Таблица 4. Содержание аминокислот (Mean \pm S.E.M.) в гиппокампе и фронтальной коре головного мозга крыс при внутрибрюшинном введении вальпрозоламида (100 мг/кг)

Аминокислоты	Структура мозга	Содержание аминокислот, мкг/г	
		Вальпрозоламид	Контроль (0,9%NaCl)
ГАМК	гиппокамп	60,87 \pm 2,40	56,67 \pm 1,92
	фронтальная кора	51,30 \pm 2,12*	46,20 \pm 1,71
Глицин	гиппокамп	1,67 \pm 0,15	1,37 \pm 0,10
	фронтальная кора	1,81 \pm 0,12	1,62 \pm 0,11
L-аспарагиновая кислота	гиппокамп	5,27 \pm 0,14	5,83 \pm 0,27
	фронтальная кора	4,97 \pm 0,22*	5,95 \pm 0,31
L-аспарагин	гиппокамп	0,07 \pm 0,01*	0,13 \pm 0,01
	фронтальная кора	0,06 \pm 0,01*	0,13 \pm 0,02
L-глутаминовая кислота	гиппокамп	4,37 \pm 0,26	4,91 \pm 0,39
	фронтальная кора	5,25 \pm 0,27*	5,98 \pm 0,21

L-глутамин	гиппокамп	7,99±0,34*	6,89±0,31
	фронтальная кора	8,50±0,41*	7,44±0,32

Примечание: * - различия с контролем достоверны ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)

Отмечено, что у интактных животных содержание ГАМК в гиппокампе было в среднем на 22,7% выше ($p < 0,05$), чем во фронтальной коре. В серии опытов с введением вальпрозоламида (100 мг/кг) было обнаружено увеличение уровня этой аминокислоты в головном мозге, преимущественно во фронтальной коре в среднем на 11% ($p < 0,05$). Достоверных изменений содержания глицина под влиянием вальпрозоламида отмечено не было. Уровень глутаминовой кислоты снизился в среднем на 12,2% во фронтальной коре, в гиппокампе отмечена лишь тенденция к снижению уровня данной аминокислоты. Обращает на себя внимание тот факт, что содержание глутамин (амидной формы глутаминовой кислоты, которая образуется в глиальных клетках после захвата глутаминовой кислоты из синаптической щели) под влиянием вальпрозоламида напротив увеличилось соответственно на 15,9% ($p < 0,05$) и 14,2% ($p < 0,05$) в гиппокампе и во фронтальной коре. Одновременно обнаружено снижение уровня аспарагиновой кислоты во фронтальной коре в среднем на 16,5% ($p < 0,05$) и ее амидной формы в среднем в 2 раза ($p < 0,05$) во фронтальной коре и гиппокампе.

Выводы

Таким образом, вальпрозоламид – новое противозепилептическое средство из группы амидных производных вальпроовой кислоты, являясь липофильным соединением, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает выраженные изменения содержания нейроактивных аминокислот. При однократном внутрибрюшинном введении интактным крысам в дозе 100 мг/кг отмечалось характерное для вальпроатов увеличение уровня ГАМК во фронтальной коре головного мозга, снижение уровня возбуждающих нейроаминокислот – аспарагиновой и глутаминовой кислот во фронтальной коре и увеличение уровня амидной формы глутаминовой кислоты в гиппокампе и во фронтальной коре.

Список литературы

1. Малыгин А.С., Попов Н.С., Демидова М.А. Экспериментальное исследование особенностей метаболизма вальпрозоламида. *Верхневолжский медицинский журнал* 2018; 17(4): 3-8.
2. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. 944 с.
3. Пат. 2651572 Российская Федерация, МПК А 61 К 31/433 N-(5-Этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид, обладающий противозепилептической и обезболивающей активностями / С.Я. Скачилова, А.С.Малыгин, Н.С.Попов [и др.]; заявитель и патентообладатель ОАО ВНЦ БАВ. – № 267288; заявл. 13.03.2018; опубл. 20.11.2018, Бюл. № 32. – 1 с.

4. Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н "Правила надлежащей лабораторной практики".
5. Фрейдкова Н.В., Пылаева О.В., Мухин К.Ю. Вальпарин XR в лечении эпилепсии (обзор литературы и описание клинических случаев). *Русский журнал детской неврологии* 2015; 10(3): 37-42.
6. Шнайдер Н.А. Дмитренко Д.В. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2016; 8(2): 94-99.
7. Bertelsen F., Landau AM., Vase KH., Jacobsen J. et al. Acute in vivo effect of valproic acid on the GABAergic system in rat brain: A [¹¹C]Ro15-4513 microPET study. *Brain Res.* 2018 Feb 1; 1680:110-114.
8. Göttlicher M., Minucci S., Zhu P., Krämer O. et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *The EMBO Journal* 2001; 20 (24): 6969-6978.
9. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2012; 16 (10): 695-714.
10. Piplani S, Verma PK, Kumar A. Neuroinformatics analyses reveal GABA_A and SSADH as major proteins involved in anticonvulsant activity of valproic acid. *Biomed Pharmacother.* 2016; 81: 402-410.

Effect of Valprazolamide on the Content of Neuroactive Amino Acids in the Rat Brain

Malygin A. S.

Resident, Chair for Pharmacology and, Clinical Pharmacology

Popov N. S.

Assistant, Chair for Pharmacy

Demidova M. A.

MD, Professor, Head, Chair for Pharmacy

Kudrayshova M. N.

PhD (Biology), Associate Professor, Chair for Pharmacy

Bogomolova O. A.

Assistant, Chair for Pharmacy

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding Author: Malygin Aleksandr; **e-mail:** dr.a.s.m@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Summary

In experiments on rats, the effect of valprazolamide, a new antiepileptic agent from the group of amide derivatives of valproic acid, on the brain content of neuroactive amino acids (GABA, glycine, glutamic and aspartic acids) was studied. Detection of amino acids was performed by gas chromatography-mass spectrometry. It was shown that a single intraperitoneal injection of valprazolamide (100 mg / kg) increases the level of GABA and the amide form of glutamic acid, reduces the levels of asparagine, glutamic and aspartic acids in the rat brain.

Keywords: valproates, antiepileptics, γ -aminobutyric acid, glycine, aspartic acid, glutamic acid

References

1. Malygin A.S., Popov N.S., Demidova M.A. Eksperimental'noe issledovanie osobennostej metabolizma val'prazolamida [An experimental study of the metabolism of valproilamide]. *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal [Upper Volga Medical Journal]* 2018; 17(4): 3-8. (In Russ.)
2. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv [Manual for preclinical studies of pharmaceutical drugs]. Moscow: Grif i K., 2012. (In Russ.)
3. Pat. 2651572 Rossijskaya Federaciya, MPK A 61 K 31/433 N-(5-Ehtil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-propilpentanamid, obladayushchij protivoehpilepticheskoj i obezbolivayushchej aktivnostyami [Russian Federation Patent MPK A 61 K 31/433 H- (5-Ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) -2-propylpentanamide antiepileptic and analgesic activities]/ S.Ya. Skachilova, A.S.Malygin, N.S.Popov et al.; zayavitel' i patentoobladatel' OAO VNC BAV [Patent holder OAO VNC BAV]. – № 267288; decl. 13.03.2018; publ. 20.11.2018, Bull. № 32. (In Russ.)
4. Prikaz MZ RF ot 01.04.2016 № 199n "Pravila nadlezhashchej laboratornoj praktiki" [Ministry of Health Order of 01.04.2016 № 199n "On Good Laboratory Practice Rules"]. (In Russ.)
5. Frejdkova N.V., Pylaeva O.V., Muhin K.Yu. Val'parin HR v lechenii ehpilepsii (obzor literatury i opisaniye klinicheskikh sluchaev) [Valparin XP in the treatment of epilepsy (review of the literature and description of clinical cases)]. *Russkij zhurnal detskoj nevrologii [Russian Journal of Pediatric Neurology]* 2015; 10(3): 37-42. (In Russ.)
6. Shnajder N.A. Dmitrenko D.V. Hronicheskaya intoksikaciya val'proevoy kislotoj v ehpileptologii: diagnostika i lechenie [Chronic intoxication with valproic acid in epileptology: diagnosis and treatment]. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]* 2016; 8(2): 94-99. (In Russ.)
7. Bertelsen F., Landau AM., Vase KH., Jacobsen J. et al. Acute in vivo effect of valproic acid on the GABAergic system in rat brain: A [11C]Ro15-4513 microPET study. *Brain Res.* 2018 Feb 1; 1680:110-114.
8. Göttlicher M., Minucci S., Zhu P., Krämer O. et al Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *The EMBO Journal* 2001; 20 (24): 6969-6978.
9. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2012; 16 (10): 695-714.
10. Piplani S, Verma PK, Kumar A. Neuroinformatics analyses reveal GABA_A and SSADH as major proteins involved in anticonvulsant activity of valproic acid. *Biomed Pharmacother.* 2016; 81: 402-410.

Феномен прекондиционирования в аспектах ишемического повреждения головного мозга

Чефранова Ж. Ю.

д.м.н., профессор, заведующая, кафедра нервных болезней и восстановительной медицины

Яценко Е. А.

старший преподаватель, кафедра нервных болезней и восстановительной медицины

Лысых Е. А.

ассистент, кафедра нервных болезней и восстановительной медицины

Капустина З. А.

студентка 6 курса, Медицинский институт, специальность «Лечебное дело»

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

Автор для корреспонденции: Капустина Злата Александровна, **e-mail:** yourfuturedoctor24@gmail.com

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Ишемический инсульт является наиболее распространенной тяжелой патологией среди всех форм сосудистых поражений головного мозга. На сегодняшний день проблема патогенетической терапии является актуальной ввиду высокой летальности и стойкой инвалидизации пациентов, перенесших инсульт. Цель исследования. Изучение внутренних генетически детерминированных компенсаторно-приспособительных защитных механизмов, выработанных в процессе эволюции, как патогенетического метода в лечении ишемического инсульта. Материал и методы исследования. Был проведен аналитический обзор опубликованных в период 2000-2017 гг. научных работ, посвященных экспериментальным исследованиям ишемического прекондиционирования российских и зарубежных авторов. В ходе исследования детально рассматривается возможность клинического применения данного метода, приводятся данные об эффективности эндогенных защитных механизмов и геномики прекодиционирования, делается заключение об актуальности и научно-практической значимости проведенных исследований.

Ключевые слова: ишемическое прекондиционирование, ишемический инсульт, ишемическая толерантность, нейропротекция

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-109-122

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из основных причин стойкой инвалидизации и высокой летальности в современном мире. Ежегодно в России регистрируется около 460 тысяч цереброваскулярных заболеваний, среди которых ишемический инсульт занимает лидирующую позицию [1,9]. Необходимо подчеркнуть,

что 15 % больных, перенесших инсульт, имели в анамнезе неврологическую симптоматику в виде ТИА [27]. В последние годы частота ишемических инсультов стала превышать в 3 раза количество инфарктов миокарда. По данным Всероссийского центра профилактической медицины, от цереброваскулярных заболеваний умирает 25% мужчин и 39% женщин. В связи с этим одной из актуальных задач неврологии является поиск путей, направленных на защиту ткани мозга от ишемического воздействия, то есть нейропротекцию. Терапевтические и хирургические подходы к лечению цереброваскулярных заболеваний и, в частности, инсультов не всегда оказываются достаточно эффективными [10]. Поэтому особый интерес вызывает возможность использования заложенных в человеческом организме ресурсов.

Эволюционный механизм адаптации

В процессе эволюции животные стали способны к адаптации к вредоносным и повреждающим агентам. Регулярное воздействие различных патогенов способствует перестройке обмена веществ и, впоследствии, дальнейшее влияние этих триггеров не приводит к развитию необратимого повреждения [12]. Так, например, у ткани головного мозга сформировались механизмы адаптации к условиям гипоксии и снижению поступления глюкозы. Установлено, что органы и ткани, которые подверглись обратимой ишемии, не вызывающей структурного повреждения, в последующем способны перенести более тяжелый эпизод ишемии с меньшими потерями. В настоящее время этот феномен носит название ишемического прекодиционирования. В рамках клинической неврологии данный эффект рассматривается как один из потенциальных терапевтических подходов к защите головного мозга у пациентов, входящих в группу риска по острым нарушениям мозгового кровообращения. Раскрытие и изучение механизмов ишемического прекодиционирования может стать основой для создания лекарственных препаратов, направленных на предупреждение ишемических повреждений головного мозга.

В зависимости от вида гипоксии выделяют два вида прекодиционирования:

1. Ишемическое, то есть циркуляторная гипоксия головного мозга. Её можно воспроизвести путем попеременного пережатия и реперфузии сонных артерий.
2. Гипоксическое – экзогенная гипоксия. Она достигается путем периодического вдыхания газовой смеси, обедненной кислородом.

Фармакологическая нейропротекция

Сравнительно малоизученным со стороны патогенеза остается феномен дистантного прекондиционирования, суть которого состоит в том, что кратковременные эпизоды ишемии одного органа повышают устойчивость другого органа к тяжелым ишемическим повреждениям [40]. Наибольшего развития данная концепция достигла при изучении сердца [32,35], однако этот феномен был установлен и при моделировании глобальной ишемии мозга [38]. Опубликовано несколько работ, где показано, что ишемическое прекондиционирование задних конечностей у самцов белых беспородных крыс вызывает защиту головного мозга от последующей ишемии [24]. Были высказаны предположения, что кратковременная ишемия и реперфузия способствуют выбросу гуморальных факторов в системный кровоток, которые повышают устойчивость тканей к повреждающему действию ишемии [14,22,23,26]. К ним могут быть отнесены эндогенные каннабиноиды, эритропоэтин и опиоидные пептиды, синтетические аналоги которых могут быть использованы в качестве фармакологической нейропротекции. Установлено, что эффективность немедикаментозных мероприятий значительно повышается при одновременном использовании вместе с ишемическим прекондиционированием лекарственных препаратов, повышающих устойчивость нервных клеток головного мозга к ишемии, а также стимулирующих репаративные и защитные процессы – фармакологическое прекондиционирование [4]. Так, при изучении защитных эффектов ингаляционных анестетиков на моделях фокальной ишемии мозга крыс [45] было установлено, что 30-ти минутная ингаляция 1,5 МАК изофлурана или севофлурана, предшествующая 90-минутной окклюзии среднемозговой артерии, уменьшала зону инфаркта на 50-60%. В настоящее время также исследуют нейропротективное действие ксенона [33]. Целью исследования [28] было сравнение эффективности различных схем применения рекомбинантного эритропоэтина на неонатальной модели гипоксически-ишемического повреждения мозга крыс. Установлено, что эритропоэтин оказывает дозозависимый нейропротективный эффект. В работе [3] была обоснована возможность применения рекомбинантного эритропоэтина для фармакологического прекондиционирования. Согласно данному исследованию, отмечалось не только снижение объема некротической зоны, но и стимулирование процессов восстановления ишемизированных тканей за счет неоангиогенеза [2]. Помимо рекомбинантного эритропоэтина можно также использовать тадалафил – ингибитор ФДЭ типа 5, введение которого оказывало церебропротективное действие, выражающееся в снижении степени тяжести неврологического дефицита [5].

Ишемическая толерантность

Преко́ндицио́нирование также называют ишемической толерантностью, то есть состоянием повышенной устойчивости тканей к ишемическому повреждению. Установлено, что эффекты ишемических воздействий на нейроны головного мозга зависят

от их количества, продолжительности и интервалов времени между ними. Согласно данным исследований [6,30], если интервал между эпизодами ишемии будет слишком короткий, то мозговая ткань станет чувствительной, а не устойчивой к последующим ишемическим воздействиям.

Выделяют следующие фазы ишемической толерантности [13]:

1. Ранняя или острая фаза – её протекторный эффект возникает в течение нескольких минут и длится несколько часов. Она не требует активации генома, влияющего на образование белков *denovo*, а обусловлена различными посттрансляционными модификациями с использованием синтезированных ранее белков: угнетением активности ионных каналов, фосфорилированием и другими биохимическими механизмами.
2. Отсроченная фаза. Защитный потенциал развивается в течение нескольких часов и может продолжаться несколько суток и недель, так как требует синтеза новых белков.

Ишемическое прекондиционирование в тканях головного мозга вызывает именно отсроченную фазу ишемической толерантности, скрытый период развития которой превышает 24 часа. Ранняя фаза толерантности носит эфемерный характер и способна лишь отсрочить гибель нейронов [11].

Установлено, что патогенез патологических состояний, обусловленных ишемией, в разных органах имеет схожие черты, поэтому один триггер может способствовать развитию толерантности к повреждающей дозе другого. Данный феномен носит название «перекрестная толерантность». Ишемический стимул при этом должен быть достаточной силы, чтобы индуцировать толерантность, но при этом не оказывать повреждающего действия на головной мозг. В клинических условиях определить эффективную и безопасную дозу стимула достаточно сложно, поэтому в настоящее время в рамках изучения перекрестной толерантности ведутся поиски такого оптимального стимула, который был бы не менее эффективным, чем ишемия, но более безопасным и удобным в применении.

Геномика прекондиционирования

Важной темой для изучения является также геномика прекондиционирования, которая лежит в основе нейропротективных механизмов. В экспериментах на мышах была создана модель ишемического прекондиционирования с последующим индуцированным инсультом [39]. В рамках данного исследования использовали профилирование экспрессии генов для выявления тех, которые отвечали за реализацию защитного

эффекта. Было установлено, что при инсульте повышается экспрессия генов, участвующих в активации стрессового и воспалительного ответа, повышении метаболизма и функций ионных каналов, в то время как на фоне прекондиционирования была отмечена тенденция к ее снижению. В исследованиях [19,41] был определен ген NXS1, экспрессия и активность которого повышалась в микроглиальных клетках в ответ на ишемическое повреждение. Основная задача микроглии – это резорбция некротического детрита, состоящего из клеток, дендритов и миелина. Установлено, что при специфическом выпадении функции гена NXS1 отмечается значительное увеличение ишемического повреждения головного мозга у крыс и мышей. Таким образом, действие микроглии является полезным и служит предпосылкой к восстановлению при ишемии головного мозга. Последующие эксперименты показали, что ишемическое прекондиционирование изменяет ответ генома на ишемическое воздействие путем влияния на процессы транскрипции, что приводит к подавлению обмена веществ и иммунных реакций, снижению активности ионных каналов и увеличению времени кровотечения. Эти изменения сходны со способностью тканей к выживанию в период зимней спячки при сниженном кровотоке и в условиях гипоксии.

Экспериментальные данные эффектов ишемического прекондиционирования

Первые данные о протекторном эффекте кратковременных эпизодах ишемии головного мозга были получены в 1990 г. [31]. Было выявлено, что проведение 2-х минутного пережатия сонных артерий у монгольских песчанок за 24-48 часов до 5-ти минутной ишемии, снижало степень повреждения нейронов. В рамках данного исследования учитывались количественные характеристики обратимой ишемии: кратность периодов и их длительность. Экспериментальным путем было доказано, что 2-х минутная ишемия активировала нейропротективные механизмы, а увеличение её длительности приводило к отсроченному необратимому повреждению головного мозга.

В дальнейшем положительные результаты ишемического прекондиционирования были получены при пережатии одной из средних и внутренних сонных артерий [15]. В ходе эксперимента было установлено, что дозированное использование ишемических воздействий, не приводящих к необратимому повреждению мозгового вещества, способствует активации механизмов нейропротекции, которая подтверждалась гистологическими методами исследования.

Биохимические механизмы ишемического preconditionирования

В основе протекторного действия данного феномена лежит активация системы оксида азота и транскрипционных факторов (NFκB, JNK, HIF-1, CREB), повышение активности систем транспорта и утилизации кислорода, систем антиоксидантной защиты, уменьшение митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, синтез ростовых (VEGF, NGF), и нейротрофических факторов (BDNF), белков теплового шока и антиапоптотических белков [20,37]. Preconditionирование также снижает эксайтотоксичность глутамата, способствует выбросу тормозных медиаторов, ограничивает перегрузку клеток ионами кальция в очаге ишемии. Ограничение повреждающих активных форм кислорода и постишемического воспалительного процесса, снижение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и активация системы репарации ДНК в период ишемической реперфузии также являются следствием влияния ишемической толерантности.

Важную роль в реализации защитного эффекта также играют АТФ-зависимые калиевые каналы, которые расположены на плазматических мембранах нейронов, внутренних мембранах митохондрий, в эндотелии и гладкомышечных клетках мозговых сосудов. В основе их протективного эффекта лежит гиперполяризация мембраны и активация механизмов, направленных на препятствие развитию апоптоза [7,8,18].

Нейропротективные эффекты ишемического preconditionирования

Одним из положительных влияний ишемического preconditionирования является его нейропротективный эффект. Перифокальная зона инфаркта – пенумбра – вызывает наибольший интерес при исследовании компенсаторно-восстановительных процессов, развивающихся в ткани головного мозга в условиях ишемии [17,34]. Положительным результатом ишемического preconditionирования является его морфологическое отражение: большая сохранность клеточных элементов, рост дендритов, образование новых синапсов и ограничение воспалительной реакции со стороны глиальных клеток, активный рост нейроглии вокруг очага ишемии [25,36]. По данным литературы, нейроглия обеспечивает гомеостаз и нормальное функционирование нервных клеток, взаимодействует с нейронами посредством химических и электрических синапсов и участвует в межклеточных связях за счет транспорта ионов, метаболитных факторов и вторичных переносчиков. Таким образом, активный рост нейроглии вокруг ишемического очага является компенсаторно-приспособительной реакцией нервной ткани, которая направлена на сохранение и защиту нейрональных функций [42]. В экспериментах, проведенных на грызунах, было также установлено, что ишемическое preconditionирование способно индуцировать нейрогенез.

Клинические исследования ишемического прекондиционирования

Накопленные эмпирические данные о защитном эффекте предшествующих ишемических стимулов и их влияния на клинику и течение последующих эпизодов тяжелой ишемии и, в частности, ишемического инсульта, стали основанием для проведения клинических испытаний. Благодаря многочисленным наблюдениям, было отмечено, что пациенты, длительно страдающие прогрессирующим стенозом брахицефальных артерий, способны адаптироваться к эпизодам ишемии не только за счет развития сосудистых коллатералей, но и за счет повышения устойчивости тканей к гипоксии. И напротив, пациенты с острой окклюзией артериального русла (кардиоэмболия, острый тромбоз), которая развилась без предшествующих эпизодов обратимой ишемии, приводила к тяжелому и необратимому повреждению тканей с развитием зоны инфаркта.

Одно из первых исследований в условиях реальной клинической практики было посвящено изучению влияния предшествующей транзиторной ишемической атаки (ТИА) на исходы перенесенного впоследствии ишемического инсульта [34]. Была установлена связь ТИА с благоприятным функциональным исходом ишемического инсульта, что в дальнейшем стало основанием для более детального изучения. Согласно полученным результатам, была установлена тесная связь между временным интервалом ТИА и выраженностью очагового неврологического дефицита после перенесенного ишемического инсульта. Наиболее благоприятный исход отмечался у пациентов с продолжительностью ТИА от 10 до 20 минут. Также проводились исследования связи перенесенных ТИА и исходов ишемического инсульта в зависимости от его патогенетического подтипа [16]. Было установлено, что предшествующие ТИА связаны с более благоприятными исходами заболевания у больных, перенесших нелакунарный инсульт, в отличие от пациентов с лакунарным ишемическим инсультом.

Изучению ишемического прекондиционирования было посвящено крупномасштабное исследование, проводившееся на базе German Stroke Study [43]. Пациенты были разделены на четыре группы по интервалу времени между предшествующей ТИА и последующим ишемическим инсультом: 1 группа – больше 7 суток; 2 группа – меньше 7 суток; 3 группа – больше 72 часов; 4 группа – меньше 72 часов. В ходе исследования также оценивали исходы ишемического инсульта. На момент госпитализации выраженность неврологического дефицита была достоверно меньше у больных, которые ранее имели эпизоды ТИА.

Главной задачей исследования, проводившегося на базе одной из клиник Германии, являлось изучение защитных механизмов ишемического прекондиционирования с анализом клинических исходов ишемического инсульта и применением инструментальной диагностики для оценки параметров очага инфаркта и состояния кровотока в нем [21,29,44]. В качестве диагностического метода использовали МРТ

головного мозга в режимах перфузии и диффузии в течение первых 12 часов с момента развития первичной симптоматики заболевания. Основываясь на результатах исследования, было установлено, что больные с предшествующими ТИА и меньшим объемом инфаркта мозга имели менее выраженный очаговый неврологический дефицит.

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день результаты рандомизированных контролируемых исследований в условиях клинической практики свидетельствуют об эффективности и потенциальных возможностях применения ишемического прекондиционирования. Но, несмотря на расширение и совершенствование информации о генетических, молекулярных и клеточных компенсаторно-приспособительных механизмах, активизирующихся при ишемическом инсульте, проблема поиска оптимальной и эффективной стратегии интенсивной терапии остается актуальной.

Список литературы

1. Абусуева Б.А., Исмаил-Заде Э.Н., Камчатнов П.Р., Манышева К.Б. Ишемическое прекондиционирование – возможность применения в клинической неврологии. *Практическая медицина* 2017; 1 (102): 22-27.
2. Кладова И.В., Кивва В.Н., Хрипун А.В., Черникова И.В., Страхова Н.Б., Антипова Н.В., Белобородова Т.П., Воробьев И.Ю. Нейропротективные эффекты эритропоэтина: возможности, перспективы и реальность (Обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России* 2014; 3: 28-35.
3. Колесник И.М., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Гудырев О.С., Даниленко Л.М., Корокин М.В., Алехин С.А., Григоренко А.П., Старосельцева О.А. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности. *Биомедицина* 2011; 4: 90-92.
4. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Гороховатский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование. *Общая реаниматология* 2011; 7 (6): 59-65.
5. Мартынова О. В. Влияние фармакологического прекондиционирования с использованием ингибитора ФДЭ-5 тадалафила на ишемические-реперфузионные повреждения головного мозга крыс. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.б.н. Белгород, 2017.
6. Самойленкова Н.С., Гаврилова С.А., Кошелев В.Б. Защитный эффект гипоксического и ишемического прекондиционирования при локальной ишемии мозга крыс. *Доклады академии наук* 2007; 414 (2): 283-285.
7. Самойленкова Н.С., Гаврилова С.А., Дубина А.И., Худоевков Р.М., Пирогов Ю.А., Кошелев В.Б. Роль АТФ-зависимых калиевых каналов в процессе гипоксического и ишемического прекондиционирования у крыс с фокальной ишемией мозга. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2007; 6 (4): 68-77.
8. Самойленкова Н.С. Защитный эффект прекондиционирования при фокальной ишемии мозга: роль АТФ-зависимых калиевых каналов. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.б.н. Москва. 2008.
9. Суслина З.А., Варакин Ю.А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1 (2): 22-28.

10. Суслина З.А., Пирадов М.А., Танамян М.М. Принципы лечения острых ишемических нарушений мозгового кровообращения. Суслина З.А. (ред.). Очерки ангионеврологии. М., 2005. Атмосфера: 206-215.
11. Усенко Л.В., Мальцева Л.А. Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии, нейрореабилитация: [монография]. Т.2. Днепропетровск, АРТ-ПРЕСС, 2008. С. 296.
12. Хочачка П., Сомеро Дж. Стратегия биохимической адаптации. М.: Мир, 1997. С. 398.
13. Цейтлин А.М., Лубнин А.Ю., Зельман В.Л., Элиава Ш.Ш. Ишемическое прекондиционирование мозга. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2010; 3: 14-22.
14. Шмонин А.А., Панов И.Ю., Симаненкова А.В., Просвирнина М.С., Секанов С.С., Мельникова Е.В., Власов Т.Д. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткондиционирование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2010; 4 (3): 29-35.
15. Щербак Н.С., Галагудза М.М., Овчинников Д.А., Юкина Г.Ю., Баранцевич Е.Р., Томсон В.В., Шляхто Е.В. Новый способ моделирования обратимой глобальной ишемии головного мозга у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2011; 152 (11): 592-595.
16. Arboix A., Cabeza N., Garcia-Eroles L. Massons J., Oliveres M., Targa C., Balcells M. Relevance of transient ischemic attack to early neurological recovery after nonlacunar ischemic stroke. *Cerebrovascular Disease* 2004; 18 (4): 304-311.
17. Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra – revision of a concept. *Cellular and Molecular Neurobiology* 1998; 18 (6): 621-638.
18. Ballanyi K. Protective role of neuronal KATP channels in brain hypoxia. *Journal of Experimental Biology* 2004; 207 (18): 3201-3212.
19. Boscia F., Gala R., Pannaccione A., Secondo A., Scorziello A., Di Renzo G., Annunziato L. NCX1 Expression and Functional Activity Increase in Microglia Invading the Infarct Core. *Stroke* 2009; 40 (11): 3608-3617.
20. Cadet J.L., Krasnova I.N. Cellular and Molecular neurobiology of brain preconditioning. *Molecular Neurobiology* 2009; 39 (1): 50-61.
21. Davis S.M., Donnan G.A. Using mismatch on MRI to select thrombolytic responders an attractive hypothesis awaiting confirmation. *Stroke* 2005; 36: 1100-1101.
22. Downey J.M., Davis A.M., Cohen M.V. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Reviews* 2007; 12. (3-4): 181-188.
23. Durukan A., Tatlisumak T. Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection. *Experimental and Translational Stroke Medicine* 2010; 2(1): 2.
24. Hoda M.N., Bhatia K., Hafez S.S., Johnson M.H., Siddiqui S., Ergul A., Zaidi S.K., Fagan S.C., and Hess D.C. Remote Ischemic Preconditioning is Effective After Embolic Stroke in Ovariectomized Female Mice. *Translational Stroke Research* 2014; 5 (4): 484-490.
25. Ito U., Kuroiwa T., Nagasao J., Kawakami E., Oyanagi K. 2006. Temporal profiles of axon terminals, synapses and spines in the ischemic penumbra of the cerebral cortex: ultrastructure of neuronal remodeling. *Stroke* 2006; 37: 2134-2139.
26. Janoff A. Alterations in lysosomes (intracellular enzymes) during shock: Effects of preconditioning (tolerance) and protective drugs. *International Anesthesiology Clinics* 1964; 2: 251-269.
27. Johnston S.C. Ischemic preconditioning from transient ischemic attacks? *Stroke* 2004; 35: 2680-2682.

28. Kellert B.A., McPherson R.J., Juul S.E. Comparison of high-dose recombinant erythropoietin treatment regimens in brain injury newborn rats. *Research in the Field of Pediatrics* 2007; 61 (4): 451-455.
29. Kidwell C.S., Alger J.R., Di Salle F., Starkman S., Villablanca P, Bentson J., Saver J.L. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174-1180.
30. Kirino T. Ischemic tolerance. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism* 2002; 22 (11): 1283-1296.
31. Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M., Hata R., Ueda H., Niihobe M., Handa N., Fukunaga R., Kimura K., Mikoshiba K., Kamada T. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. *Brain Research* 1990; 528: 21-24.
32. Liem D.A., Verdouw P.D., Ploeg H., Kazim S., Duncker D.J. Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2002; 283 (1): 1129-1137.
33. Luo Y., Ma D., Leong E., Sanders R.D., Yu B., Hossain M., Maze M. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology* 2008; 109 (5): 782-789.
34. Moncayo J., de Freitas G.R., Bogousslavsky J., Altieri M., van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect. *Neurology* 2000; 54 (11): 2089-2094.
35. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74 (5): 1124-1136.
36. Nedergaard M., Vorstrup S., Astrup J. Cell density in border zone around old small human brain infarcts. *Stroke* 1986; 17: 1129-1137.
37. Obrenovitch T.P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiological Reviews* 2008; 88: 211-247.
38. Rehni A.K, Singh N., Jaggi A.S., Singh M. Amniotic fluid derived stem cells ameliorate focal cerebral ischemia-reperfusion injury induced behavioral deficits in mice. *Behavioral Brain Research* 2007; 183(1): 95-100.
39. Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., King J.S., Simon R.P. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergency of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis. *Stroke* 2007; 38 (2): 680-685.
40. Tapuria N., Kumar Y., Habib M.M., Abu Amara M., Seifalian A.M., Davidson B.R. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury – a review. *Journal of Surgical Research* 2008; 150 (2): 304-330.
41. Valsecchi V., Pignataro G., Del Prete A., Sirabella R., Matrone C., Boscia F., Scorziello A., Sisalli M.J., Esposito E., Zambrano N., Di Renzo G., Annunziato L. NXC1 is a novel target gene for hypoxia-inducible factor-1 in ischemic brain preconditioning. *Stroke* 2011; 42(3): 754-763.
42. Verkhratsky A., Butt A. Glial neurobiology. John Wiley and Sons. 2007.
43. Weber R., Diener H., Weimar C. German Stroke Study Collaboration. Why do acute ischemic stroke patients with a preceding transient ischemic attack present with less severe stroke? Insights from the German Stroke study. *European Neurology* 2011; 66 (5): 265-270.
44. Wegener S., Gottschalk B., Jovanovic V. 2004. MRI in Acute Stroke Study Group of German Competence Network Stroke. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain. A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2004; 35: 616-621.
45. Zheng S., Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia. *Neuroscience* 2003; 118: 99-106.

Phenomenon of preconditioning in the aspects of the ischemic brain damage

Chepranova Zh. Yu.

Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Nervous Diseases and Restorative Medicine

Yatsenko Ye. A.

Assistant Professor, Chair for Nervous Diseases and Restorative Medicine

Lisikh Ye. A.

Assistant, Chair for Nervous Diseases and Restorative Medicine

Kapustina Z. A.

Student of the 6th year, Medical institute, Faculty of General Medicine

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod National Research University», Belgorod, Russia

Corresponding Author: Kapustina Zlata Alexandrovna, e-mail: yourfuturedoctor24@gmail.com

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship

Summary

Ischemic stroke is the most common severe pathology among all the forms of cerebrovascular diseases. Nowadays the problem of pathogenetic therapy is relevant because of the high lethality and persistent disability of patients who have suffered from stroke. The aim of the study is to analyze the activation of internal genetically determined compensatory adaptive protective mechanisms which have been developed during the evolution progress and to use it as a pathogenetic method of treating for the ischemic insult. The article provides analysis of national and foreign scientific reports from 2000 to 2017, determining the experimental and clinical studies of ischemic preconditioning. The possibility of its application in clinical practice is considered, the data on the effectiveness of endogenous protective mechanisms and neuroprotection are given, the conclusion about the relevance and scientific and practical significance of studies devoted to the phenomenon of preconditioning is made.

Keywords: ischemic preconditioning, ischemic insult, ischemic tolerance, neuroprotection

References

1. Abusueva B.A., Ismailov-Zade E.N., Manisheva K.B. Ishemicheskoe pre kondicionirovaniye – vozmozhnost' primeneniya v klinicheskoy nevrologii. [Ischemic preconditioning – the possibility of application in clinical neurology]. *Practicheskaya medicina [Practical medicine]* 2017; 1 (102): 22-27. (In Russ.)
2. Kladova I.V., Kivva V.N., Hripun A.V., Chernikova I.V., Strahova N.B., Antipova N.V., Beloborodova T.P., Vorob'ev I.Yu. Neyroprotektivniye effekti eritropoetina: vozmozhnosti, perspektivi i real'nost' (Obzor literaturi). [Neuroprotective effects of erythropoietin: opportunities, prospects and reality (Review)]. *Medicinskiy vestnik Yuga Rossii [Medical Bulletin of the South of Russia]* 2014; 3: 28-35. (In Russ.)
3. Kolesnik I.M., Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G., Gudirev O.S., Danilenko L.M., Korokin M.V., Alehin S.A., Grigorenko A.P., Starosel'ceva O.A. Farmakologicheskoye pre kondicionirovaniye eritropoetinom pri ishemii konechnosti. [Pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia]. *Biomedicina [Biomedicine]* 2011; 4: 90-92. (In Russ.)
4. Lihvancev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorohovatskiy Yu. I., Zarzhekiy Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L. Ishemicheskoe i farmakologicheskoye pre kondicionirovaniye. [Ischemic and Pharmacological Preconditioning]. *Obshaya reanimatologia [General Resuscitation]* 2011; 7 (6): 59-65. (In Russ.)

5. Martinova O.V. 2017. Vliyaniye farmakologicheskogo pre kondicionirovaniya s ispol'zovaniem inhibitora FDE-5 tadalafila na ishemicheskie-reperfuzionnye povrezhdeniy agolovnogo mozga kris. [Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic-reperfusion brain injury]. Abstract. dis. for a scientific degree cand. biol. sciences. [Author's abstract, PhD (Biology) thesis] Belgorod, 2017. (In Russ.)
6. Samoylenkova N.S., Gavrilova S.A., Koshelev V.B. Zashitniy effect gipoksicheskogo i ishemicheskogo pre kondicionirovaniya pri local'noy ishemii mozga kris [Protective effect of hypoxic and ischemic preconditioning with local cerebral ischemia of rat's brain]. *Doklady Akademii Nauk [Reports of the Academy of Sciences]* 2007; 414 (2): 283-285. (In Russ.)
7. Samoylenkova N.S., Gavrilova S.A., Dubinina A.I., Hudoerkov R.M., Pirogov Yu.A., Koshelev V.B. Rol' ATF-zavisimih kalievih kanalov v processe gipoksicheskogo i ishemicheskogo pre kondicionirovaniya u kris s fokal'noy ishemiei mozga. [The role of ATP-dependent potassium channels in the process of hypoxic and ischemic preconditioning in rats' brain with focal cerebral ischemia.]. *Regionarnoye krovoobrasheniye i mikrocirkulyaciya [Regional blood circulation and microcirculation]* 2007; 6 (4): 68-77. (In Russ.)
8. Samoylenkova N.S. 2008. Zashitniy effect pre kondicionirovaniya pri focal'noy ishemii mozga: rol' ATF-zavisimich kalievih kanalov. [Protective effect of preconditioning in focal brain ischemia: the role of ATP-dependent potassium channels]. Abstract. dis. for a scientific degree cand. biol. sciences [Author's abstract, PhD (Biology) thesis]. Moscow, 2008. (In Russ.)
9. Suslina Z.A., Varakin Yu.A. Epidemiologicheskiye aspekty izucheniya insulta. Vremya podvodit' itogi. [Epidemiological aspects of the study of stroke. It's time to sum up.] *Annali klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii [Annals of Clinical and Experimental Neurology]* 2007; 1 (2): 22-28. (In Russ.)
10. Suslina Z.A., Piradov M.A., Tanashyan M.M. Principi lecheniya ostrih ishemicheskikh narusheniy mozgovogo krovoobrasheniya. [Principles of treating acute ischemic disorders of cerebral circulation]. In: *Ocherki angionevrologii (Suslina Z.A. Editor) M., Atmosfera. 2005: 206-215. (In Russ.)*
11. Usenko L.V., Malceva L.A. Neyroreanimatologia: neyromonitoring, principy intensivnoy terapii, neyroreabilitatsiya: [monographia]. [Neuroreanimatology: neuromonitoring, principles of intensive care, neurorehabilitation: humorography.]. Vol. 2. Dnepropetrovsk: ART-PRESS, 2008. P.296. (In Russ.)
12. Hochachka P., Somero J. 1997. Strategiya biohimicheskoy adaptatsii. [Biochemical adaptation strategy.].M.: Mir, 1997. P. 398. (In Russ.)
13. Ceitlin A.M., Lubnin A.Yu., Zel'man V.L., Eliava Sh.Sh. Isemicheskoe pre kondicionirovanie mozga. [The ischemic preconditioning of brain]. *Patologiya krovoobrasheniya i kardiohirurgia [Blood Circulation Pathology and Cardiac Surgery]* 2010; 3: 14-22. (In Russ.)
14. Shmonin A.A., Panov I.Yu., Simanenkova A.V., Prosvirnova M.S., Sekanov S.S., Mel'nikova E.V., Vlasov T.D. Endogennaya neyroprotektsiya pri ishemii mozga: eritropoetin, pre- i postkondicionirovaniye. [Endogenous neuroprotection in cerebral ischemia: erythropoietin, pre- and post-conditioning.]. *Annali klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii [Annals of Clinical and Experimental Neurology]* 2010; 4 (3): 29-35. (In Russ.)
15. Sherbak N.S., Galagudza M.M., Ovchinnikov D.A., Yukina G.Yu., Barancevich E.R., Tomson V.V., Shlyakht E.V. Noviy sposob modelirovaniya obratimoy global'noy ishemii golovnogo mozga u kris [A new method to model reversible global brain ischemia in rats]. *Byulleten' eksperiment'noy biologii i medicine [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]* 2011; 152 (11): 592-595. (In Russ.)
16. Arboix A., Cabeza N., Garcia-Eroles L. Massons J., Oliveres M., Targa C., Balcells M. Relevance of transient ischemic attack to early neurological recovery after nonlacunar ischemic stroke. *Cerebrovascular Disease* 2004; 18 (4): 304-311.
17. Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra – revision of a concept. *Cellular and Molecular Neurobiology* 1998; 18 (6): 621-638.

18. Ballanyi K. Protective role of neuronal KATP channels in brain hypoxia. *Journal of Experimental Biology* 2004; 207 (18): 3201-3212.
19. Boscia F., Gala R., Pannaccione A., Secondo A., Scorziello A., Di Renzo G., Annunziato L. NCX1 Expression and Functional Activity Increase in Microglia Invading the Infarct Core. *Stroke* 2009; 40 (11): 3608-3617.
20. Cadet J.L., Krasnova I.N. Cellular and Molecular neurobiology of brain preconditioning. *Molecular Neurobiology* 2009; 39 (1): 50-61.
21. Davis S.M., Donnan G.A. Using mismatch on MRI to select thrombolytic responders an attractive hypothesis awaiting confirmation. *Stroke* 2005; 36: 1100-1101.
22. Downey J.M., Davis A.M., Cohen M.V. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Reviews* 2007; 12. (3-4): 181-188.
23. Durukan A., Tatlisumak T. Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection. *Experimental and Translational Stroke Medicine* 2010; 2(1): 2.
24. Hoda M.N., Bhatia K., Hafez S.S., Johnson M.H., Siddiqui S., Ergul A., Zaidi S.K., Fagan S.C., and Hess D.C. Remote Ischemic Preconditioning is Effective After Embolic Stroke in Ovariectomized Female Mice. *Translational Stroke Research* 2014; 5 (4): 484-490.
25. Ito U., Kuroiwa T., Nagasao J., Kawakami E., Oyanagi K. 2006. Temporal profiles of axon terminals, synapses and spines in the ischemic penumbra of the cerebral cortex: ultrastructure of neuronal remodeling. *Stroke* 2006; 37: 2134-2139.
26. Janoff A. Alterations in lysosomes (intracellular enzymes) during shock: Effects of preconditioning (tolerance) and protective drugs. *International Anesthesiology Clinics* 1964; 2: 251-269.
27. Johnston S.C. Ischemic preconditioning from transient ischemic attacks? *Stroke* 2004; 35: 2680-2682.
28. Kellert B.A., McPherson R.J., Juul S.E. Comparison of high-dose recombinant erythropoietin treatment regimens in brain injury newborn rats. *Research in the Field of Pediatrics* 2007; 61 (4): 451-455.
29. Kidwell C.S., Alger J.R., Di Salle F., Starkman S., Villablanca P, Bentson J., Saver J.L. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174-1180.
30. Kirino T. Ischemic tolerance. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism* 2002; 22 (11): 1283-1296.
31. Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M., Hata R., Ueda H., Niihobe M., Handa N., Fukunaga R., Kimura K., Mikoshiba K., Kamada T. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. *Brain Research* 1990; 528: 21-24.
32. Liem D.A., Verdouw P.D., Ploeg H., Kazim S., Duncker D.J. Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2002; 283 (1): 1129-1137.
33. Luo Y., Ma D., Leong E., Sanders R.D., Yu B., Hossain M., Maze M. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology* 2008; 109 (5): 782-789.
34. Moncayo J., de Freitas G.R., Bogousslavsky J., Altieri M., van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect. *Neurology* 2000; 54 (11): 2089-2094.
35. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74 (5): 1124-1136.
36. Nedergaard M., Vorstrup S., Astrup J. Cell density in border zone around old small human brain infarcts. *Stroke* 1986; 17: 1129-1137.

37. Obrenovitch T.P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiological Reviews* 2008; 88: 211-247.
38. Rehni A.K, Singh N., Jaggi A.S., Singh M. Amniotic fluid derived stem cells ameliorate focal cerebral ischemia-reperfusion injury induced behavioral deficits in mice. *Behavioral Brain Research* 2007; 183(1): 95-100.
39. Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., King J.S., Simon R.P. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergency of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis. *Stroke* 2007; 38 (2): 680-685.
40. Tapuria N., Kumar Y., Habib M.M., Abu Amara M., Seifalian A.M., Davidson B.R. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury – a review. *Journal of Surgical Research* 2008; 150 (2): 304-330.
41. Valsecchi V., Pignataro G., Del Prete A., Sirabella R., Matrone C., Boscia F., Scorziello A., Sisalli M.J., Esposito E., Zambrano N., Di Renzo G., Annunziato L. NXC1 is a novel target gene for hypoxia-inducible factor-1 in ischemic brain preconditioning. *Stroke* 2011; 42(3): 754-763.
42. Verkhratsky A., Butt A. Glial neurobiology. John Wiley and Sons. 2007.
43. Weber R., Diener H., Weimar C. German Stroke Study Collaboration. Why do acute ischemic stroke patients with a preceding transient ischemic attack present with less severe stroke? Insights from the German Stroke study. *European Neurology* 2011; 66 (5): 265-270.
44. Wegener S., Gottschalk B., Jovanovic V. 2004. MRI in Acute Stroke Study Group of German Competence Network Stroke. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain. A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2004; 35: 616-621.
45. Zheng S., Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia. *Neuroscience* 2003; 118: 99-106.